

Université de Montréal

**Étude de la tomodensitométrie spectrale quantitative
et ses applications en radiothérapie**

par

Mikaël Simard

Département de Physique
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiæ Doctor (Ph.D.)
en Physique
orientation physique médicale

4 février 2021

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

**Étude de la tomодensitométrie spectrale quantitative
et ses applications en radiothérapie**

présentée par

Mikaël Simard

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Richard MacKenzie

(président-rapporteur)

Hugo Bouchard

(directeur de recherche)

Jean-François Carrier

(membre du jury)

Simon Rit

(examineur externe)

Pierre Thibault

(représentant du doyen de la FAS)

Thèse acceptée le

2 février 2021

SOMMAIRE

La tomodensitométrie par rayons-X (CT) est une modalité d'imagerie produisant une carte tridimensionnelle du coefficient d'atténuation des rayons-X d'un objet. En radiothérapie, le CT fournit de l'information anatomique et quantitative sur le patient afin de permettre la planification du traitement et le calcul de la dose de radiation à livrer. Le CT a plusieurs problèmes, notamment (1) une limitation au niveau de l'exactitude des paramètres physiques quantitatifs extraits du patient, et (2) une sensibilité aux biais causés par des artéfacts de durcissement du faisceau. Enfin, (3) dans le cas où le CT est fait en présence d'un agent de contraste pour améliorer la planification du traitement, il est nécessaire d'effectuer un deuxième CT sans agent de contraste à des fins de calcul de dose, ce qui augmente la dose au patient. Ces trois problèmes limitent l'efficacité du CT pour certaines modalités de traitement qui sont plus sensibles aux incertitudes comme la protonthérapie.

Le CT spectral regroupe un ensemble de méthodes pour produire plusieurs cartes d'atténuation des rayons-X moyennées sur différentes plages énergétiques. L'information supplémentaire, pondérée en énergie qui est obtenue permet une meilleure caractérisation des matériaux analysés. Le potentiel de l'une de ces modalités spectrales, le CT bi-énergie (DECT), est déjà bien démontré en radiothérapie, alors qu'une approche en plein essor, le CT spectral à comptage de photons (SPCCT), promet davantage d'information spectrale à l'aide de détecteurs discriminateurs en énergie. Par contre, le SPCCT souffre d'un bruit plus important et d'un conditionnement réduit. Cette thèse investigate la question suivante : y a-t-il un bénéfice à utiliser plus d'information résolue en énergie, mais de qualité réduite pour la radiothérapie ? La question est étudiée dans le contexte des trois problèmes ci-haut.

Tout d'abord, un estimateur maximum *a posteriori* (MAP) est introduit au niveau de la caractérisation des tissus post-reconstruction afin de débruiter les données du CT spectral. L'approche est validée expérimentalement sur un DECT. Le niveau de bruit du pouvoir d'arrêt des protons diminue en moyenne d'un facteur 3.2 à l'aide de l'estimateur MAP. Celui-ci permet également de conserver généralement le caractère quantitatif des paramètres physiques estimés, le pouvoir d'arrêt variant en moyenne de 0.9% par rapport à l'approche conventionnelle. Ensuite, l'estimateur MAP est adapté au contexte de l'imagerie avec agent de contraste. Les résultats numériques démontrent un bénéfice clair à utiliser le SPCCT pour l'imagerie virtuellement sans contraste par rapport au DECT, avec une réduction de l'erreur RMS sur le pouvoir d'arrêt des protons de 2.7 à 1.4%. Troisièmement, les outils développés ci-haut sont validés expérimentalement sur un micro-SPCCT de la compagnie MARS Bioimaging, dont le détecteur à comptage de photons est le Medipix 3, qui est utilisé pour le suivi de particules au CERN. De légers bénéfices au niveau de l'estimation des propriétés physiques à l'aide du SPCCT par rapport au DECT sont obtenus pour des matériaux substitués à des tissus humains. Finalement, une nouvelle paramétrisation du coefficient d'atténuation pour l'imagerie pré-reconstruction est proposée, dans le but ultime de corriger les artéfacts de durcissement du faisceau. La paramétrisation proposée élimine les biais au niveau de l'exactitude de la caractérisation des tissus humains par rapport aux paramétrisations existantes. Cependant, aucun avantage n'a été obtenu à l'aide du SPCCT par rapport au DECT, ce qui suggère qu'il est nécessaire d'incorporer l'estimation MAP dans l'imagerie pré-reconstruction via une approche de reconstruction itérative.

Mots-clés : Tomodensitométrie à Rayons-X, Tomodensitométrie Multi-Énergie, Radiothérapie, Tomodensitométrie Spectrale, Détecteur à comptage de photons, Protonthérapie, Imagerie par agents de contraste, Imagerie virtuellement sans contraste, MARS Bioimaging, Medipix 3.

SUMMARY

X-ray computed tomography (CT) is an imaging modality that produces a tridimensional map of the attenuation of X-rays by the scanned object. In radiation therapy, CT provides anatomical and quantitative information on the patient that is required for treatment planning. However, CT has some issues, notably (1) a limited accuracy in the estimation of quantitative physical parameters of the patient, and (2) a sensitivity to biases caused by beam hardening artifacts. Finally, (3) in the case where contrast-enhanced CT is performed to help treatment planning, a second scan with no contrast agent is required for dose calculation purposes, which increases the overall dose to the patient. Those 3 problems limit the efficiency of CT for some treatment modalities more sensitive to uncertainties, such as proton therapy.

Spectral CT regroups a set of methods that allows the production of multiple X-ray attenuation maps evaluated over various energy windows. The additional energy-weighted information that is obtained allows better material characterization. The potential of one spectral CT modality, dual-energy CT (DECT), is already well demonstrated for radiation therapy, while an upcoming method, spectral photon counting CT (SPCCT), promises more spectral information with the help of energy discriminating detectors. Unfortunately, SPCCT suffers from increased noise and poor conditioning. This thesis thus investigates the following question: is there a benefit to using more, but lower quality energy-resolved information for radiotherapy? The question is studied in the context of the three problems

discussed earlier.

First, a maximum *a posteriori* (MAP) estimator is introduced for post-reconstruction tissue characterization for denoising purposes in spectral CT. The estimator is validated experimentally using a commercial DECT. The noise level on the proton stopping power is reduced, on average, by a factor of 3.2 with the MAP estimator. The estimator also generally conserves the quantitative accuracy of estimated physical parameters. For instance, the stopping power varies on average by 0.9% with respect to the conventional approach. Then, the MAP estimation framework is adapted to the context of contrast-enhanced imaging. Numerical results show clear benefits when using SPCCT for virtual non-contrast imaging compared to DECT, with a reduction of the RMS error on the proton stopping power from 2.7 to 1.4%. Third, the developed tools are validated experimentally on a micro-SPCCT from MARS Bioimaging, which uses the Medipix 3 chip as a photon counting detector. Small benefits in the accuracy of physical parameters of tissue substitutes materials are obtained. Finally, a new parametrization of the attenuation coefficient for pre-reconstruction imaging is proposed, whose ultimate aim is to correct beam hardening artifacts. In a simulation study, the proposed parametrization eliminates all biases in the estimated physical parameters of human tissues, which is an improvement upon existing parametrizations. However, no advantage has been obtained with SPCCT compared to DECT, which suggests the need to incorporate MAP estimation in the pre-reconstruction framework using an iterative reconstruction approach.

Keywords: X-ray computed tomography, Multi-energy computed tomography, radiation therapy, Spectral computed tomography, Photon counting detector, Proton therapy, Contrast-enhanced imaging, Virtual non-contrast imaging, MARS Bioimaging, Medipix 3.

Table des matières

| | |
|--|-------|
| Sommaire | v |
| Summary | vii |
| Liste des tableaux | xv |
| Table des figures | xvii |
| Liste des sigles et des abréviations | xxiii |
| Liste des contributions | xxv |
| Remerciements | xxix |
| Chapitre 1. Introduction générale | 1 |
| 1.1. Contexte | 1 |
| 1.1.1. Tomodensitométrie simple énergie | 1 |
| 1.1.2. Principes de radiothérapie | 3 |
| 1.1.3. Rôle de la tomodensitométrie en radiothérapie | 4 |
| 1.1.4. Limitations associées à l'imagerie conventionnelle | 6 |
| 1.1.5. Imagerie spectrale | 10 |
| 1.2. Buts de la thèse | 14 |
| 1.3. Structure de la thèse | 15 |
| Chapitre 2. Théorie de la tomodensitométrie spectrale | 17 |

| | |
|--|-----------|
| 2.1. Tomodensitométrie par rayons-X..... | 17 |
| 2.1.1. Principes physiques..... | 17 |
| 2.1.2. Interprétation des données radiographiques..... | 22 |
| 2.1.3. Reconstruction analytique : rétroprojection filtrée..... | 24 |
| 2.1.4. Artéfact de durcissement du faisceau..... | 27 |
| 2.1.5. Technologies spectrales..... | 29 |
| 2.2. Lien entre la tomodensitométrie et la radiothérapie..... | 35 |
| 2.2.1. Propriétés radiologiques des tissus..... | 36 |
| 2.2.2. Simulations Monte Carlo pour le calcul de dose..... | 38 |
| 2.2.3. Méthode de conversion en CT simple énergie..... | 41 |
| 2.3. Impact potentiel des méthodes spectrales en radiothérapie..... | 44 |
| 2.3.1. Limites de la méthode simple énergie..... | 45 |
| 2.3.2. Impact sur la dosimétrie..... | 45 |
| 2.3.3. Impact en imagerie avec agent de contraste..... | 47 |
| 2.4. Méthodes de caractérisation des tissus en CT spectral..... | 51 |
| 2.4.1. Méthodes sur données reconstruites : Méthodes paramétriques..... | 51 |
| 2.4.2. Méthodes sur données reconstruites : décomposition à N matériaux ... | 54 |
| 2.4.3. Méthodes sur données brutes : principes d'Alvarez et Macovski..... | 58 |
| 2.5. Bruit, conditionnement et dimensionnalité..... | 60 |
| 2.5.1. Bruit en imagerie spectrale..... | 60 |
| 2.5.2. Conditionnement..... | 62 |
| 2.5.3. Dimensionnalité des tissus..... | 63 |
| Chapitre 3. Débruitage des données en imagerie spectrale post- reconstruction : introduction à l'article 1..... | 67 |

| | |
|---|------------|
| 3.1. Mise en contexte et objectifs | 67 |
| 3.2. Sommaire des résultats et impact | 73 |
| Chapitre 4. Electron density and effective atomic number estimation in a maximum a posteriori framework for dual-energy computed tomography..... | 75 |
| Contribution des auteurs | 75 |
| 4.1. Introduction..... | 79 |
| 4.2. Materials and methods | 81 |
| 4.2.1. Stoichiometric calibration for DECT data..... | 81 |
| 4.2.2. Maximum <i>a posteriori</i> estimation..... | 82 |
| 4.2.3. Theoretical study | 84 |
| 4.2.4. Experimental validation on phantom data | 86 |
| 4.2.5. Experimental study on patient data..... | 87 |
| 4.3. Results | 89 |
| 4.4. Discussion..... | 95 |
| 4.5. Conclusion | 105 |
| Acknowledgements | 106 |
| Chapitre 5. Le potentiel de l'imagerie spectrale en imagerie avec agent de contraste : introduction à l'article 2 | 107 |
| 5.1. Mise en contexte et objectifs..... | 107 |
| 5.2. Sommaire des résultats et impact | 109 |

| | |
|---|------------|
| Chapitre 6. The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy | 113 |
| Contribution des auteurs | 113 |
| 6.1. Introduction | 116 |
| 6.2. Theory | 118 |
| 6.2.1. CT data in the presence of contrast agents..... | 118 |
| 6.2.2. The conservation of volume constraint | 120 |
| 6.2.3. Least squares solution for MECT data | 120 |
| 6.2.4. Maximum a posteriori solution for MECT data | 125 |
| 6.3. Methods | 128 |
| 6.3.1. Simulation framework I : ideal CT numbers..... | 128 |
| 6.3.2. Simulation framework II : virtual patient | 132 |
| 6.3.3. Tissue characterization methods settings..... | 135 |
| 6.3.4. Calculation of radiotherapy-related quantities | 135 |
| 6.4. Results | 136 |
| 6.4.1. Ideal CT numbers | 136 |
| 6.4.2. Virtual patient | 139 |
| 6.5. Discussion and conclusion | 142 |
| Acknowledgements | 147 |
| Chapitre 7. Validation expérimentale des algorithmes développés : introduction à l'article 3..... | 149 |
| 7.1. Mise en contexte et objectifs..... | 149 |
| 7.2. Sommaire des résultats et impact | 153 |

| | |
|--|------------|
| Chapitre 8. Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy | 157 |
| Contribution des auteurs | 157 |
| 8.1. Introduction | 161 |
| 8.2. Materials and methods | 163 |
| 8.2.1. Analyzed materials | 163 |
| 8.2.2. Image acquisition | 165 |
| 8.2.3. Material characterization | 166 |
| 8.2.4. Quantitative performance evaluation | 173 |
| 8.3. Results | 174 |
| 8.4. Discussion | 178 |
| 8.5. Conclusion | 184 |
| 8.6. Acknowledgements | 185 |
| Chapitre 9. Imagerie pré-reconstruction analytique : introduction à l'article 4 | 187 |
| 9.1. Mise en contexte et objectifs | 187 |
| 9.2. Sommaire des résultats et impact | 191 |
| Chapitre 10. Parametrization of multi-energy CT projection data with eigentissue decomposition | 193 |
| Contribution des auteurs | 193 |
| 10.1. Introduction | 196 |

| | |
|---|------------|
| 10.2. Materials and methods | 198 |
| 10.2.1. Eigentissue decomposition | 198 |
| 10.2.2. Adaptation to sinogram space | 201 |
| 10.2.3. Classification approach | 202 |
| 10.2.4. Simulation framework | 205 |
| 10.3. Results | 210 |
| 10.4. Discussion | 214 |
| 10.5. Conclusions | 218 |
| Acknowledgements | 219 |
| Chapitre 11. Autres contributions à la recherche | 221 |
| 11.1. Estimation du spectre des rayons-X en DECT | 221 |
| 11.2. Génération de cartes synthétiques de densité électronique à l'aide de l'IRM et du DECT | 224 |
| 11.3. Impact sur le calcul de dose en protonthérapie | 229 |
| Chapitre 12. Conclusion et directions futures | 233 |
| 12.1. Conclusions générales sur l'état de l'imagerie spectrale en radiothérapie . | 233 |
| 12.2. Retour sur les buts spécifiques | 235 |
| 12.3. Directions futures | 239 |
| Bibliographie | 241 |

Liste des tableaux

| | | |
|--------|---|-----|
| 4.2.1 | Image acquisition parameters and noise properties for the two clinical datasets used in this work. The average Gammex 467 noise is estimated following the methodology presented in section 4.2.2. | 89 |
| 4.3.1 | RMSE on the mean error and average standard deviation (σ) calculated over various subsets of the Gammex 467 inserts using the least squares and MAP formalisms, for ρ_e , Z_{med} and the SPR. | 93 |
| 4.3.2 | Quantitative evaluation of ρ_e , Z_{med} and SPR with least squares and the MAP method for various uniform structures identified in the clinical datasets and shown in figure 4.3.7. Values are reported as the mean \pm the standard deviation, and statistics on the HU of both energies are reported. | 95 |
| 6.3.1 | Estimated noise for each MECT modality. | 134 |
| 8.2.1 | Electron density relative to water ρ_e , mass density ρ and elemental composition (%) of tissue substitute materials for the Gammex 467 (first 13 materials) and 472 (last 14 materials) phantoms. | 164 |
| 8.2.2 | Omnipaque-240 concentration [I], ProHance concentration [Gd] (both in mg/mL) and relative electron density ρ_e of the contrast agent solutions used in the present study. | 165 |
| 10.2.1 | Parametric expressions of the attenuation coefficient used to characterize human tissues with MECT. | 209 |

| | |
|--|-----|
| 10.3.1 Accuracy and precision on the SPR for each modality, parametrization and tissue type. Metrics are reported in relative values (%), and for the SECT-equivalent noise level of 15 HU..... | 214 |
| 11.1.1 Performance de diverses bases de décomposition afin d'estimer un spectre de rayons-X par une méthode de transmission. L'erreur RMS est calculée sur la forme du spectre pour toutes les énergies. ΔE représente la différence entre l'énergie moyenne du spectre réel et estimé. Les valeurs sont rapportées pour les spectres de 80 / 140 kVp..... | 224 |

Table des figures

| | | |
|--------|---|----|
| 1.1.1 | Géométrie de base d'un tomodynamomètre. | 2 |
| 1.1.2 | Spectre polyénergétique d'une source de rayons-X du CT <i>Siemens SOMATOM Definition FLASH</i> . Adapté des données fournies généreusement par le vendeur. | 3 |
| 1.1.3 | Flux opérationnel en radiothérapie. | 5 |
| 1.1.4 | Étapes détaillées de l'imagerie pré-traitement. À l'étape A.3, C+ et C- représentent respectivement les scans avec et sans agent de contraste. | 7 |
| 1.1.5 | Étapes détaillées de la planification et du calcul de la dose à délivrer. | 8 |
| 1.1.6 | Impact du bruit en CT multi-énergie. | 12 |
| 2.1.1 | Coefficient d'atténuation par unité de masse de l'eau et du plomb. | 18 |
| 2.1.2 | Géométrie en tomodynamométrie. | 21 |
| 2.1.3 | Création d'un sinogramme. | 23 |
| 2.1.4 | Reconstruction simple d'image basée sur le théorème de la tranche centrale. | 25 |
| 2.1.5 | Principe de la rétroprojection filtrée. | 26 |
| 2.1.6 | Origine du durcissement du faisceau. | 27 |
| 2.1.7 | Conséquences du durcissement du faisceau. | 28 |
| 2.1.8 | Schématisation d'un DECT utilisant la technologie à deux sources. | 31 |
| 2.1.9 | Principe d'un détecteur à comptage de photons. | 32 |
| 2.1.10 | Schématisation d'un CT à comptage de photons. | 33 |
| 2.1.11 | Réponse du détecteur $D(E',E)$ pour une source monoénergétique. | 34 |

| | |
|--|-----|
| 2.1.12 Spectre réaliste d'un PCCT..... | 35 |
| 2.2.1 Exemple d'un fantôme d'étalonnage | 42 |
| 2.2.2 Courbes d'étalonnage HU- ρ_e | 43 |
| 2.3.1 Schématisation du principe d'imagerie VNC..... | 48 |
| 2.3.2 Exemple clinique d'imagerie VNC..... | 49 |
| 2.3.3 Exemple d'imagerie SPCCT (pelvis) avec plusieurs agents de contraste..... | 51 |
| 2.4.1 Principe des eigentissues..... | 57 |
| 2.4.2 Schématisation de la méthode pré-reconstruction d'Alvarez et Macovski. ... | 59 |
| 2.5.1 Coefficients d'atténuation de divers tissus et agents de contraste. | 65 |
| 3.1.1 Distribution dans l'espace (ρ_e, Z_{eff}) des tissus White et Woodard. | 69 |
| 3.1.2 Effet du paramètre α sur $P(\boldsymbol{\theta})$ | 71 |
| 4.3.1 Probability density function of the prior $P(\rho_e, Z_{\text{med}})$ using $\alpha = 0.3$ for various media..... | 89 |
| 4.3.2 Impact of the regularization parameter α on various physical parameters, and cost function..... | 90 |
| 4.3.3 Performance of the MAP framework for various physical parameters..... | 91 |
| 4.3.4 Experimental validation of the MAP formalism on the Gammex 467 phantom. | 92 |
| 4.3.5 General noise reduction performance of the MAP approach ($\alpha=0.3$)..... | 93 |
| 4.3.6 General performance of the MAP method in the presence of CT artifacts.... | 94 |
| 4.3.7 ROIs used to perform quantitative analysis of both frameworks. | 94 |
| 4.4.1 Overlay of the MAP-derived SPR distribution with the negative logarithm of the posterior probability for clinical datasets. | 100 |
| 5.1.1 Imagerie VNC : performances relatives du DECT et SPCCT..... | 108 |

| | | |
|-------|--|-----|
| 6.3.1 | Overall spectra for DECT and PCCT with 3 to 5 energy bins. | 131 |
| 6.3.2 | Virtual patient geometry. | 134 |
| 6.4.1 | Absolute errors on contrast agent fractions using PCCT with 4 bins. | 137 |
| 6.4.2 | Absolute errors on radiotherapy-related parameters using PCCT with 4 bins. | 138 |
| 6.4.3 | RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies. | 138 |
| 6.4.4 | Performance of iodine quantification on the simulated virtual patient with Bayesian ETD using MECT. | 139 |
| 6.4.5 | Accuracy of radiotherapy-relevant tissue parameters estimated with Bayesian ETD using MECT. | 140 |
| 6.4.6 | RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies, for all pixels. | 141 |
| 6.4.7 | RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies, for selected organs. | 141 |
| 7.1.1 | Prototype SPCCT de MARS Bioimaging. | 150 |
| 7.1.2 | Système de détection du SPCCT de MARS. | 151 |
| 7.2.1 | Imagerie des <i>K edge</i> sur le système MARS : fraction d'iode | 155 |
| 7.2.2 | Imagerie des <i>K edge</i> sur le système MARS : fraction de gadolinium | 156 |
| 7.2.3 | Imagerie des <i>K edge</i> sur le système MARS : densité électronique VNC | 156 |
| 8.2.1 | Comparison of image quality between the DECT and SPCCT systems. | 166 |
| 8.3.1 | Accuracy of radiotherapy-related parameters for DECT and SPCCT. | 175 |
| 8.3.2 | Accuracy of elemental fractions for DECT and SPCCT. | 175 |
| 8.3.3 | Quantitative analysis of bones with DECT and SPCCT. | 176 |

| | | |
|--------|---|-----|
| 8.3.4 | Quantitative analysis of iodine-enhanced vials with DECT and SPCCT. | 177 |
| 8.3.5 | Parametric maps of iodine-enhanced vials for DECT and SPCCT. | 178 |
| 8.3.6 | Performance of multi-contrast agent characterization with SPCCT. | 179 |
| 9.1.1 | Schéma de la méthode post-reconstruction. | 188 |
| 9.1.2 | Schéma de la méthode pré-reconstruction. | 188 |
| 10.2.1 | Pre-reconstruction ETD - classification framework. | 204 |
| 10.2.2 | List of materials and geometry used. | 206 |
| 10.2.3 | Effective spectra $\psi_n(E)$ for (a) DECT and (b) PCCT with 4 bins. | 207 |
| 10.3.1 | Distribution of SPR errors for pre-reconstruction ETD and reference methods. | 211 |
| 10.3.2 | Performance of pre-reconstruction ETD for SPR and EAC estimation compared to reference methods, using DECT. | 212 |
| 10.3.3 | Performance of pre-reconstruction ETD for SPR and EAC estimation compared to reference methods, using PCCT. | 213 |
| 11.1.1 | Génération des fonctions de base $g_n(E)$ pour l'estimation spectrale. | 223 |
| 11.1.2 | Reconstruction de spectres de rayons-X à partir d'une méthode en transmission et des spectres propres. | 223 |
| 11.2.1 | Scan des spécimens pour la création de CT synthétiques. | 226 |
| 11.2.2 | Exemple de cartes de CT synthétique. | 227 |
| 11.2.3 | Erreur de validation croisée sur ρ_e synthétique pour SECT et DECT. | 228 |
| 11.2.4 | ρ_e synthétique en fonction de ρ_e estimé, pour SECT et DECT. | 229 |
| 11.3.1 | Principe de l'étude dosimétrique. | 230 |
| 11.3.2 | Courbe de déposition de doses de faisceaux de protons pour SECT et MECT. | 231 |

| | |
|---|-----|
| 11.3.3 Distribution de l'erreur moyenne sur la portée des protons pour les trois modalités d'imagerie évaluées (SPCCT est représenté par MECT)..... | 232 |
|---|-----|

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

| | |
|---------------|--|
| AAPM | American Association of Physicists in Medicine |
| ASTRO | American Society for Radiation Oncology |
| AQPMC | Association Québécoise des Physiciens Médicaux du Québec |
| BETD | Décomposition en <i>eigentissues</i> Bayésienne (Bayesian Eigentissue decomposition) |
| BH | Durcissement du faisceau (Beam Hardening) |
| CAL | Coefficient d'atténuation linéaire |
| CERN | Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire |
| CHUM | Centre Hospitalier de l'Université de Montréal |
| CRCHUM | Centre de recherche du CHUM |
| CSDA | Continuous Slowing Down Approximation |
| CT | Tomodensitométrie (Computed tomography) |
| ED | Densité électronique (Electron Density) |
| ETD | Décomposition en <i>eigentissues</i> (Eigentissue decomposition) |
| DECT | Tomodensitométrie double énergie (Dual Energy CT) |
| ESTRO | European Society for Radiation Oncology |
| FBP | Rétroprojection filtrée (Filtered BackProjection) |
| HU | Unité Hounsfield (Hounsfield Unit) |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| MAP | Maximum <i>à posteriori</i> |

| | |
|--------------|---|
| MARS | Medipix All Resolution System |
| MC | Monte Carlo |
| MV | MégaVoltage |
| PCD | Détecteur à comptage de photons (Photon Counting Detector) |
| RMSE | Racine de l'erreur quadratique moyenne (Root Mean Square Error) |
| SECT | Tomodensitométrie simple énergie (Single Energy CT) |
| SNR | Rapport signal sur bruit (Signal to Noise Ratio) |
| SPCCT | Tomodensitométrie à comptage de photons (Spectral Photon Counting CT) |
| SPR | Pouvoir d'arrêt relatif (Stopping Power Ratio) |
| TF | Transformée de Fourier |
| TTCF | Théorème de la Tranche Centrale de Fourier |

LISTE DES CONTRIBUTIONS

ARTICLES PUBLIÉS DANS DES REVUES SCIENTIFIQUES AVEC COMITÉ DE LECTURE

1. **Simard M**, Bär E, Blais D, Bouchard H (2020). Electron density and effective atomic number estimation in a maximum a posteriori framework for dual-energy computed tomography. *Medical Physics* 47 (9) : 4137-4149.
2. **Simard M**, Panta Raj K, Bell Stephen T, Butler Anthony PH, Bouchard H (2020). Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy. *Medical Physics* 47 (8) : 3423-3434.
3. **Simard M**, Lalonde A, Bouchard H (2020). Parametrizing multi-energy CT projection data with eigentissue decomposition. *Physics in Medicine and Biology* 65 (15) 155001.
4. **Simard M**, Lapointe A, Lalonde A, Bahig H, Bouchard (2019). The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiation therapy. *Physics in Medicine and Biology* 64 (11) : 115020.
5. Lalonde A, **Simard M**, Remy C, Bär E, Bouchard H (2018). The impact of dual-and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology* 63 (19) : 19502.
6. Lalonde A, Remy C, **Simard M**, Bouchard H (2018). Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation *Physics in Medicine and Biology* 63 (15) : 15NT01.

PRÉSENTATIONS ORALES À DES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

1. **Simard M**, Panta RK, Bell S, Butler A, Bouchard H (2020). Towards spectral photon counting CT for radiation therapy. Rencontre annuelle de l'AQPMC 2020 [conférence virtuelle].
2. Deslile E, **Simard M**, Bedwani S, Bouchard H (2020). Un outil de calcul scientifique pour l'imagerie spectrale. Rencontre annuelle de l'AQPMC 2020 [conférence virtuelle].

3. **Simard M**, Panta RK, Prebble H, Butler A, Butler P, Bouchard H (2020). Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy. ESTRO 2020 Annual Meeting, Vienna, Austria [conférence virtuelle].
4. **Simard M**, Lapointe A, Lalonde A, Bahig H, Bouchard H (2019). The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiation therapy. The 5th Workshop on Medical Applications of Spectroscopic X-ray Detectors, CERN, Geneva, Switzerland.
5. **Simard M**, Lapointe A, Lalonde A, Bahig A, and Bouchard H (2018). Contrast-Enhanced Photon Counting CT Using Bayesian Eigentissue Decomposition for Radiotherapy Applications. AAPM 2018 annual meeting, Nashville, USA.
6. Lalonde A, **Simard M**, Remy C, Bär E and Bouchard H (2018). Full Monte Carlo Evaluation of Proton Range Uncertainties Using Single-, Dual-and Multi-Energy CT. AAPM 2018 annual meeting, Nashville, USA.
7. **Simard M**, Lalonde A, Bouchard H (2018). Eigentissue Decomposition for Multi-Energy CT Reconstruction. The 5th International Conference on Image Formation in X-ray Computed Tomography, Salt Lake City, USA.
8. **Simard M** and Bouchard H (2017). Beam Hardening Correction Using Eigentissue Decomposition on DECT Raw Data. AAPM 2017 annual meeting, Denver, USA.
9. **Simard M**, Pirenne A, Bedwani S, Blais D, Cote JC, Bouchard H (2017). Bayesian MRI-based Technique for Calculating Synthetic CT images. AAPM 2017 annual meeting, Denver, USA.
10. **Simard M** and Bouchard H (2017). Correction du durcissement du faisceau en CT bi-énergie. Rencontre annuelle de l'AQPMC en 2017, Trois-Rivières, Canada.

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE À DES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES

1. **Simard M**, Bär E, Bouchard H. Electron density and effective atomic number estimation in a maximum a posteriori framework for dual-energy computed tomography. European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO) 2020 Annual Meeting, Vienna, Austria.
2. **Simard M**, Panta Raj K, Bell Stephen T, Butler Anthony PH, Bouchard H. Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy (2020). Québec Bioimaging Network annual meeting 2020, Montréal, Canada.

3. **Simard M** and Bouchard H (2017). A Monte-Carlo based eigenspectrum decomposition technique for computed tomography. International Conference on Monte Carlo Techniques for Medical Applications 2017, Naples, Italy.
4. Zhang S, Lapointe A, **Simard M**, Bahig H, Carrier JF, Campeau M-P, Filion És, Roberge D, Bedwani S (2020). Evaluation of Radiation Dose Effect on Lung Function Using Iodine Maps Derived from Serial Dual-Energy Computed Tomograms. ASTRO 2020 annual meeting, Vancouver, Canada [conférence virtuelle].

PRÉSENTATIONS ORALES À TITRE DE CONFÉRENCIER INVITÉ

1. *Perspectives in spectral tomodensitometry*. Symposium interdisciplinaire sur la tomographie à faisceau conique, CRCHUM (14/06/2019).
2. *Multi-energy CT imaging for radiation therapy*. MARS Bioimaging research group, University of Canterbury, Christchurch, New-Zealand (22/01/2019).
3. *Spectral computed tomography for radiotherapy*. Radiation Dosimetry group, National Physical Laboratory, United Kingdom (19/06/2018).

REMERCIEMENTS

Hugo, j'ai décidé de poursuivre un doctorat sous ta supervision pour apprendre davantage ton approche envers les problèmes qu'un physicien rencontre, et pour atteindre ton niveau de rigueur scientifique. Merci de m'avoir transféré tout ce savoir, et pour les innombrables séances à faire des maths autour de la tomodensitométrie sur un tableau blanc. Merci d'avoir partagé ta philosophie sur tant de sujets - la manière d'écrire, de penser en sciences, d'organiser des présentations, et sur la vie en général. Je te remercie également pour toutes les opportunités de recherche, de voyage et de collaboration auxquelles tu m'as exposé au cours de mes études.

J'ai eu la chance de collaborer avec des personnes tellement talentueuses et agréables durant mon doctorat. J'aimerais remercier spécialement trois personnes qui ont tous façonné positivement mon doctorat ; Andréanne Lapointe, Arthur Lalonde et Esther Bär. Merci pour les discussions scientifiques, les séances de course à pied, les soirées au pub et le bon temps passé en conférence - j'espère que notre amitié et collaboration scientifique se poursuivront tout au long de nos parcours respectifs.

I had the pleasure of visiting the wonderful MARS Bioimaging team in New-Zealand to validate some algorithms developed in this thesis. I'd like to especially thank Raj Panta and Vivek Nair who became instant friends, and for all the lunches we spent together. Raj, thank you for the many scientific discussions, and the occasional cricket lesson around a few beers. A special thank to Brian Goulter for taking me everywhere on the south island - it really is the most beautiful place on earth, and it would not have been the same without

your presence and knowledge.

J'aimerais remercier mes parents, Maria et Richard, de m'avoir toujours motivé à persévérer dans mes interminables études. Merci également à mes beaux parents, Denise et Michel, pour vos encouragements soutenus depuis plusieurs années.

Merci à mon amoureuse, Charlotte Allard, pour tellement de choses ; ton support inconditionnel en mes capacités, ton écoute, tes suggestions sur la manière de gérer mon doctorat, et les innombrables heures passées à m'écouter pratiquer des présentations orales, et à relire tout ce que j'écris. À tous les jours, tu me rappelles que la chose la plus importante, malgré le doctorat, c'est de se retrouver tous les deux. Je suis heureux d'avoir progressé dans mon doctorat en même temps que le tiens ; ça nous a permis de toujours se comprendre, et d'avancer dans la vie au même rythme.

Chapitre 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. CONTEXTE

1.1.1. Tomodensitométrie simple énergie

Un tomodensitomètre par rayons-X, appelé scanner CT (*computed tomography*), est un système d'imagerie médicale qui produit une carte tridimensionnelle (3D) du niveau d'atténuation des rayons-X par les matériaux se trouvant à l'intérieur de l'objet imagé. Cette carte 3D est obtenue en utilisant la technique de tomographie, qui permet de reconstruire le volume intérieur d'un objet à partir d'un ensemble de mesures produites en dehors de celui-ci.

Dans le cas des tissus présents dans un être humain, l'atténuation des rayons-X dépend principalement de la densité électronique des tissus¹, et plus faiblement de la composition élémentaire de ceux-ci [1]. En ce sens, le CT est principalement utilisé afin d'inférer une carte 3D de la densité électronique des tissus à l'intérieur du patient. Conventionnellement, le volume obtenu est observé et/ou analysé sous forme de coupes 2D (d'épaisseur millimétrique) du patient pouvant être générées dans tous les plans de l'espace.

La géométrie de base d'un CT est présentée à la figure 1.1.1, dans le plan transverse du patient (de la tête aux pieds). Une source émet des rayons-X qui sont partiellement atténués par le patient. Ensuite, les photons restants sont captés par une barrette de détecteurs. Après

1. Cette observation est valide uniquement pour les énergies de rayons-X utilisées en tomodensitométrie.

la détection, la paire source-détecteur tourne d'un angle donné autour du patient, et prends une nouvelle mesure. Une collection de ces mesures à une multitude d'angles permet enfin la reconstruction du volume intérieur du patient.

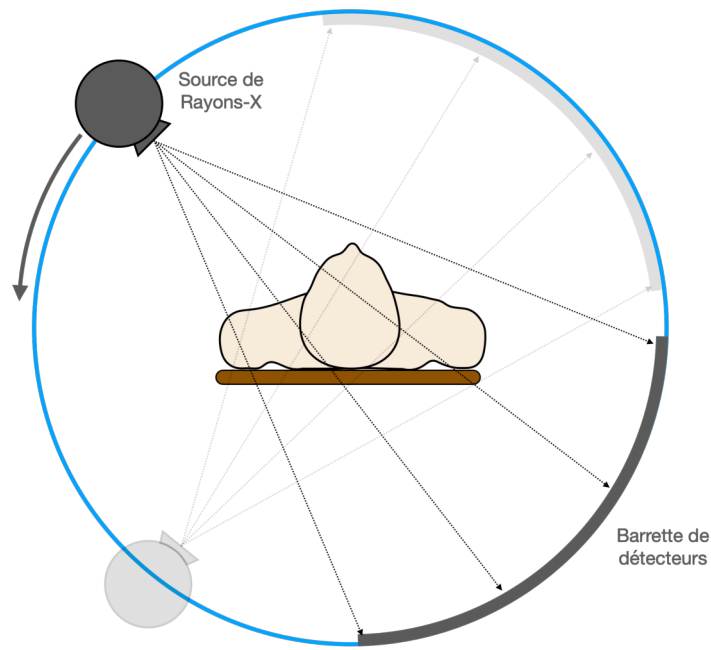


FIGURE 1.1.1. Géométrie de base d'un tomodynamomètre.

La majorité des CT commerciaux sont dits CT simple énergie, ou SECT (*single energy CT*). La source de rayons-X d'un CT commercial est toujours polyénergétique, avec des photons dont l'énergie se retrouve typiquement entre 20 et 140 keV. Un exemple est montré à la figure 1.1.2). Cependant, le type de détecteur utilisé en SECT, qualifié d'intégrateur en énergie, ne permet aucune discrimination au niveau de l'énergie des photons arrivant au détecteur. Le signal de tous les photons incidents est intégré sur leurs énergies, et le détecteur affiche une mesure d'intensité unidimensionnelle, malgré le contenu spectral très riche de l'ensemble des particules détectées. Par convention, le SECT correspond à un système de tomodynamométrie qui n'utilise qu'une seule source de rayons-X et un mode de détection intégrant sur les énergies.

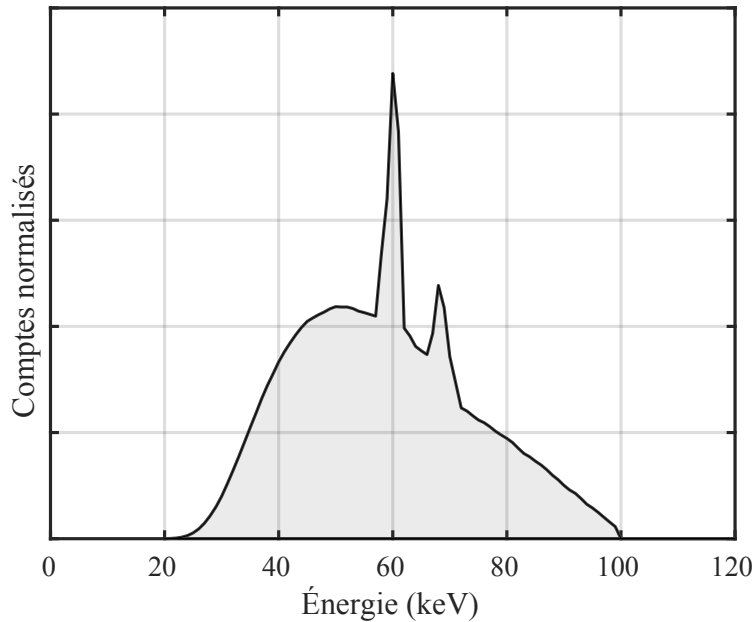


FIGURE 1.1.2. Spectre polyénergétique d’une source de rayons-X du CT *Siemens SOMATOM Definition FLASH*. Adapté des données fournies généreusement par le vendeur.

Pour un faisceau de rayons-X donné (une ligne pointillée de la figure 1.1.1), le SECT ne fournit donc qu’une unique information concernant l’atténuation totale du faisceau au travers du chemin traversé par celui-ci. L’avantage est un problème tomographique plus simple à résoudre, alors que le désavantage est la perte de la dimension spectrale du problème. Comme illustré dans ce travail, considérer la dimension énergétique en CT mène à une meilleure estimation des propriétés physiques de l’objet traversé.

1.1.2. Principes de radiothérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement des cancers utilisant de la radiation ionisante (rayons-X, électrons ou protons) pour éradiquer des cellules cancéreuses. De nos jours, l’approche est utilisée chez près de la moitié des patients atteints d’un cancer [2]. Les cellules cancéreuses sont éliminées lorsque des macromolécules nécessaires au fonctionnement d’une cellule (par exemple, l’ADN) sont endommagées au-delà du niveau de réparation possible des cellules. Le dommage peut être obtenu de manière directe via des bris des doubles brins d’ADN par des particules chargées de haute énergie telles que les protons. Le dommage peut également être produit indirectement par des espèces réactives

de l'oxygène issues des interactions entre les rayons-X de haute énergie et les molécules d'eau à proximité des cellules. En règle générale, une dose de radiation ionisante donnée a le potentiel d'être autant néfaste pour les cellules cancéreuses que les cellules saines. En ce sens, le but de la radiothérapie est de faire un maximum de dommage au site tumoral, tout en épargnant autant que possible les structures saines avoisinantes. L'approche de traitement la plus répandue utilise des photons d'énergie de plusieurs MeV, bien que l'utilisation des protons est en plein essor.

En radiothérapie conventionnelle, des accélérateurs linéaires sont utilisés pour traiter les patients à l'aide de rayons-X. Les appareils actuels offrent beaucoup de flexibilité; ils peuvent générer des photons d'énergie maximale entre 3 et 25 MeV, permettent six degrés de liberté entre le patient et le faisceau et offrent la possibilité d'un traitement modulé en intensité [3]. Ces développements technologiques permettent d'optimiser la déposition de dose au site tumoral, tout en minimisant la dose aux organes à risque et tissus sains.

Les protons, qui sont de lourdes particules chargées, possèdent des propriétés balistiques avantageuses par rapport aux photons. Leur énergie est déposée presque intégralement vers la fin de leur parcours, ce qui a l'avantage de produire une distribution de dose de radiation davantage conforme à la tumeur. Ceci leur confère un bénéfice théorique par rapport aux photons utilisés en radiothérapie conventionnelle, et il en résulte que la protonthérapie est une modalité de traitement qui a le potentiel de surpasser les techniques actuelles de radiothérapie [4]. Selon le *Particle Therapy Co-Operative Group*, plus de 35 centres de protonthérapie sont actuellement en construction dans le monde, alors qu'une centaine de centres sont en activité.

1.1.3. Rôle de la tomodesitométrie en radiothérapie

Afin de comprendre le rôle du SECT en radiothérapie et identifier les limitations de celui-ci, le flux opérationnel de base d'un traitement de radiothérapie est présenté. Suite au diagnostic de la tumeur et à la prescription d'une dose de radiation à livrer au site tumoral, le flux opérationnel se résume essentiellement aux trois étapes (A,B et C) illustrées à la figure 1.1.3.

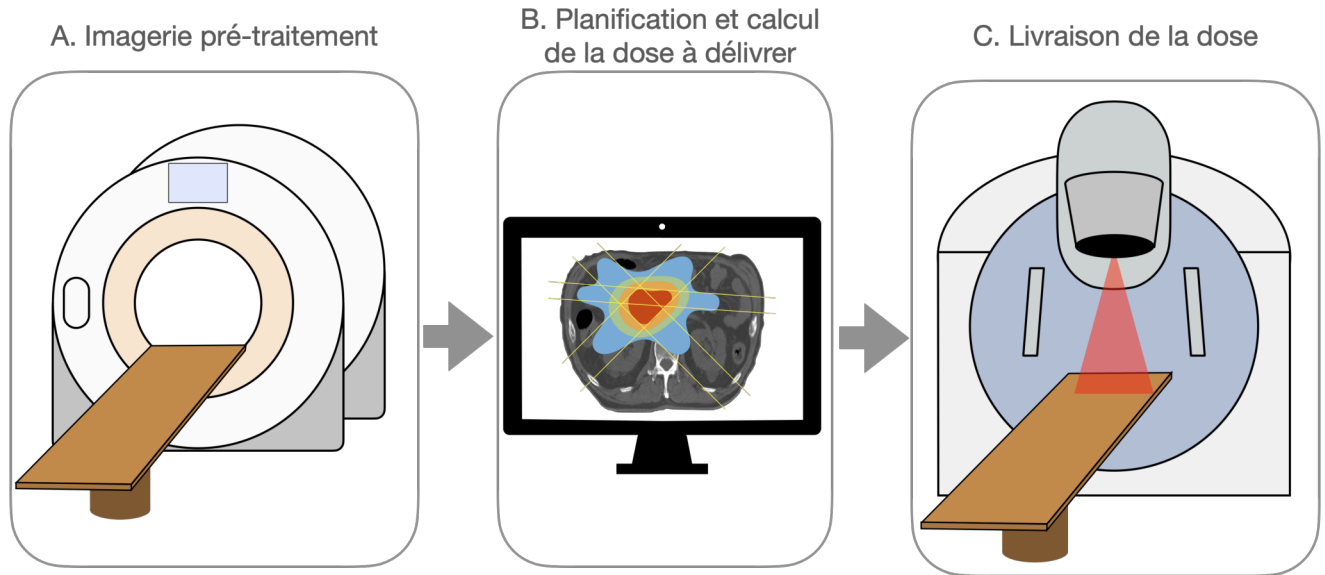


FIGURE 1.1.3. Flux opérationnel en radiothérapie.

La première étape, l'imagerie pré-traitement, consiste à effectuer un scan CT avec le patient en position de traitement. Ceci permet d'obtenir de l'information anatomique ainsi que quantitative sur les tissus du patient. En effet, afin d'effectuer la planification du traitement (étape B), une estimation de la densité et de la composition élémentaire des tissus traversés est requise afin de modéliser les interactions physiques entre les tissus du patient et la radiation ionisante pour le calcul de dose. Tout au long de ce travail, on appelle la **caractérisation des tissus** le processus intégral d'estimation des paramètres physiques des tissus (densité, composition) pour un patient à partir du CT.

Afin que la radiothérapie soit efficace, un plan de traitement personnalisé de radiothérapie doit être produit pour chaque patient. Ce plan détaille la manière dont la radiation doit être livrée vers le patient afin de déposer la dose de radiation requise dans la tumeur dans le but de livrer la prescription du radio-oncologue. Les données anatomiques et quantitatives du patient obtenues lors de la caractérisation des tissus sont fournies en entrée à cette étape, ce qui permet le calcul de dose à l'intérieur du patient. Davantage de détails sur le calcul de dose sont fournis à la section 2.2.

Selon la modalité de traitement choisie, le plan calculé à l'étape B du flux opérationnel est généralement livré en plusieurs fractions à l'étape C. Deux exemples de modalité de traitement sont détaillés suivant la figure 1.1.5.   cette étape, il est supposé que le patient se trouve dans la même position qu'à l'imagerie ( tape A). En ce sens, plusieurs facteurs associés au mouvement (erreurs de positionnement, mouvement du patient lors du traitement, changements anatomiques du patient entre les fractions de traitement) contribuent à limiter la précision intrinsèque des traitements de radiothérapie.

Bien que l'imagerie puisse être utilisée pour mitiger ces sources d'incertitude [5], les articles présentés dans cette thèse ne se concentrent que sur les étapes A et B. En effet, le flux opérationnel présenté à la figure 1.1.3 illustre l'importance de l'imagerie pré-traitement. Si celle-ci produit une estimation imprécise (bruit dans les images) ou inexacte (biais dans les images) des paramètres physiques requis pour le calcul de dose, celui-ci sera à son tour imprécis et/ou biais , ce qui pourrait compromettre l'efficacité du traitement et ne pas mener au résultat clinique escompté. En ce sens, toute forme d'erreur introduite lors de la caractérisation des tissus est une source d'incertitude en radiothérapie. Une imagerie inexacte peut donc réduire les bénéfices attendus des modalités de traitement avancées, ce qui justifie le besoin de maximiser la qualité de la caractérisation des tissus.

1.1.4. Limitations associées à l'imagerie conventionnelle

Le SECT possède certaines limitations intrinsèques qui limitent son efficacité en radiothérapie. Pour mieux comprendre celles-ci, les étapes 1 et 2 du flux opérationnel en radiothérapie sont davantage détaillées aux figures 1.1.4 et 1.1.5. Puisque le CT produit intrinsèquement un faible contraste entre les tissus mous, il est parfois difficile de différencier les tissus sains des lésions, et de délimiter précisément les structures anatomiques du patient pour le calcul de dose [6]. Pour remédier à ce problème, l'étape A.1 (illustrée à la figure 1.1.4) est effectuée dans certains cas : un agent de contraste, typiquement à base d'iode, est injecté au patient préalablement au scan afin de rehausser le contraste des tissus mous.

Par la suite, à l'étape A.2, les données brutes sont acquises au CT. Les données brutes correspondent à des radiographies du patient pour un angle de projection donné. Ces données sont ensuite utilisées à l'étape A.3 lors du processus de reconstruction d'image. À partir de l'ensemble des projections à tous les angles (le sinogramme) et par des algorithmes analytiques ou itératifs, la carte 3D du niveau d'atténuation des tissus est reconstruite. Davantage de détails sur les étapes A.2 et A.3 sont présentés à la section 2.1.

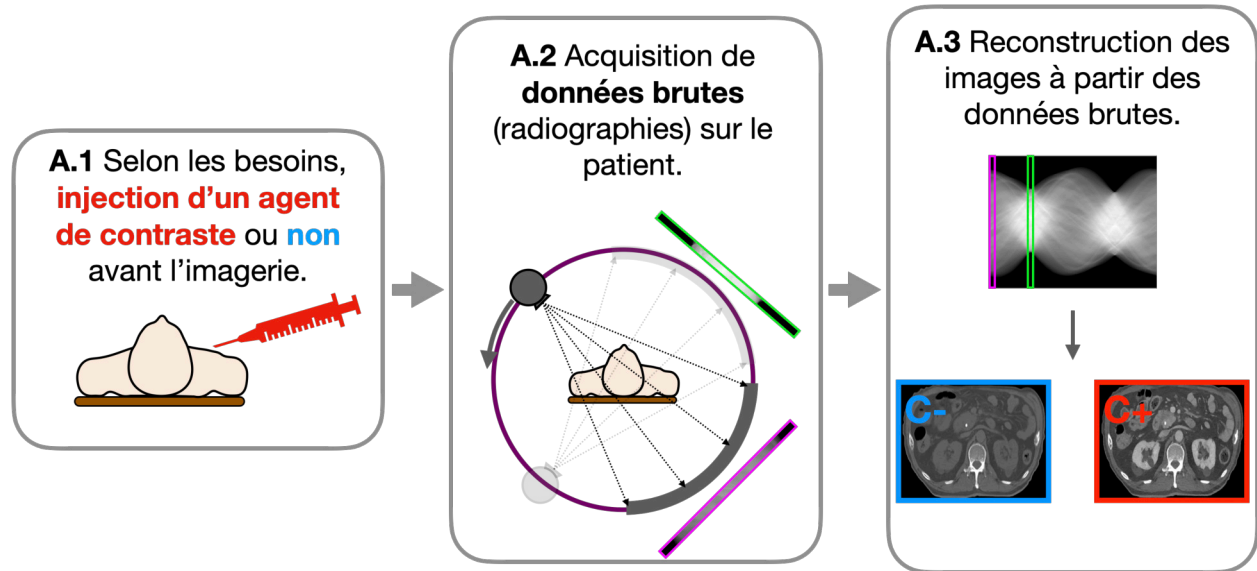


FIGURE 1.1.4. Étapes détaillées de l'imagerie pré-traitement. À l'étape A.3, C+ et C- représentent respectivement les scans avec et sans agent de contraste.

L'étape B est détaillée à la figure 1.1.5. L'étape de la planification du traitement débute en B.1 par le contour des structures d'intérêt (site tumoral à traiter, organes à risque) par un radio-oncologue. Ensuite, l'étape B.2 consiste à caractériser les tissus. Les propriétés physiques des tissus requises pour le calcul de dose (étape B.5) sont extraites à partir des mesures d'atténuation à l'aide de modèles physiques appropriés. Ces méthodes sont détaillées aux sections 2.2.3 et 2.4.

L'étape B.3 est la sélection d'une approche de traitement. Selon les technologies disponibles, il est possible, par exemple, de traiter en radiothérapie 3D conforme où les positions du faisceau de traitement sont choisies par le dosimétriste (exemple du haut à l'étape B.3). Une approche plus récente et optimale s'appelle le VMAT (exemple du bas), pour *Volumetric*

Modulated Arc Therapy. Ici, la tête du faisceau se déplace continuellement sur un arc autour du patient et l'irradie en continu [7]. Dans les deux cas, un collimateur multilame (exemple du bas de l'étape B.4) est utilisé pour adapter le profil 2D d'intensité de chaque faisceau à la forme du site à traiter. Dans tous les cas de traitement, les lames sont ajustables.

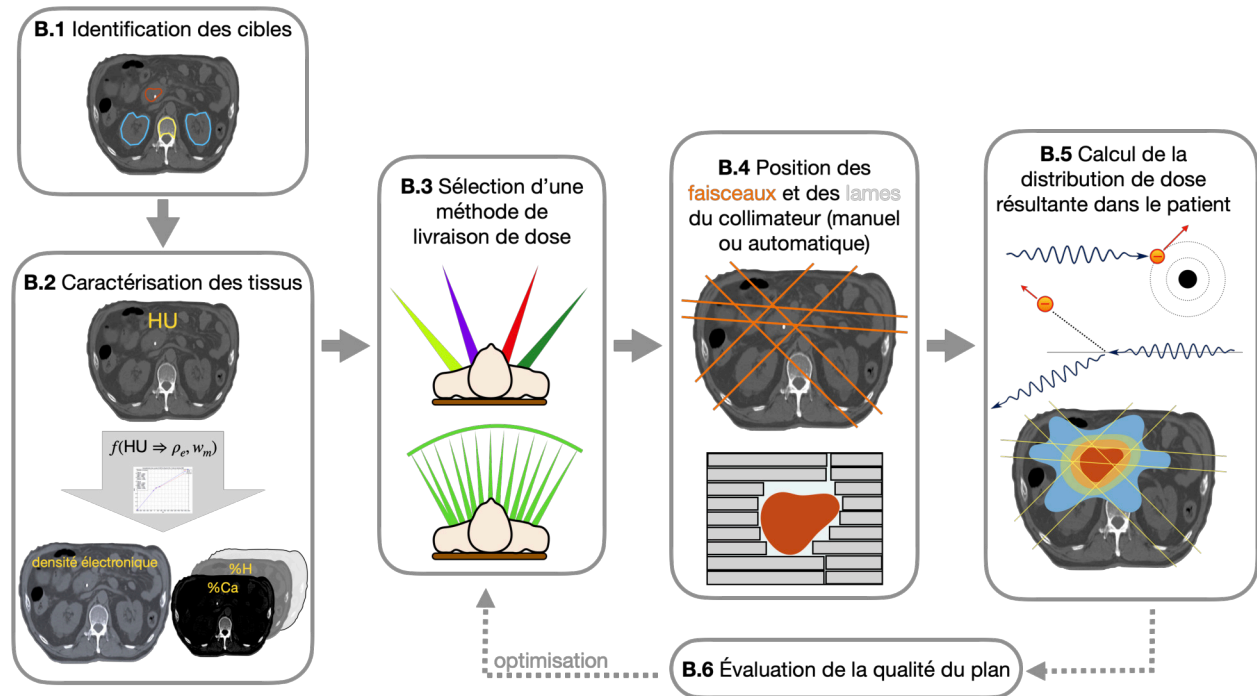


FIGURE 1.1.5. Étapes détaillées de la planification et du calcul de la dose à délivrer.

À l'étape B.4, la position des faisceaux et des lames est initialisée (manuellement en 3D conforme, et automatiquement en VMAT). Pour cet ensemble de positions de faisceaux et de lames du collimateur, la distribution de dose résultante est ensuite calculée à l'étape B.5. Il existe une multitude d'algorithmes permettant le calcul de dose en radiothérapie [8, 9], qui font des compromis entre temps de calcul et qualité de la modélisation physique. Ce travail met l'accent sur la méthode Monte Carlo pour le calcul de dose. Cette méthode de calcul de dose est reconnue comme la plus exacte autant pour les photons [8, 10] que les protons [11]. Davantage de détails sur la méthode Monte Carlo sont fournis à la section 2.2.2.

Enfin, à l'étape B.6, la distribution de dose obtenue à l'étape B.5 est évaluée par rapport au résultat clinique souhaité selon diverses métriques (histogramme volume-dose, dose intégrale

dans la tumeur comparée à la dose prescrite, dose dans certains organes à risque, etc.), et une décision est prise sur la qualité du plan. Si le plan n'est pas adéquat, la position des faisceaux/lames peut être ajustée itérativement en retournant à l'étape B.4, soit par une décision humaine ou un algorithme d'optimisation.

Trois limitations et problèmes associés à l'utilisation du SECT en radiothérapie peuvent maintenant être introduits :

1. Les propriétés physiques des tissus du patient nécessaires pour effectuer le calcul de dose Monte Carlo à l'étape B.5 (densité, composition) sont intrinsèquement estimées avec un biais lorsque le SECT est utilisé, suivant la nature ambiguë de la relation entre la densité et l'atténuation à une énergie.
2. La présence d'un agent de contraste, qui peut être introduit à l'étape A.1, influence fortement les paramètres physiques des tissus du patient par rapport au cas sans contraste. Comme la radiothérapie est effectuée sans agent de contraste, il est donc nécessaire de faire deux scans CT pré-traitement (avec et sans agent de contraste), afin d'éviter des erreurs de calcul de dose causées par l'identification erronée des tissus. Par contre, ceci a le désavantage d'augmenter la dose de radiation au patient.
3. Certaines approximations effectuées lors de la reconstruction 3D des images en CT à l'étape A.3 mènent à des valeurs erronées (artéfacts) des propriétés physiques du patient, ce qui biaise également la caractérisation des tissus.

Les problèmes 1 et 3 introduisent des biais dans les paramètres physiques du patient estimés à partir du CT. Ces erreurs se propagent naturellement lors du calcul de dose et limitent intrinsèquement la qualité du traitement. Les détails mathématiques et physiques des problèmes 1 et 3 sont respectivement donnés aux sections 2.2.3 à 2.3.1 ainsi que 2.1.2 de ce document. Peu importe la qualité du traitement prévu, si l'imagerie est inexacte, le traitement le sera aussi. L'imagerie spectrale, qui est au coeur de cette thèse, est une approche de tomodynamométrie qui permet théoriquement d'aborder les trois problèmes précédents.

1.1.5. Imagerie spectrale

Pour un pixel d'image donné, le SECT utilise une méthode de conversion [12] afin d'inférer l'ensemble des paramètres physiques des tissus du patient (densité, composition) à partir d'une unique mesure d'atténuation des rayons-X. L'estimation de plusieurs paramètres physiques à partir d'un seul paramètre mesuré est forcément un problème mal posé, puisqu'il peut admettre plusieurs solutions [13]. Augmenter le nombre de mesures par pixel semble ainsi une approche intuitive pour limiter le caractère mal posé du problème. En effet, l'hypothèse est que plus il y a d'information sur le patient, plus il est possible d'inférer précisément ses propriétés physiques.

L'imagerie spectrale suit cette logique. Le principe de l'imagerie spectrale est d'exploiter le fait que l'atténuation des tissus aux rayons-X est une fonction de l'énergie de ces rayons-X dans le but d'extraire de l'information d'atténuation pondérée en énergie. Par exemple, en utilisant deux sources de rayons-X dont la forme du spectre et l'énergie nominale diffèrent, il est possible d'obtenir deux cartes d'atténuation des rayons-X différentes, car elles sont moyennées sur des spectres différents [14]. Un CT utilisant deux sources et deux détecteurs intégrateurs en énergie s'appelle le CT double source, et est une technologie spécifique qui entre dans la catégorie générale du CT à deux énergies, abrégé par DECT (*dual-energy CT*) dans ce travail.

Également, des développements technologiques récents permettent d'envisager l'utilisation de détecteurs pouvant résoudre l'énergie des photons [15]. En ce sens, il devient possible d'obtenir une mesure d'atténuation sur une fenêtre énergétique restreinte du spectre entier. Par exemple, le spectre de la figure 1.1.2 pourrait être séparé en 4 mesures regroupant, respectivement, l'atténuation due aux photons entre 20-40 keV, 40-60 keV, 60-80 keV, ainsi que 80 keV et plus. Cette technologie s'appelle le CT spectral à comptage de photons, abrégé par SPCCT (*spectral photon counting CT*). On fait référence à l'ensemble des méthodes

spectrales (DECT, SPCCT) par la désignation de CT spectral ou de MECT, pour *multi-energy CT*. Par abus de langage, il est souvent mentionné que le DECT mesure l'atténuation à "deux énergies" : ici, cela fait référence aux deux spectres énergétiques différents utilisés. La même terminologie est utilisée en SPCCT, qui mesure "4 énergies" dans l'exemple ci-haut. La méthode de conversion utilisée par le SECT n'est pas adaptée pour tirer avantage des mesures résolues en énergie du MECT. En ce sens, de nouvelles méthodes de conversion des données MECT pour obtenir une estimation de la densité et de la composition des tissus est nécessaire pour exploiter le potentiel de la technologie en radiothérapie. Une de ces méthodes a été proposée en 2016 dans le groupe de recherche par Lalonde et Bouchard [16] est abrégée par ETD, pour *eigentissue decomposition*. La méthode, décrite en détail à la section 2.4.2, est centrale à cette thèse, puisque les auteurs ont démontré que la méthode ETD produit une estimation minimalement biaisée de la composition des tissus humains [16]. L'approche est donc optimale pour la radiothérapie.

En principe, l'imagerie spectrale combinée avec une méthode de conversion du type ETD permet de réduire le biais au niveau des propriétés physiques estimées des tissus, et résout en partie le problème 1. Le problème 2 peut également être adressé à l'aide du concept d'imagerie virtuellement sans contraste (VNC) [17]. En utilisant une des mesures supplémentaires de l'imagerie spectrale, il est possible d'inférer la fraction d'agent de contraste dans chaque pixel de l'image. Avec cette information, on peut soustraire virtuellement la contribution de l'agent de contraste à l'atténuation des rayons-X, ce qui permet de générer virtuellement les images sans contraste et enlève le besoin d'un deuxième scan. Enfin, l'imagerie spectrale permet de considérer des modèles multi-paramétriques tels que l'approche ETD pour l'atténuation des rayons-X. En utilisant ces modèles paramétriques de l'atténuation dans un cadre d'analyse des données brutes mesurées en CT [18] (tel que détaillé à la section 2.4.3), il est possible de corriger les artéfacts spectraux majeurs (durcissement du faisceau) qui sont responsables du biais énuméré au problème 3.

Bien qu'il semble donc exister des solutions basées sur le CT spectral pour résoudre les problèmes 1 à 3 présentés précédemment, certaines contraintes viennent limiter la performance du CT spectral dans chaque scénario. Deux limites du CT spectral sont présentées :

1. Conserver la même dose de radiation entre SECT et MECT implique que les photons sont répartis sur les différents canaux spectraux en MECT. Comme moins de photons sont utilisés pour générer chaque image, le bruit par image augmente à mesure que le nombre de mesures augmente. Pour du MECT à N énergies, le bruit augmente approximativement d'un facteur \sqrt{N} [19]. Ce comportement est illustré à la figure 1.1.6 sur des images CT simulées.
2. En DECT, les deux spectres utilisés présentent habituellement un fort recouvrement spectral (voir figure 2.1.8). En SPCCT, les mécanismes de discrimination en énergie des photons sont limités dans leur efficacité, ce qui mène à un certain recouvrement spectral entre chaque mesure sur une certaine plage spectrale, tel que montré à la figure 2.1.12. Il en résulte que les mesures résolues en énergie partagent en partie la même information, ce qui diminue le conditionnement du problème [20].

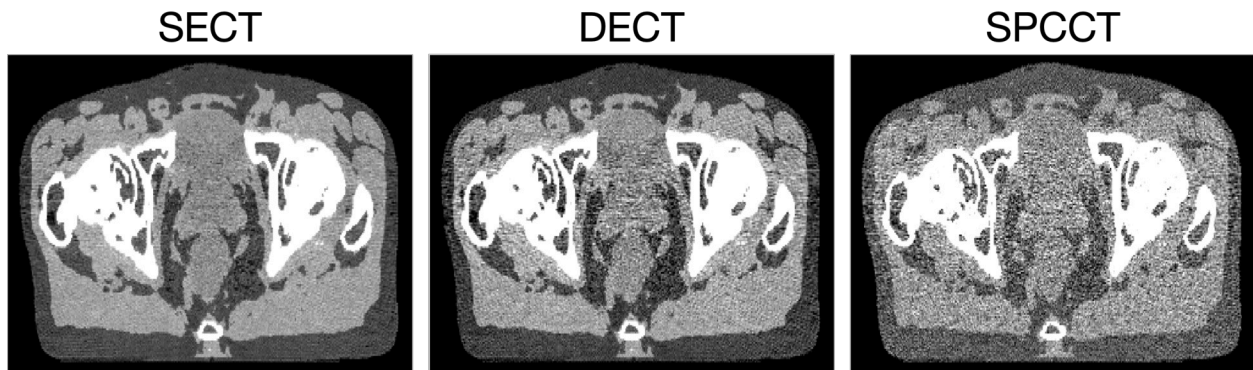


FIGURE 1.1.6. Illustration du niveau de bruit croissant entre une image SECT (spectre de 100 kVp), DECT (spectre de 80 kVp) et SPCCT (4 énergies, fenêtre entre 85 et 140 keV) sur des images simulées d'un cas de cancer de la prostate. La méthodologie de la section 6.3.2 a été utilisée pour générer les images, avec 3×10^6 photons par faisceau. Le fenêtrage des niveaux de gris a été fixé entre -200 et 200 unités Hounsfield.

Bien que le CT spectral permet plus de mesures, celles-ci sont davantage bruitées et présentent un faible conditionnement. Dans ce contexte, il est primordial d'évaluer la

question suivante, qui guide en partie cette thèse de doctorat :

En radiothérapie, existe-t-il un bénéfice à utiliser un plus grand nombre d'énergies, mais de qualité réduite en tomodensitométrie ?

Depuis le début de cette thèse en 2016, plusieurs études portant sur la méthode de conversion ETD ont apporté des éléments de réponse à cette question. Afin de conclure la mise en contexte des présents travaux, ces avancées sont résumées ici :

- Lalonde et coll. [19] ont proposé en 2017 une approche régularisée de la méthode ETD dont le but était la gestion du bruit et du conditionnement qui apparaît en MECT. Les résultats obtenus dans un environnement contrôlé de simulation suggèrent une meilleure estimation des paramètres physiques des tissus dans le cas du DECT par rapport à l'algorithme sans régularisation. De plus, il est démontré qu'il est possible d'obtenir davantage de gains en précision des paramètres physiques en utilisant jusqu'à 4 énergies en SPCCT, bien que le recouvrement spectral n'ait pas été considéré.
- Lapointe et coll. [21] ont illustré expérimentalement en 2018 la faisabilité d'utiliser le DECT avec la méthode ETD (sans débruitage) afin de créer des images virtuellement sans contraste dans le but de résoudre le problème 2 présenté. La densité électronique des tissus dans certaines régions d'intérêt estimée avec l'approche VNC avait un écart moyen de 1.6% avec les valeurs sans contraste pour les sujets étudiés.

Parallèlement à ces travaux, plusieurs défis et nouveaux objectifs ont apparu :

- L'approche de débruitage proposée par Lalonde et coll. [19] n'a pas été validée expérimentalement ;
- il n'existe pas d'étude évaluant la performance du SPCCT par rapport au DECT pour l'imagerie VNC ;
- La boîte d'outils développée pour l'imagerie spectrale (ETD, méthode de gestion du bruit, adaptation VNC) n'a subi aucune validation expérimentale dans le cadre du SPCCT ;

- Le problème 3 concernant les artéfacts de reconstruction n'a pas été étudié.

1.2. BUTS DE LA THÈSE

Le but principal de cette thèse est de continuer à investiguer la question de recherche présentée à la section précédente (existe-t-il, en radiothérapie, un bénéfice à utiliser un plus grand nombre d'énergies de qualité réduite pour le CT), dans le contexte des trois problèmes présentés à la section 1.1.4, reliés à l'amélioration de la caractérisation des tissus, l'imagerie virtuellement sans contraste et la correction des artéfacts de reconstruction. Dans le cas où les bénéfices existeraient, cette thèse vise également à quantifier ceux-ci.

Bien que des éléments de réponse à la question de recherche ont déjà été produits [19, 21], cette thèse a quatre buts spécifiques, qui sont de résoudre les quatre défis/objectifs présentés à la fin de la section 1.1.5. Ces quatre buts sont détaillés ci-bas :

But #1 - démontrer expérimentalement en DECT que la méthode de débruitage [19] mène à une augmentation de la précision des paramètres physiques sans perte d'exactitude. Un but secondaire est de rendre la méthode de débruitage plus accessible et générale en l'adaptant à toute méthode de conversion en DECT, et en proposant une méthode automatique de sélection d'un paramètre libre contrôlant le niveau de débruitage.

But #2 - évaluer numériquement le potentiel du SPCCT dans le cadre de l'imagerie VNC, à l'aide de l'approche ETD avec débruitage. Ce but requiert une adaptation de la méthode ETD avec débruitage au contexte de l'imagerie avec agent(s) de contraste.

But #3 - évaluer expérimentalement la performance des outils développés pour le MECT (ETD, ainsi que les outils associés aux buts 1 et 2) sur un SPCCT par rapport au DECT.

But #4 - adapter la méthode ETD pour la caractérisation des tissus sur les données brutes. Généralement, une expertise autour de la caractérisation des tissus sur les données brutes doit être développée.

1.3. STRUCTURE DE LA THÈSE

Des concepts théoriques ainsi qu'une brève revue des méthodes existantes sur la formation d'image en CT et la caractérisation des tissus sont présentés au chapitre 2. Le chapitre 4 présente la validation expérimentale sur DECT d'un algorithme de débruitage des données adapté à l'imagerie spectrale. Le chapitre 6 présente le potentiel du SPCCT combiné avec l'approche ETD et l'algorithme de débruitage présenté au chapitre 4 pour améliorer la qualité des images virtuellement sans contraste. Ce chapitre présente une adaptation de la méthode ETD avec débruitage dans le contexte de l'imagerie avec agent de contraste. Le chapitre 8 présente une validation expérimentale, sur un micro-SPCCT commercial, de l'ensemble des méthodes développées aux chapitres 4 et 6. Le chapitre 10 présente une adaptation de la méthode ETD à l'imagerie pré-reconstruction, et détaille les bénéfices de l'approche par rapport aux autres méthodes de conversion existantes. Ces principaux chapitres sont tous la reproduction d'articles scientifiques publiés en tant qu'auteur principal dans des revues internationales avec comité de révision. Avant chaque article, un chapitre d'introduction sur celui-ci est présenté, ainsi qu'une liste des contributions des auteurs.

Enfin, le chapitre 11 détaille d'autres contributions secondaires concernant l'imagerie spectrale appliquée à la radiothérapie. Ce chapitre inclut une méthode d'estimation du spectre de rayons-X pour le DECT, l'utilisation potentielle du DECT pour le calcul de cartes de densités à partir de l'imagerie par résonance magnétique, ainsi qu'une étude Monte Carlo sur l'impact du SPCCT sur le calcul de dose en protonthérapie.

Chapitre 2

THÉORIE DE LA TOMODENSITOMÉTRIE SPECTRALE

2.1. TOMODENSITOMÉTRIE PAR RAYONS-X

2.1.1. Principes physiques

2.1.1.1. *Source et spectre de rayons-X*

Les CT actuels utilisent des tubes à rayons-X qui permettent la génération de rayons-X dits diagnostiques entre 20 et 150 keV [1, 22]. Des électrons sont accélérés vers une cible afin de stimuler l'émission radiative par radiation de freinage (bremsstrahlung) et rayons-X caractéristiques. Alors que la fluorescence produit des raies spectrales discrètes (le rayonnement caractéristique), le bremsstrahlung produit un spectre énergétique continu de photons [23, 24]. Le spectre de photons arrivant au patient, noté $s(E)$, est donc polyénergétique, tel que montré à l'exemple de la figure 1.1.2. Dans ce travail, le spectre normalisé $\psi(E)$ est utilisé :

$$\psi(E) = \frac{s(E)}{\int s(E)dE}. \quad (2.1)$$

Les données radiographiques sont normalisées par un scan *blanc* sans atténuateur, qui est une mesure de l'intensité maximale au détecteur $I_0 = \int s(E)dE$. Dans ce cas, $s(E) = I_0\psi(E)$.

2.1.1.2. Interactions photons-matière

Le spectre polyénergétique émis par la source est atténué dans le patient suivant plusieurs interactions physiques détaillées ici. Macroscopiquement, l'atténuation d'un faisceau de photons à travers un matériau est spécifiée par $\mu(E)$, le coefficient d'atténuation linéaire (CAL), rapporté en m^{-1} . Celui-ci est défini comme la fraction de photons d'énergie E atténués par unité de longueur dans le matériau. Le CAL est le produit du coefficient d'atténuation massique $\mu^{(E)}/\rho$ et de ρ , la densité de masse. La figure 2.1.1 rapporte le coefficient d'atténuation massique de l'eau et du plomb pour des énergies allant de 10^{-2} à 10^2 MeV.

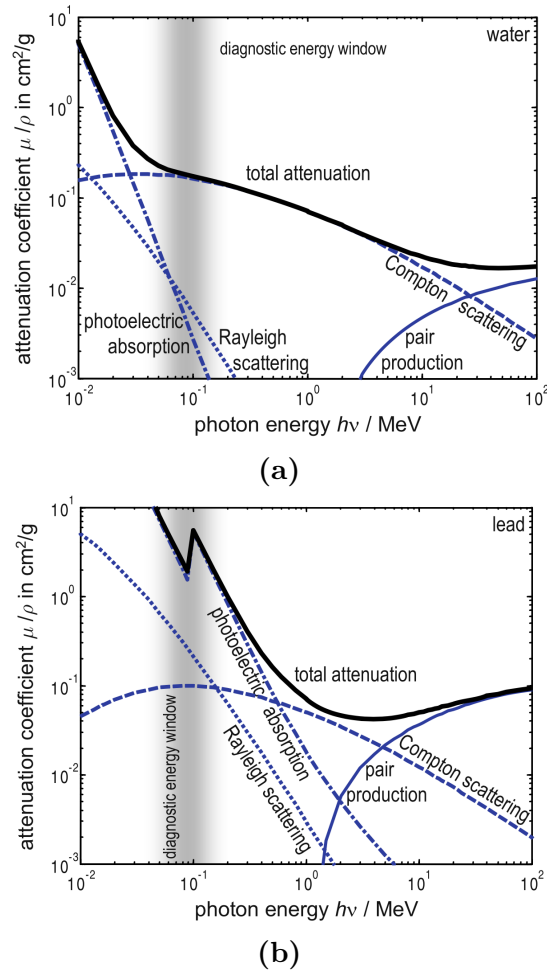


FIGURE 2.1.1. Coefficient d'atténuation massique (a) de l'eau et (b) du plomb, avec la prédominance relative des interactions physiques selon l'énergie. La fenêtre d'énergies diagnostiques est en gris. Tiré de [1].

Pour les énergies diagnostiques, les interactions dominantes sont la diffusion Compton, l'effet photoélectrique et la diffusion Rayleigh, malgré que la section efficace d'interaction de cette dernière est faible par rapport aux autres interactions. Microscopiquement, chaque interaction i est décrite à l'aide d'une section efficace électronique $\sigma_e^i(E)$, exprimée en unité de surface par électron du matériau atténuateur. $\sigma_e^i(E)$ indique la probabilité d'interaction entre un photon incident et la matière selon le mode d'interaction i . La section efficace totale, $\sigma_e(E)$, est la somme de celle de toutes les interactions i possibles pour les énergies en jeu.

La densité électronique,

$$\rho_e = \rho \frac{Z}{A} N_A, \quad (2.2)$$

est définie comme le nombre d'électrons par unité de volume d'un matériau donné. Z est le numéro atomique, A le nombre de masse et N_A le nombre d'Avogadro. La densité électronique permet de relier $\sigma_e(E)$ au CAL $\mu(E)$ du matériau selon la formule suivante [25] :

$$\mu(E) = \rho_e \sigma_e(E). \quad (2.3)$$

Cette relation est fondamentale pour caractériser les tissus, parce qu'elle permet de relier la quantité mesurable en CT, $\mu(E)$, aux propriétés physiques des tissus, qui sont extractibles à l'aide de modèles physiques appropriés des sections efficaces électroniques, introduits ci-bas.

En CT, la caractérisation des tissus est habituellement effectuée relativement à l'eau. Selon le contexte, ρ_e peut représenter la densité électronique absolue (en m^{-3}) ou relative à l'eau (sans unité). Dans ce dernier cas, la section efficace $\sigma_e(E)$ et le CAL $\mu(E)$ de l'équation 2.3 sont spécifiés relativement aux propriétés de l'eau.

Diffusion Compton. La diffusion Compton correspond à l'interaction entre un photon incident d'énergie E et un électron faiblement lié au noyau d'un atome du matériau cible. Cette interaction mène à l'éjection de l'électron et à une perte d'énergie ainsi qu'à un changement

de direction du photon initial [26]. La section efficace électronique Compton, $\sigma_e^C(E)$, a été dérivée dans l'approximation que l'électron cible est au repos et libre par Klein et Nishina en 1928 [27], et possède la forme suivante, avec $\epsilon = \frac{E}{m_e c^2}$:

$$\sigma_e^C(E) = 2\pi r_e^2 \left\{ \frac{1 + \epsilon}{\epsilon^2} \left[\frac{2(1 + \epsilon)}{1 + 2\epsilon} - \frac{\ln(1 + 2\epsilon)}{\epsilon} \right] + \frac{\ln(1 + 2\epsilon)}{2\epsilon} - \frac{1 + 3\epsilon}{(1 + 2\epsilon)^2} \right\}; \quad (2.4)$$

$$\equiv 2\pi r_e^2 f_{\text{KN}}(E). \quad (2.5)$$

r_e est le rayon classique de l'électron et $f_{\text{KN}}(E)$ est défini comme le facteur de Klein-Nishina. Le CAL s'exprime donc comme $\mu_C(E) = \rho_e 2\pi r_e^2 f_{\text{KN}}(E)$. Dans l'approximation de l'électron libre, $\mu_C(E)$ dépend uniquement de la densité électronique de l'atténuateur et de E . Ce comportement est valide pour des énergies plus grandes que l'énergie de liaison des électrons dans l'atome cible, où l'électron est perçu libre et stationnaire par rapport au photon incident. À plus faible énergie, lorsque l'effet photoélectrique devient relativement plus important que la diffusion Compton, des facteurs de correction dépendant de Z sont introduits [28] pour tenir compte de la liaison électron-atome.

Effet photoélectrique. Contrairement à l'effet Compton où le photon interagit avec un électron faiblement lié, l'effet photoélectrique se produit avec un électron fortement lié à l'atome. Lors de l'interaction, le photon est absorbé et l'électron éjecté avec une énergie cinétique égale à la différence entre l'énergie du photon incident et l'énergie de liaison de l'électron. La prédiction de σ_e pour l'effet photoélectrique est complexe et une paramétrisation est d'autant plus difficile proche de la couche K (dite *K edge*) des éléments [25], défini comme le fort pic d'absorption lorsque l'énergie du photon incident coïncide avec l'énergie de liaison des électrons de la couche K¹. Pour les énergies diagnostiques, la section efficace électronique $\sigma_e^{\text{PE}}(E)$, suit approximativement

$$\sigma_e^{\text{PE}}(E) = K_{\text{PE}} Z^n E^{-7/2}. \quad (2.6)$$

1. par exemple, le *K edge* est visible pour le plomb à la figure 2.1.1, à ≈ 88 keV.

Où $3 \leq n \leq 4$ selon E , et K_{PE} représente un ensemble de constantes physiques. La dérivation complète se retrouve dans plusieurs références [29, 30]. Ce modèle est valide loin du K edge des matériaux. Comme celui des tissus humains est ≈ 1 keV, $\sigma_e^{PE}(E)$ est suffisamment précis pour les énergies diagnostiques.

Formule de Beer-Lambert. La loi décrivant l'atténuation macroscopique des photons est présentée pour le CT, dont la géométrie et la notation sont introduites à la figure 2.1.2.

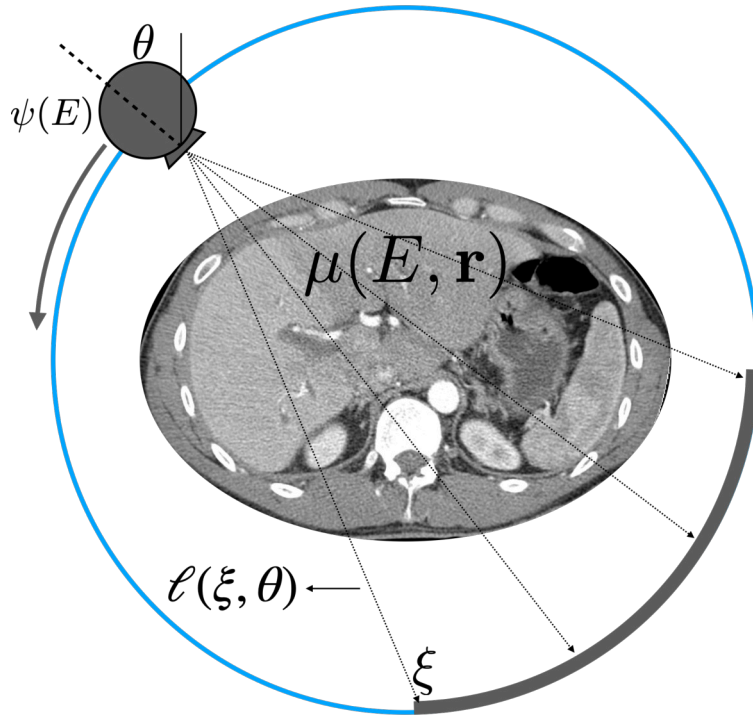


FIGURE 2.1.2. Géométrie et notation utilisée en CT. La source projette des rayons-X à un angle θ vers un détecteur à une position ξ . Ceci définit entièrement le chemin du faisceau de rayons-X, $\ell(\xi, \theta)$.

Les photons, représentés par le spectre polyénergétique $\psi(E)$, sont atténués par le patient, qui est décrit par le CAL $\mu(E, \mathbf{r})$, fonction de l'énergie des photons et de l'espace, \mathbf{r} représentant les coordonnées cartésiennes (x, y, z) . La loi de Beer-Lambert [3] est utilisée pour décrire l'atténuation du spectre de rayons-X. Cette loi stipule que l'intensité d'un faisceau diminue exponentiellement avec le coefficient d'atténuation rencontré sur le chemin $\ell(\xi, \theta)$ du faisceau. La transmission $t(\xi, \theta)$, définie comme le ratio entre l'intensité $I(\xi, \theta)$ mesurée au détecteur à la position ξ et le signal maximal I_0 , est donnée par [1, 3] :

$$t(\xi, \theta) = \frac{I(\xi, \theta)}{I_0} = \int \psi(E) \exp\left(-\int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(E, \mathbf{r}) d\ell\right) dE. \quad (2.7)$$

L'intensité $I(\xi, \theta)$ du faisceau correspond à la somme de tous les photons à toutes les énergies, ce qui explique l'intégration en énergie. La mesure de la transmission $t(\xi, \theta)$ pour un angle donné et un intervalle de positions de détecteurs ξ définit une radiographie, et donc une projection. Cette équation est fondamentale pour la modélisation du signal mesuré en CT.

2.1.1.3. Détection des rayons-X et perte d'information spectrale

La détection en CT est un processus à deux étapes [26] : les photons interagissent dans un cristal à scintillation qui les convertit en photons optiques, et ceux-ci sont transformés en signal électrique par l'entremise de photodiodes. La charge produite par photon dans le détecteur est approximativement proportionnelle à E . Les détecteurs actuels sont intégrateurs en énergie, car la détection par scintillation ne permet aucune discrimination en énergie ni le comptage des photons. Ceci découle du fait que la mesure au détecteur $I(\xi, \theta)$ (équation 2.7) correspond à la charge entière produite par les photons incidents collectés [31].

Pour les éléments et les tissus, le CAL est une fonction de l'énergie. Le spectre atténué arrivant au détecteur possède donc de l'information extrêmement riche sur les différents tissus traversés lors de la projection. Cette information est perdue avec les détecteurs actuels, qui intègrent sur l'énergie. Ainsi, le CT comme décrit jusqu'à présent ne permet pas l'acquisition d'information dépendante de l'énergie. Tel qu'introduit précédemment, l'acronyme SECT est utilisé pour décrire le CT effectuant une seule acquisition intégrée sur l'énergie, et qui n'apporte aucune information spectrale.

2.1.2. Interprétation des données radiographiques

Le principe de la projection a été montré à la figure 2.1.2. Historiquement, pour un angle de projection θ donné, la source émettait un faisceau en pinceau et se déplaçait sur une ligne droite en simultané avec le détecteur, ce qui permet d'obtenir une projection $p(\xi, \theta)$ de l'objet pour un angle fixe et un intervalle de ξ , donc une radiographie. En CT, la radiographie est

répétée pour plusieurs angles de projection de 0 à 180°, et l'ensemble des projections $p(\xi, \theta)$ sont placées dans un espace 2D de coordonnées (ξ, θ) appelé le **sinogramme** de l'objet, dont l'acquisition est schématisée à la figure 2.1.3.

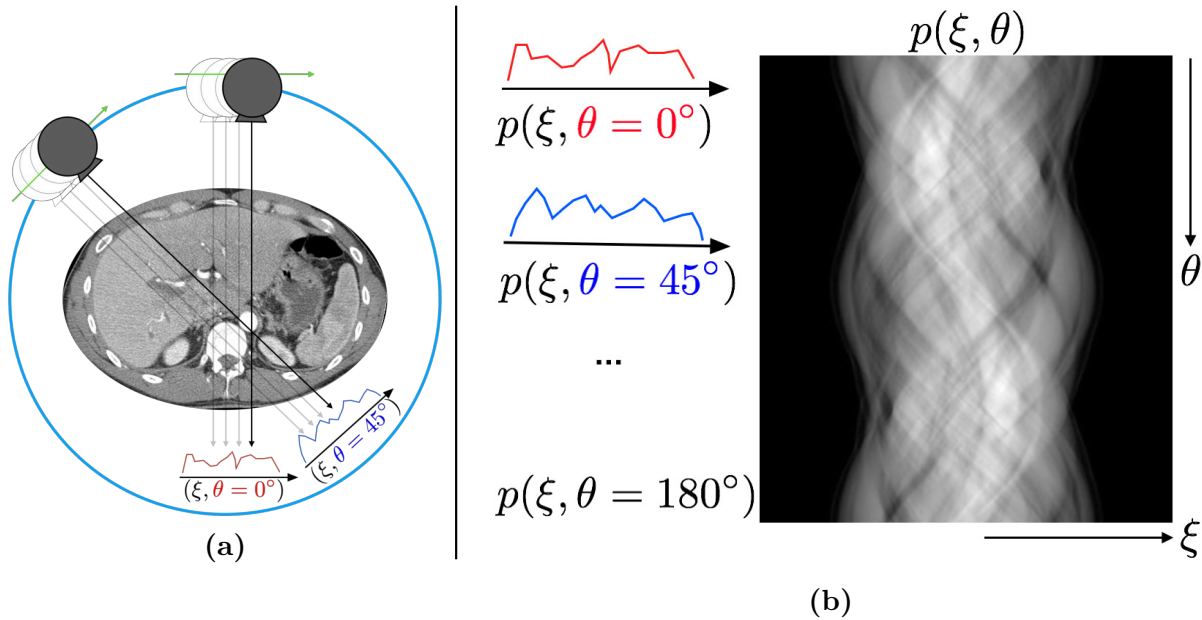


FIGURE 2.1.3. Acquisition d'un sinogramme pour un faisceau en pinceau. Figure adaptée de [1].

La loi de Beer-Lambert est utilisée pour modéliser une projection $p(\xi, \theta)$, définie par convention comme le négatif du logarithme de la transmission $t(\xi, \theta)$:

$$p(\xi, \theta) = -\log(t(\xi, \theta)). \quad (2.8)$$

La projection est donc une mesure reliée directement au CAL des tissus traversés, suivant la nature exponentielle de l'atténuation. sinogramme et projection sont utilisés comme synonymes, le sinogramme représentant l'ensemble des projections. Le problème de reconstruction consiste à retrouver un objet inconnu $\mu(E, \mathbf{r})$ à partir de son sinogramme $p(\xi, \theta)$.

2.1.2.1. Approximation monoénergétique et transformée de Radon

Le SECT permet la mesure d'un sinogramme $p(\xi, \theta)$ correspondant à un spectre $\psi(E)$, et la distribution énergétique des projections ne peut être mesurée avec les détecteurs actuels.

Bien que l'équation 2.7 décrit adéquatement la physique des projections, elle ne peut être utilisée pour inférer $\mu(E, \mathbf{r})$, qui représente une fonction de l'énergie à chaque point de l'espace \mathbf{r} .

Le problème doit donc être simplifié - celui-ci peut être contourné en supposant que $\psi(E)$ est équivalent à une source monoénergétique d'énergie effective \bar{E} , soit :

$$\psi(E) = I_0 \delta(E - \bar{E}). \quad (2.9)$$

Suivant l'équation 2.7, la projection monoénergétique $p_m(\xi, \theta)$ est donc

$$p_m(\xi, \theta) = -\ln \left(\int \delta(E - \bar{E}) \exp \left(- \int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(E, \mathbf{r}) d\ell \right) dE \right); \quad (2.10)$$

$$= \int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(\bar{E}, \mathbf{r}) d\ell. \quad (2.11)$$

Cette simplification mène à un résultat fondamental en CT utilisé en clinique : la mesure effectuée, $p_m(\xi, \theta)$, est interprétée comme la projection d'un CAL effectif, noté $\mu(\bar{E}, \mathbf{r})$ ou $\bar{\mu}$ lorsque la quantité sera discutée en tant que scalaire. Ce CAL correspond à celui de l'énergie moyenne du spectre, et est donné par [13] :

$$\mu(\bar{E}, \mathbf{r}) = \int \psi(E) \mu(E, \mathbf{r}) dE; \quad (2.12)$$

$$= \int \frac{s(E) D(E)}{\int s(E) D(E) dE} \mu(E, \mathbf{r}) dE. \quad (2.13)$$

Le sinogramme $p_m(\xi, \theta)$ est la transformée de Radon de $\mu(\bar{E}, \mathbf{r})$ [32]. $\psi(E)$ a été redéfini afin d'inclure la réponse spectrale du détecteur $D(E) \approx E$, tel que défini à la section 2.1.1.3.

2.1.3. Reconstruction analytique : rétroprojection filtrée

La solution analytique inversant l'équation 2.11 a été dérivée par Radon [32], qui s'intéressait à retrouver une fonction 2D $f(x, y)$ à partir de ses projections 1D à différents angles θ , $p_\theta(\xi)$. D'autres dérivations existent ailleurs [1, 33, 34]. L'intuition sur la solution est présentée dans

le contexte du CT, où $f(x,y) = \mu(\vec{E},\mathbf{r})$. La solution passe par l'utilisation du théorème de la tranche centrale de Fourier (TTCF). Soit $F(u,v)$, la transformée de Fourier (TF) 2D de $f(x,y)$. Le TTCF stipule que la TF 1D de $p_\theta(\xi)$, notée $P_\theta(\omega)$, est une tranche de la TF 2D de l'objet. Une tranche signifie une ligne passant par l'origine de l'espace de Fourier à angle θ . Le TTCF se formalise avec des coordonnées polaires dans l'espace de Fourier de l'objet à reconstruire, en identifiant $u = \omega \cos \theta$ et $v = \omega \sin \theta$. Dans ce cas, $P_\theta(\omega) = F(\omega \cos(\theta), \omega \sin(\theta))$. L'approche suivant le TTCF est schématisée :

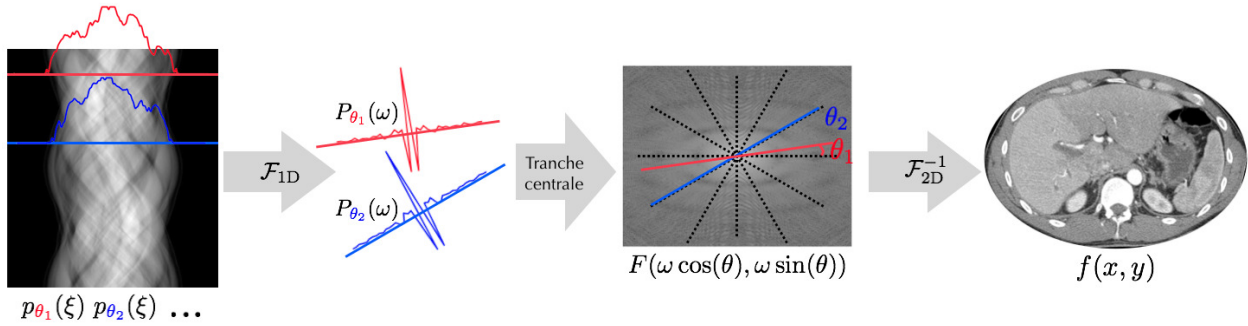


FIGURE 2.1.4. Reconstruction d'image basée sur le TTCF. Le principe consiste à prendre chaque ligne du sinogramme, $p_\theta(\xi)$, de calculer sa TF 1D $P_\theta(\omega)$, et de placer le résultat dans l'espace de Fourier 2D de l'objet selon le TTCF, à la position définie par $(\omega \cos(\theta), \omega \sin(\theta))$. Ceci permet d'échantillonner l'espace de la TF 2D de l'objet, qui peut ensuite être reconstruit par TF 2D inverse.

En réalité, la densité de l'échantillonnage de l'espace de Fourier 2D de l'objet décroît en $|\frac{1}{\omega}|$. Ceci découle directement de l'échantillonnage radial dû au TTCF, et s'observe à la figure 2.1.4. La conséquence est une surreprésentation des basses fréquences spatiales dans l'image reconstruite, menant à un flou dans l'image. La façon exacte d'éliminer ce flou est de filtrer les transformées de Fourier 1D des projections avec la fonction $|\omega|$, ce qui permet de tenir compte de la densité de l'échantillonnage. La combinaison du principe de reconstruction basé sur le TTCF présenté à la figure 2.1.4 et du filtrage des fonctions $P_\theta(\omega)$ s'appelle la rétroprojection filtrée (FBP). La FBP s'exprime comme :

$$f(x,y) = \int_0^\pi \left[\int_{-\infty}^\infty P_\theta(\omega) |\omega| e^{2\pi i \omega \xi} d\omega \right] d\theta \quad (2.14)$$

Bien que l'approche passant par l'espace de Fourier correspond au traitement effectué sur les CT, il est possible d'interpréter l'équation 2.14 autrement avec le principe de *rétroprojection*,

ce qui aide également à comprendre plus intuitivement la présence d'artéfacts dans les images en CT. En effet, l'expression entre crochets dans l'équation 2.14 correspond à une projection filtrée de l'image. L'intégrale sur $d\theta$ indique que l'image finale correspond à la somme de toutes les projections filtrées rétroprojetées selon leur angle d'acquisition θ . La figure 2.1.5 montre le principe de rétroprojection.

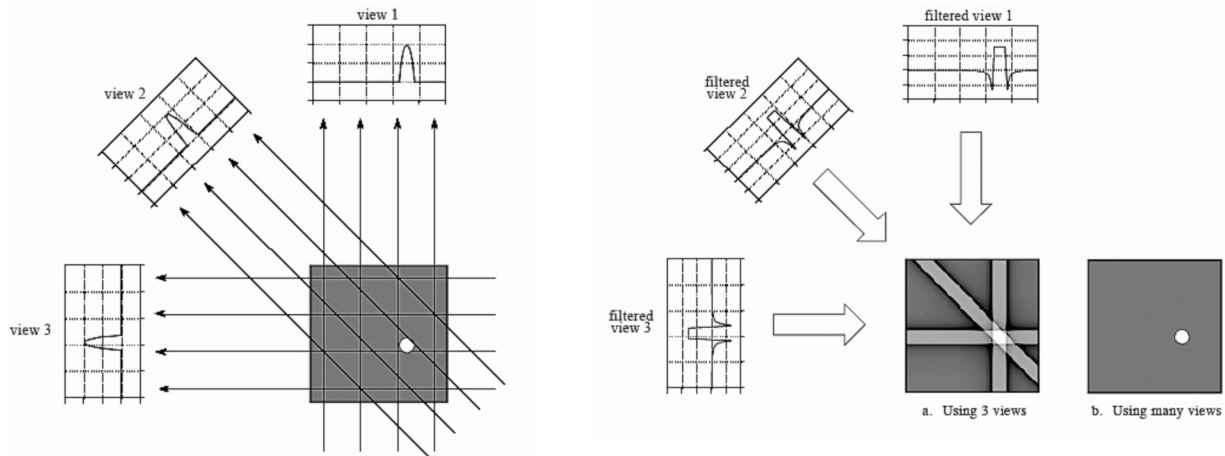


FIGURE 2.1.5. Rétroprojection filtrée. À gauche, l'acquisition des projections est illustrée. À droite, chaque projection, qui a été filtrée, est rétroprojetée, *i.e.* étalée sur l'ensemble de l'image suivant la ligne de projection. La rétroprojection de toutes les projections filtrées mène à l'image reconstruite. Figure tirée de [35].

La FBP est une solution analytique dans le cas où le nombre de projections de l'objet tend vers l'infini. En réalité, le nombre de projections fini limite la précision de la FBP [1]. L'implémentation numérique de l'algorithme mène également à plusieurs problèmes. Le filtre en rampe $|\omega|$ est arrêté à une fréquence de coupure ω_C qui affecte ultimement la qualité d'image (résolution, contraste) [1]. Les algorithmes numériques de TF [36] requièrent un ré-échantillonnage des coordonnées radiales vers cartésiennes pour la transformée inverse, et les méthodes d'interpolation utilisées dans l'espace de Fourier peuvent introduire des erreurs dans l'espace de l'image. En résumé, l'implémentation numérique de la FBP entraîne quelques problèmes qui limitent la précision atteignable sur les valeurs d'atténuation.

2.1.4. Artéfact de durcissement du faisceau

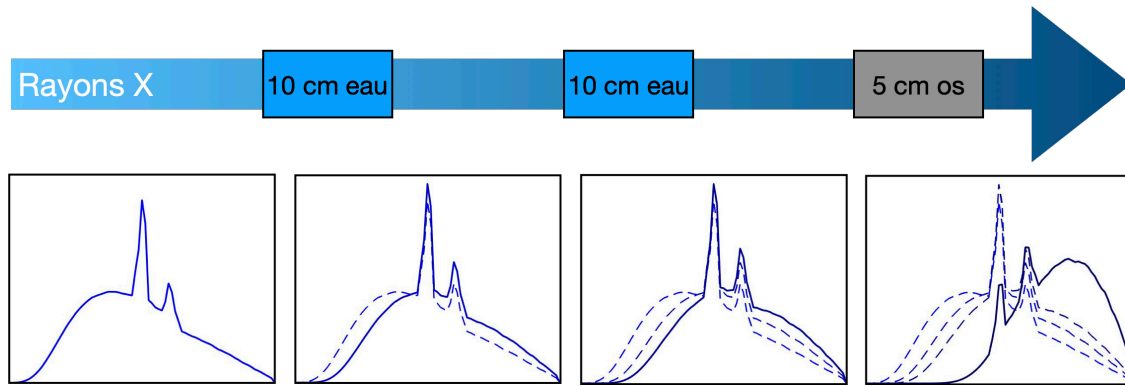


FIGURE 2.1.6. Durcissement du spectre de rayons-X avec le passage dans la matière.

Le durcissement du faisceau, abrégé BH pour *beam hardening* et schématisé à la figure 2.1.6, est un effet menant à l'apparition d'artéfacts éponymes dans les images reconstruites quand l'approximation monoénergétique (équation 2.11) est utilisée. Lorsqu'un spectre traverse un milieu, il est *durci* : les photons de plus faible énergie sont atténués plus fortement, et l'énergie moyenne du spectre augmente. Cet effet est davantage visible pour 1) des tissus plus denses (ou à haut Z) tels que les os et 2) des spectres ayant une plus grande proportion de photons de basse énergie. Le BH s'explique par la dépendance en énergie de $\mu(E)$ (figure 2.1.1) : les photons de faible énergie sont plus fortement atténués lors de leur passage dans la matière, notamment dû à la dépendance en $\sim E^{-7/2}$ de l'effet photoélectrique.

L'approximation monoénergétique suppose que $\bar{\mu}$ dépend linéairement de la longueur du chemin traversé par les photons pour une projection donnée. Suite au passage dans la matière, le spectre durci voit son énergie moyenne augmenter. Ainsi, $\bar{\mu}$ est réduit par rapport au cas sans durcissement, tel que supposé en reconstruction monoénergétique. Les projections filtrées, qui sont directement rétroprojetées sur l'image, sous-estiment ainsi l'atténuation, et cette sous-estimation augmente avec la quantité de matière traversée.

Pour des géométries simples, les artéfacts sont prévisibles (figure 2.1.7) : des effets dits de *cupping* sont observables pour des objets uniformes, et d'autres d'ombrage sont visibles en

présence d'objets fortement atténuateurs comme les os. Le principe de rétroprojection mène à une sous-estimation du CAL pour les angles de projection où le faisceau est fortement durci. Ceci explique l'importante sous-estimation du CAL en (2) parallèlement aux implants d'os en blanc. En (3), pour une géométrie patient, les artéfacts sont identifiables, mais difficiles à corriger étant donné l'hétérogénéité et la complexité de la géométrie.

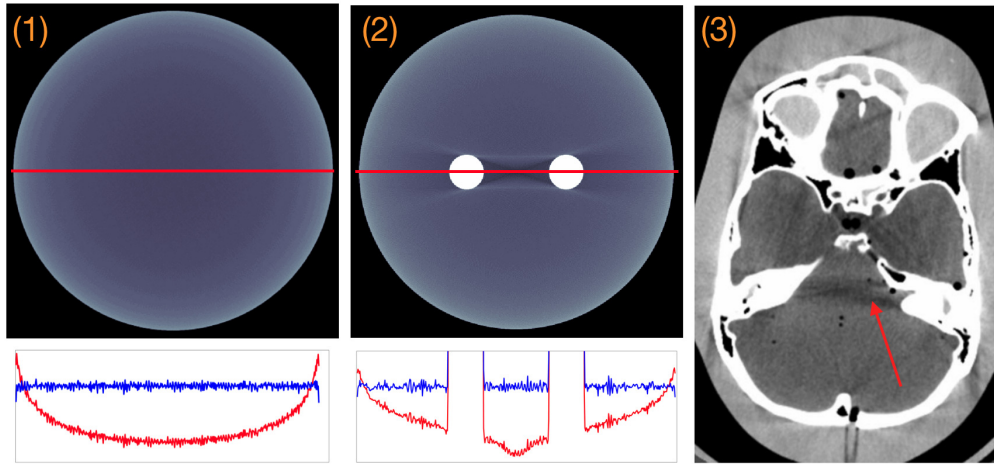


FIGURE 2.1.7. Artéfacts de durcissement du faisceau : (1) *cupping*, (2) effet d'ombrage et (3) exemple dans un patient [37]. Les profils d'intensité définis par la ligne rouge mettent en évidence les artéfacts par rapport à l'intensité attendue si le spectre était monoénergétique (en bleu). Les images (1) et (2) ont été simulées avec l'équation 2.7 et reconstruites par FBP.

Dans la littérature, il y a des dizaines de méthodes de correction du BH. La majorité prétend pouvoir corriger adéquatement les artéfacts, mais effectuent la démonstration sur des objets simples tels qu'à la figure 2.1.7, et les algorithmes se différencient plutôt au niveau des géométries patient, malgré qu'aucun algorithme ne prétend actuellement éliminer entièrement le BH tout en retrouvant les valeurs d'atténuation sous-jacentes. On identifie deux classes de méthodes : les approches spectrales basées sur les données brutes (introduites à la section 2.4.3), et les méthodes semi-empiriques, résumées ici. Ces méthodes sont basées soit sur le traitement d'images [38, 39, 40, 41, 42] ou la modélisation de la physique du BH [43, 44, 45, 46]. Les méthodes de traitement d'image tentent essentiellement de corriger visuellement les artéfacts, sans mettre l'emphase sur le caractère quantitatif du CAL. Par exemple, l'approche de Zhao et coll. [39] effectue une mise à jour itérative des intensités des voxels pour uniformiser le signal suite à une segmentation automatique des

tissus. Les méthodes modélisant la physique tentent d’incorporer les effets de BH dans le modèle de reconstruction d’image. Par exemple, Jin et coll. [44] segmentent les os et tissus mous, projettent cette information dans le sinogramme, et tentent d’inverser itérativement les effets du BH sachant la location des objets fortement atténuateurs.

Les images reconstruites sur les CT commerciaux utilisent l’approximation monoénergétique et des algorithmes de correction du BH, notamment pour le *cupping*. Aucune information n’est cependant divulguée sur la nature de ces algorithmes. Ainsi, il est difficile de se prononcer si ceux-ci permettent de conserver le caractère quantitatif des CAL reconstruits, ou s’ils sont ajustés pour produire des CAL visuellement exempts d’artéfacts. De plus, les algorithmes commerciaux échouent à corriger le BH en présence d’objets denses tels que les os ou des agents de contraste [1, 13]. Ainsi, la caractérisation des tissus post-reconstruction (sections 2.4.1 et 2.4.2) peut se trouver à être effectuée sur des CAL biaisés par le BH, ce qui limite fondamentalement la précision atteignable avec ces méthodes. Globalement, ceci motive le développement de méthodes pré-reconstruction (dans le sinogramme) pour la caractérisation des tissus, décrites à la section 2.4.3 et dans l’article présenté au chapitre 10.

2.1.5. Technologies spectrales

2.1.5.1. CT à deux énergies

Le but du CT à deux énergies (DECT) est d’obtenir, pour chaque voxel de l’image reconstruite, deux CAL effectifs qui auront un différent poids en énergie. Ceci correspond à obtenir deux CAL à des énergies effectives différentes. Selon l’équation 2.13, il est possible de modifier soit la source $s(E)$ ou la réponse spectrale du détecteur $D(E)$ afin de faire varier la mesure du CAL effectif.

Les DECT commerciaux sont apparus il y a une quinzaine d’années [47], et utilisent le même principe d’acquisition des projections que le SECT. Par contre, pour obtenir les deux sinogrammes requis afin de reconstruire deux CAL, l’acquisition est effectuée, par exemple,

en utilisant simultanément deux sources $s(E)$ d'énergie nominale et de forme différentes installées à 90° [48]. Alternativement, il existe des systèmes dits de changement rapide du voltage (*rapid kV switching*) où l'énergie maximale des électrons frappant la cible d'une unique source oscille rapidement afin de produire une mesure avec deux spectres d'énergie nominale différente. Les sinogrammes sont donc acquis en alterné [13]. Enfin, une autre approche utilise un détecteur à deux couches, chacune composée d'un scintillateur différent. Les photons de plus faible énergie sont captés dans la couche en surface, et les plus hautes énergies dans le deuxième scintillateur - ce système n'utilise alors qu'un seul spectre $s(E)$, mais deux réponses spectrales $D(E)$ faisant varier le CAL effectif [49]. Puisque ce système acquiert les sinogrammes avec une unique source, ceux-ci sont parfaitement recalés, ce qui est un avantage par rapport aux systèmes modifiant $s(E)$, les projections n'étant pas acquises en simultané. Un recalage des sinogrammes est requis, ce qui peut limiter les bénéfices du DECT². Cependant, les systèmes à deux sources produisent une meilleure séparation spectrale, une notion couverte plus en détail à la section 2.1.5.2 [14, 50]. Un schéma d'un système à deux sources et des spectres typiquement utilisés sont présentés à la figure 2.1.8.

L'avantage du DECT est de produire deux CAL par voxel ; il devient donc possible d'estimer deux paramètres physiques sur les tissus tels que ρ_e et Z , en paramétrant adéquatement le CAL (voir section 2.4.1). Le DECT a donc le potentiel d'apporter plus d'information sur les tissus que le SECT ; par contre, afin de conserver la même dose au patient que lors d'un SECT, l'acquisition de chaque sinogramme en DECT se fait avec approximativement la moitié de la dose. Le nombre réduit de photons par image mène alors à un bruit augmenté d'un facteur $\approx \sqrt{2}$. Bien que l'information disponible en DECT est doublée, la précision sur chaque mesure est diminuée.

2. Il est à noter que cette limitation est importante pour les objets en mouvement rapide, par exemple en imagerie cardiaque.

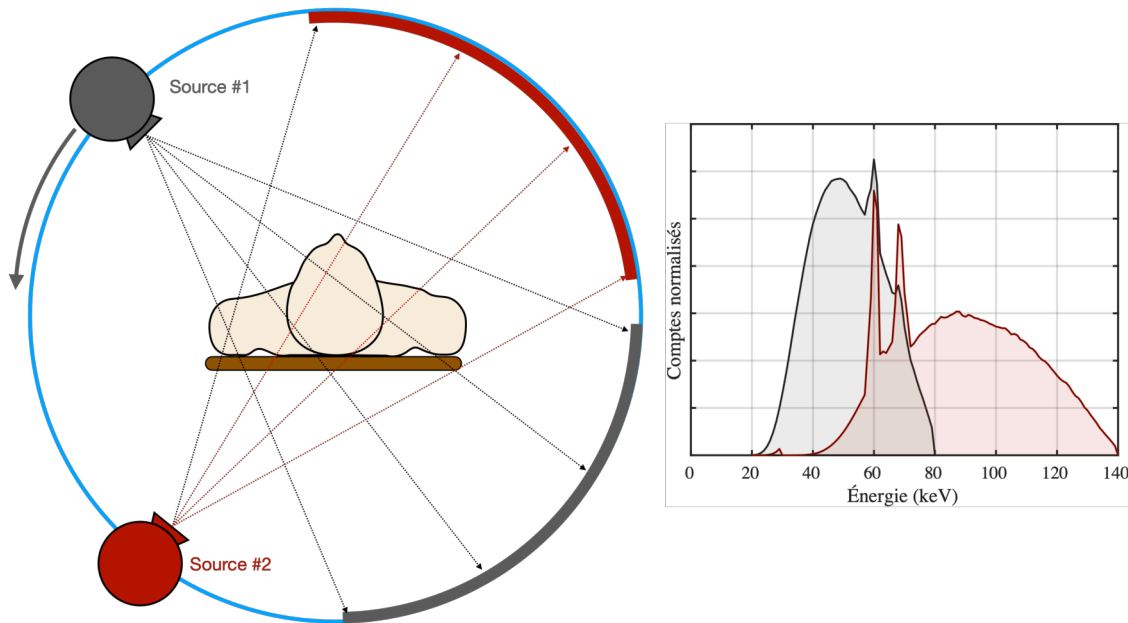


FIGURE 2.1.8. Schématisation d'un DECT utilisant la technologie à deux sources. Les sources 1 (en gris) et 2 (en rouge) ont respectivement des énergies nominales de 80 et 140 kVp. La source 2 utilise un filtre en étain afin d'atténuer les basses énergies et réduire le recouvrement spectral. Les spectres sont adaptés des données fournies généreusement par le vendeur (modèle Siemens SOMATOM Definition FLASH).

2.1.5.2. CT à comptage de photons

En imagerie spectrale, le recouvrement spectral correspond au recouvrement entre les spectres normalisés $\psi(E)$. L'inverse correspond à la séparation spectrale. En DECT, les spectres utilisés (figure 2.1.8) ont un recouvrement spectral relativement important. Une partie de l'information utilisée pour obtenir chaque CAL est donc redondante, et l'approche à deux sources n'est pas optimale pour l'imagerie spectrale. Le recouvrement spectral diminue le conditionnement du problème à résoudre (l'estimation de N paramètres physiques à partir de N mesures). Naturellement, d'autres technologies sont développées dans le but de réduire le recouvrement spectral et/ou augmenter le nombre d'énergies disponibles au-delà de 2 ; le CT à comptage de photons est bien établi comme candidat pour améliorer l'imagerie spectrale [15].

Le développement récent des détecteurs à comptage de photons (PCD) [51, 52, 53] permet d’entrevoir de nouvelles possibilités pour le MECT. Les PCD visent à compter chaque photon arrivant au détecteur et mesurer leur énergie. Ceci s’effectue en utilisant des semi-conducteurs à haut Z (CdTe, CdZnTe [54]) agissant comme convertisseurs directs des rayons-X. La figure 2.1.9 illustre les principes d’un PCD. Le processus de création du signal est décrit en suivant la trajectoire du photon #1 dans la figure. Les photons #2 à #5 sont discutés par la suite. Le photon #1 entre dans le détecteur et a une haute probabilité de déposer toute son énergie par effet photoélectrique. L’énergie déposée génère des paires électron-trou dans le semi-conducteur. Suivant le fort champ électrique induit dans le semi-conducteur, les électrons générés se propagent vers l’anode la plus proche. Les électrons collectés induisent une impulsion de courant approximativement proportionnelle à l’énergie des photons. À l’aide de circuits comparateurs, le photon est rapidement placé dans un intervalle d’énergie.

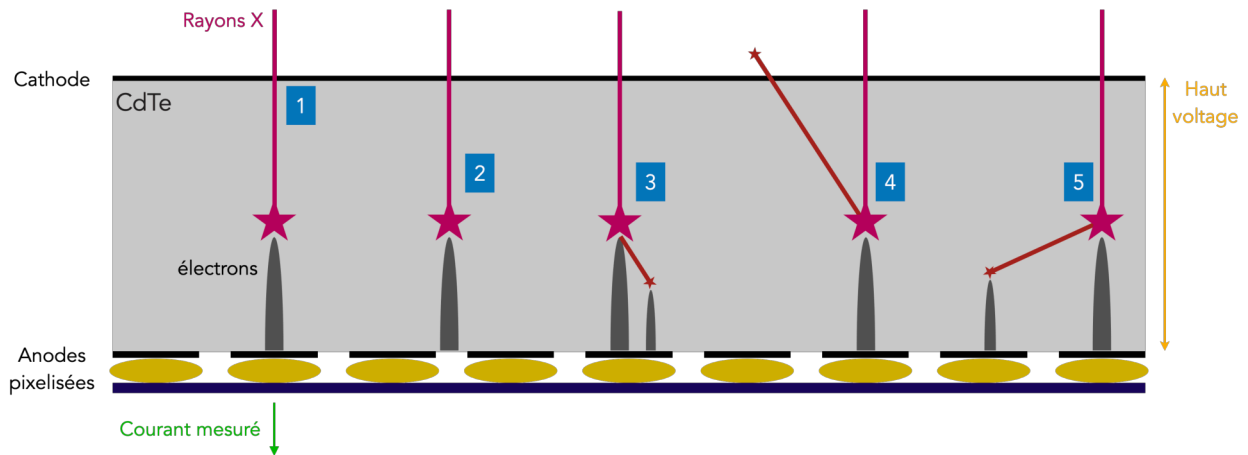


FIGURE 2.1.9. Principe d’un détecteur à comptage de photons. Le parcours du photon #1 est idéal, alors que les photons #2 à #5 illustrent des effets de distorsion spectrale.

Un CT utilisant un PCD est appelé un CT à comptage de photons, ou SPCCT (pour *spectral photon counting CT*). Les premiers prototypes émergent depuis 2016 [55, 56], bien que des systèmes à plus petite échelle sont développés depuis plus longtemps.

Suivant le parcours du photon #1 à la figure 2.1.9, le SPCCT semble promettre une séparation spectrale parfaite en classant chaque photon incident dans une des N fenêtres d’énergie (N allant typiquement de 2 à 8 [54]). En ce sens, la figure 2.1.10 démontre un schéma d’un

SPCCT ainsi que les fonctions $\psi(E)$ (avec $N = 4$) correspondant au spectre incident découpé selon les diverses fenêtres d'énergie. Il est à noter que le choix optimal de la position des intervalles pour la caractérisation des tissus est un sujet actuel de recherche [57, 58, 59, 60, 61]. Le SPCCT agit donc comme un système possédant N sources virtuelles sans recouvrement.

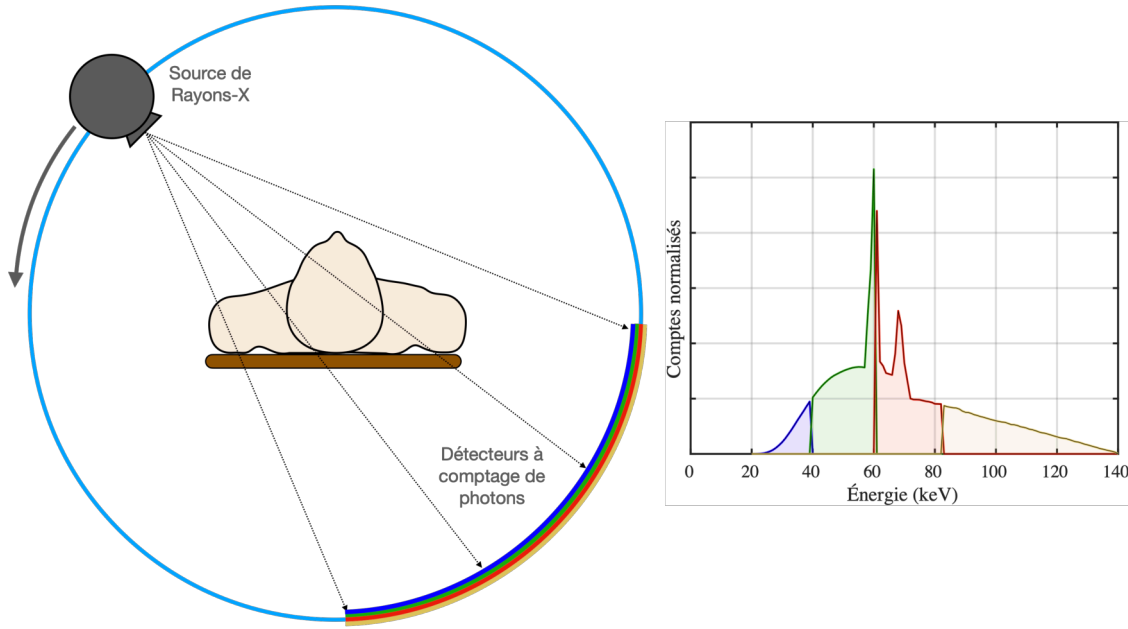


FIGURE 2.1.10. Schématisation d'un CT à comptage de photons. La source possède une énergie nominale de 140 kVp. Dans l'exemple, le détecteur discrimine parfaitement les photons dans 4 fenêtres d'énergie : 20 à 39 keV, 39 à 60, 60 à 82 keV, et 82 à 140 keV.

Le SPCCT possède cependant les mêmes limitations que le DECT. Pour une même dose qu'en SECT, le bruit dans chaque image est amplifié approximativement d'un facteur $\approx \sqrt{N}$, et les bénéfices potentiels du CT spectral en imagerie quantitative sont évidemment à démontrer. De plus, la séparation spectrale idéale présentée à la figure 2.1.10 n'est pas atteignable en pratique. Divers effets dits de distorsion spectrale influencent la capacité du PCD à compter adéquatement le nombre et l'énergie des photons arrivant au détecteur.

Quatre de ces effets sont schématisés à la figure 2.1.9. Le photon #2 subit un processus similaire au #1, mais le nuage d'électrons résultant arrive à la jonction entre deux anodes. Comme chaque anode représente un pixel de détecteur, il se produit un partage de charge ;

plutôt que de compter un photon d'énergie E dans un unique pixel, deux photons sont comptés dans les pixels voisins, chacun d'énergie E'_1 et $E'_2 < E$. Pour #3 à #5, le photon incident ne dépose pas la totalité de son énergie localement ou dans un même processus. Ceci est le résultat d'une interaction non destructrice (diffusion Compton) ou par ré-émission d'un photon caractéristique de la couche K. Dans tous les cas, le photon peut être diffusé dans un même pixel (#3), ce qui produira deux comptes erronés d'énergie E'_1 et $E'_2 < E$. Autrement, le photon restant peut quitter le détecteur (#4), et il n'y aura qu'un compte d'énergie $E'_1 < E$. Enfin, dans le cas du #5, l'énergie restante est déposée dans un pixel voisin; le résultat est similaire au partage de charge. Ces effets de distorsion spectrale viennent donc affecter la réponse énergétique du détecteur. Une représentation de la réponse spectrale $D(E',E)$ montrant la probabilité de mesurer l'énergie E' pour un photon incident d'énergie E est illustrée à la figure 2.1.11. Les effets présentés ci-haut se manifestent par la création d'un continuum de faibles énergies en deçà du pic associé à l'effet photoélectrique.

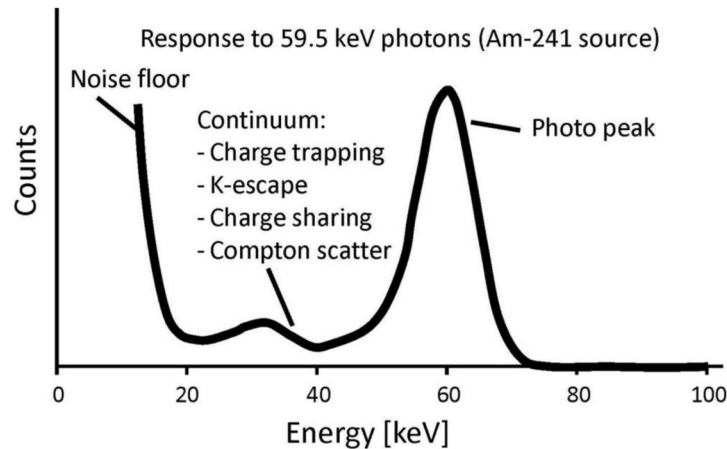


FIGURE 2.1.11. Réponse du détecteur $D(E',E)$ pour une source monoénergétique de $E=59.5$ keV. Extrait de [54].

En utilisant une paramétrisation réaliste de la courbe $D(E',E)$ présentée ci-haut (par exemple, voir celle proposée par Schlomka et coll. [62]), il est possible de modéliser les effets de la distorsion spectrale dans le spectre idéal présenté à la figure 2.1.10. Pour obtenir le spectre $\psi_{AB}(E)$ associé à une fenêtre dont les limites énergétiques sont E_A et E_B , on intègre la réponse du détecteur $D(E',E)$ pour les énergies E' se trouvant dans la fenêtre visée :

$$\psi_{AB}(E) = \int_{E_A}^{E_B} D(E', E) \psi(E) dE' \quad (2.15)$$

Il en résulte un spectre avec un recouvrement spectral beaucoup plus important :

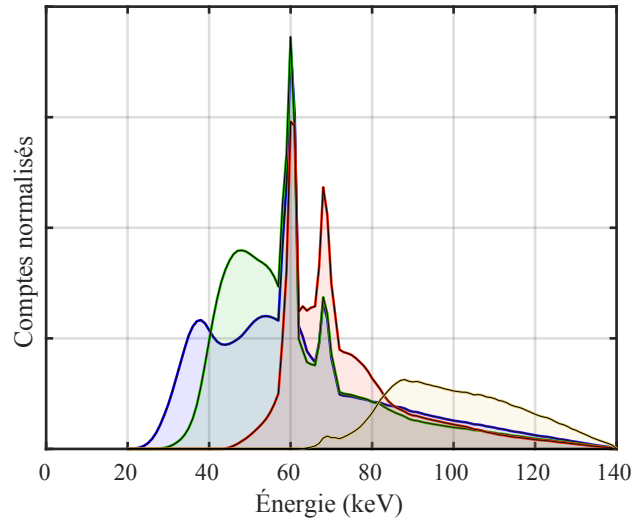


FIGURE 2.1.12. Spectre réaliste d'un SPCCT. Le modèle de distorsion spectrale de Schlomka et coll. [62] est appliqué sur le spectre présenté à la figure 2.1.10.

Le SPCCT a donc un conditionnement des données (lié au recouvrement spectral) potentiellement plus faible que le DECT, pour les PCD actuels. Le SPCCT possède aussi un bruit plus élevé, si le nombre d'énergies est > 2 . Dans un contexte où la dose d'imagerie au patient est limitée, il est ainsi difficile de prédire si le SPCCT possède un avantage au niveau de la quantification du contenu des tissus par rapport au DECT.

2.2. LIEN ENTRE LA TOMODENSITOMÉTRIE ET LA RADIOTHÉRAPIE

Cette section détaille les propriétés physiques des tissus théoriquement accessibles à l'aide du CT, et leur lien avec les propriétés des tissus requises pour la radiothérapie, dans le contexte du calcul de dose Monte Carlo. Enfin, la méthode de conversion en SECT est présentée. Cette section reprend ainsi les idées présentées à l'introduction (1.1.3), mais présente les concepts physiques et mathématiques à la base de celles-ci.

2.2.1. Propriétés radiologiques des tissus

2.2.1.1. Loi des mélanges

Les formules de sections efficaces présentées à la section 2.1.1 sont valides pour des éléments. Dans le cas de matériaux qui sont des mélanges de plusieurs éléments, tel que pour des tissus humains, la loi des mélanges est utilisée pour évaluer le coefficient d'atténuation massique d'un mélange, $\left(\frac{\mu(E)}{\rho}\right)_{\text{med}}$, composé de M éléments ayant chacun une fraction massique w_m :

$$\left(\frac{\mu(E)}{\rho}\right)_{\text{med}} = \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu(E)}{\rho}\right)_m. \quad (2.16)$$

L'ensemble $\{w_m\}$ représente la composition élémentaire³ d'un mélange, où M est souvent égal à 6 ($m \in [\text{H}, \text{C}, \text{N}, \text{O}, \text{P}, \text{Ca}]$), bien que jusqu'à $M = 13$ éléments peuvent être utilisés afin de décrire les tissus humains [63]. En définissant la **densité électronique partielle** d'un élément m en tant que

$$x_m = \lambda_m \rho_e, \quad (2.17)$$

où λ_m est la fraction d'électrons de chaque élément, l'équation 2.16 devient [16, 25] :

$$\mu_{\text{med}}(E) = \sum_{m=1}^M x_m \sigma_{e,m}(E). \quad (2.18)$$

Avec $\sigma_{e,m}$ la section efficace électronique de l'élément m . La loi des mélanges indique que l'atténuation d'un mélange équivaut à la somme de celle de ses constituants en proportion stœchiométrique, ce qui néglige l'état d'agrégation des atomes du mélange [64]. En d'autres mots, il est supposé que les interactions interatomiques des constituants ne perturbent pas les niveaux d'énergie électroniques du mélange. Pour les énergies diagnostiques et considérant uniquement la diffusion Compton et l'effet photoélectrique, les erreurs induites sur $\mu(E)$ par cette loi sont $\leq 2\%$ [25, 65]. L'erreur de cette approximation est plus importante pour l'effet Rayleigh [66].

3. par exemple, $\{w_m\}_{\text{H}_2\text{O}} = \{w_{\text{H}}, w_{\text{O}}\} \approx \{0.11, 0.88\}$.

2.2.1.2. Propriétés des tissus pour la radiothérapie

Le CT permet d'inférer certains paramètres physiques des tissus suivant leur interaction avec des rayons-X diagnostiques. Pour être utilisables en radiothérapie, ces paramètres doivent aussi être à l'origine des interactions entre les tissus et la radiation utilisée lors du traitement. Les propriétés physiques importantes des modalités majeures de radiothérapie, les rayons-X mégavoltage (MV), la protonthérapie, et la curiethérapie, sont résumées.

La radiothérapie externe s'effectue avec des photons de 3 à 25 MeV [3]. Pour ces énergies, l'effet Compton domine, et la production de paires, correspondant à l'absorption d'un photon par un atome et la production subséquente d'une paire électron-positron, devient l'autre interaction d'importance. Le calcul de σ_e pour la production de paires mène à un CAL de la forme $\mu_{PP}(E) \sim \ln(E)\rho_e Z$ [67]. Ainsi, les propriétés des tissus inférables en CT telles que ρ_e et Z sont adéquates pour décrire le transport des photons de hautes énergies en radiothérapie. Une autre modalité utilisant des photons, la curiethérapie, utilise des sources radioactives insérées à proximité d'une zone à traiter. La durée du traitement dépend du débit de la dose, donc du temps de demi-vie de la source radioactive. Une fraction considérable des sources de curiethérapie émettent des photons γ de faible énergie, soit (en moyenne) 21, 30 et 30.4 keV respectivement pour les isotopes ^{103}Pd , ^{125}I et ^{131}Cs [68]. Ainsi, le CAL en curiethérapie est dominé par l'effet photoélectrique, et donc par le numéro atomique Z . Une bonne caractérisation des tissus est donc requise étant donné la forte dépendance en Z de cette modalité. Pour la curiethérapie et la radiothérapie externe mégavoltage, la loi des mélanges peut s'utiliser.

Les protons peuvent aussi être utilisés en radiothérapie externe. Comme présenté au chapitre 1, puisque ceux-ci déposent la grande majorité de leur énergie juste avant leur arrêt dans la matière (au pic de Bragg [69]), ils sont d'un attrait particulier en radiothérapie, le faisceau pouvant être orienté directement vers un organe à risque situé en dehors de la portée des protons. La portée d'un proton est définie comme la distance parcourue avant de déposer

la grande majorité de son énergie. Pour la planification de traitement, la propriété physique des tissus à estimer est le pouvoir d'arrêt S_{med} des protons dans le mélange, décrit en bonne approximation par l'équation de Bethe-Bloch [3] :

$$S_{\text{med}} \equiv \text{SPR} \approx 4\pi r_e^2 m_e c^2 \rho_e \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_{\text{med}}(1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right], \quad (2.19)$$

où $\beta = \frac{v}{c}$ est la vitesse réduite, et I_{med} est l'énergie moyenne d'excitation du milieu atténuant, approximée par la règle d'additivité de Bragg [3] :

$$\ln(I_{\text{med}}) = \sum_{m=1}^M \lambda_m \ln(I_m). \quad (2.20)$$

Où I_m est l'énergie moyenne d'excitation de l'élément m et λ_m est sa fraction d'électrons dans le mélange, qui est une quantité proportionnelle à la fraction massique w_m . Le pouvoir d'arrêt S_{med} est spécifié par rapport à l'eau, et est associé à l'acronyme SPR, pour *stopping power ratio*. Le SPR dépend essentiellement de ρ_e et $\{w_m\}$ du milieu. Ainsi, bien que des photons sont utilisés pour inférer les paramètres physiques des interactions proton-matière, ces interactions dépendent essentiellement des mêmes paramètres physiques du milieu.

2.2.1.3. Numéro atomique effectif

Pour décrire le CAL des tissus, qui sont des mélanges, plusieurs auteurs [18, 70, 71, 72, 73] utilisent des formes paramétriques reliées aux équations 2.5 et 2.6, mais utilisant un numéro atomique effectif, Z_{eff} , plutôt que $\{w_m\}$ pour représenter le mélange. Ces approches permettent de s'affranchir de la loi des mélanges et sont attrayantes en DECT, les deux CAL obtenus permettant d'extraire deux paramètres physiques, ρ_e et Z_{eff} . Cependant, la définition de Z_{eff} dépend du spectre $\psi(E)$ [70] et de l'interprétation de l'auteur [74, 75, 76, 77, 78], ce qui en fait un paramètre non optimal pour la caractérisation des tissus [79].

2.2.2. Simulations Monte Carlo pour le calcul de dose

Le calcul de la distribution de la dose déposée dans un patient suite à son irradiation, qui est crucial pour planifier un traitement de radiothérapie, s'effectue en modélisant le

transport de la radiation dans le patient. Idéalement, l'équation du transport de Boltzmann est utilisée. Celle-ci est une équation intégral-différentielle se prêtant bien au problème du calcul de dose puisqu'elle est une équation de conservation du nombre de particules dans l'espace de phase. L'espace de phase est défini par six variables : trois de position \mathbf{r} , deux d'orientation $\{\theta, \phi\}$ et un d'énergie E . En connaissant l'espace de phase de la source ainsi que toutes les interactions radiation-matière menant à un changement de quantité de mouvement (diffusion, absorption, etc.), l'équation de Boltzmann pourrait être résolue et donnerait l'information nécessaire pour le calcul de dose. Cependant, aucune solution analytique n'existe dans le cas de la radiothérapie, et des méthodes numériques sont utilisées pour approximer la solution [80]. La méthode Monte Carlo (MC), une approche statistique pour étudier les équations intégral-différentielles [81], permet la résolution numérique de l'équation du transport pour le calcul de dose.

En MC, chaque particule issue de la source est simulée indépendamment, et son parcours est traité comme une chaîne de Markov : celui-ci est discrétisé en une série d'interactions et de déplacements dans l'espace de phase, qui sont échantillonnées aléatoirement selon les probabilités de chaque mécanisme et la géométrie du problème [80]. Pour une particule initiale, sa distance parcourue est déterminée de manière stochastique suivant son énergie et le milieu. Celle-ci est déplacée sans perte d'énergie (photons uniquement) ou avec une perte d'énergie prédéterminée (particules chargées) vers un point d'interaction, et une interaction est choisie aléatoirement selon les sections efficaces d'interactions possibles. L'espace de phase de la particule est mis à jour, et le processus est répété. Les particules secondaires produites sont conservées en mémoire et sont transportées suite à la fin du parcours de la particule primaire [82, 83, 84].

En général, pour calculer la distribution de dose à partir d'une source de radiation en MC, il faut échantillonner l'espace de phase d'une particule de la source selon la

distribution caractérisant la source. La trajectoire de chaque particule est générée indépendamment, ce qui permet de savoir les endroits où l'énergie, donc la dose, a été déposée. En simulant un nombre assez large de particules, le résultat converge vers la solution analytique, et une carte de la distribution de la dose associée à la source est obtenue.

L'approche décrite pour générer la trajectoire des particules s'appelle le transport analogue, où une interaction à la fois est simulée. L'approche est efficace pour des particules neutres (photons ou neutrons), qui ont un nombre d'interactions par unité de distance limité. Pour des particules chargées (électron ou proton) avec un libre parcours moyen beaucoup plus faible, l'approche analogue est inefficace (et même impossible) en termes de temps de calcul, et une approche de transport condensé [85, 86] est nécessaire. Un seuil d'énergie Δ est choisi. Ce seuil sépare les interactions catastrophiques (l'énergie perdue par la particule est $> \Delta$) des interactions locales ($\leq \Delta$). La simulation s'effectue comme en transport analogue, mais il n'y a que les distances entre les interactions catastrophiques d'échantillonnées. Entre deux interactions catastrophiques, deux mécanismes modifiant l'espace de phase de la particule sont considérés, plutôt qu'un simple déplacement : une perte d'énergie en utilisant l'approche *continuous slowing down approximation*, ou CSDA [87], et une déflexion de la particule basée sur la théorie de la diffusion multiple [88, 89]. Le choix de Δ influence le temps de calcul et définit l'énergie maximale des particules secondaires transportées par l'algorithme MC [86].

L'approche MC étant de nature stochastique, les interactions radiation-matière sont tirées au hasard selon des probabilités prescrites par les sections efficaces d'interaction. Le MC requiert donc une connaissance des sections efficaces dépendantes de l'énergie à chaque voxel de la géométrie. Suivant la loi des mélanges (équation 2.16) présentée à la section 2.2.1, afin d'effectuer le calcul de dose par MC dans une géométrie patient, la composition élémentaire et la densité électronique doivent être fournies à chaque voxel. La tâche du CT pour le calcul de dose basé sur le MC est d'inférer ces propriétés physiques.

Les codes MC actuels [84] demandent à l'utilisateur de produire les fichiers de sections efficaces pour chaque matériau de la géométrie. Pour un patient représenté par plusieurs millions de voxels⁴, il y aurait autant de fichiers à générer, chaque voxel possédant sa propre composition. Pour simplifier le problème, les données de caractérisation des tissus sont partitionnées en quelques dizaines de tissus différents ayant chacun leurs propres fractions élémentaires $\{w_m\}$. Le choix de la méthode de partitionnement (*clustering*) influencera la fiabilité du calcul de dose [90].

Le MC est un outil d'analyse non biaisé pour le calcul de dose. C'est aussi le seul outil fiable qui peut actuellement prendre en entrée les informations supplémentaires fournies par l'imagerie spectrale pour le calcul de dose. En effet, la majorité des algorithmes pseudo-analytiques de calcul de dose actuellement utilisés en clinique ne demandent que la densité électronique [91]. En ce sens, le MC est un outil de validation fiable qui permet d'évaluer les gains potentiels en radiothérapie en passant du SECT vers le MECT, et est essentiel pour démontrer le potentiel du MECT pour le calcul de dose. Un exemple clair est présenté à la section 11.3.

2.2.3. Méthode de conversion en CT simple énergie

L'approche traditionnellement utilisée pour évaluer ρ_e et $\{w_m\}$ (nécessaires au calcul de dose MC) à partir du SECT est présentée. Cette approche a été présentée au premier chapitre en tant que limitation majeure du SECT. L'approche est celle de l'étalonnage stœchiométrique de Schneider et coll. (2000) [73], qui est inspirée de Schneider et coll. (1996) [12], et qui est une méthode de référence en clinique. Cette approche contourne la difficulté de connaître ou modéliser la dépendance énergétique et le spectre $\psi(E)$ en paramétrant $\bar{\mu}$ ainsi [92] :

$$\bar{\mu} \approx \rho_e \left(\sigma_e^{\text{PE}} + \sigma_e^{\text{C}} + \sigma_e^{\text{Rayleigh}} \right) \approx \rho_e \left(K_{\text{ph}} \tilde{Z}^{3.62} + K_{\text{coh}} \hat{Z}^{1.86} + K_{\text{KN}} \right), \quad (2.21)$$

puis en trouvant $K_{\text{ph}}, K_{\text{coh}}$ et K_{KN} en utilisant des mesures expérimentales. Les valeurs \hat{Z}, \tilde{Z} sont obtenues suivant la loi d'addition en puissances de Mayneord [74], *i.e.*

4. par exemple, en assumant une taille d'image de $256 \times 256 \times 50$ voxels.

$Z_k = \left(\sum_m \lambda_m Z_m^k \right)^{-k}$, avec $\tilde{Z} \equiv Z_{3.62}$, $\hat{Z} \equiv Z_{1.86}$. La valeur des exposants provient d'ajustements empiriques sur des données de sections efficaces [92, 93]. Le CAL est décomposé en 3 termes : un lié à l'effet photoélectrique (K_{ph}), à l'effet Compton (K_{KN}) et un dernier facteur, K_{coh} , incorporant une correction due à la diffusion cohérente (Rayleigh) et la liaison électron-atome négligée dans l'effet Compton.

En pratique, l'approche de Schneider est utilisée avec un fantôme d'étalonnage, qui est typiquement un disque composé de divers matériaux de composition chimique similaire aux tissus humains. Chaque matériau substitut est contenu dans une insertion cylindrique [94]. Une photo d'un fantôme d'étalonnage utilisé en radiothérapie au CHUM est présentée à la figure 2.2.1.



FIGURE 2.2.1. Exemple d'un fantôme d'étalonnage, le Gammex 467 (Gammex Inc., Middleton, WI), utilisé en CT. Les nombres indiqués sur les insertions cylindriques correspondent aux densités électroniques des insertions.

Le CAL moyen de ces insertions est mesuré à l'aide d'un CT. La composition $\{w_m\}$ de ces matériaux étant connue (fournie par le vendeur), il est possible de calculer les Z_k et ρ_e , puis d'estimer les valeurs K_{ph} , K_{coh} et K_{KN} en faisant un ajustement de moindres carrés entre les CAL mesurés des insertions et le modèle de l'équation 2.21. Ainsi, le scan CT du fantôme

d'étalonnage permet de calibrer les paramètres libres K_* de l'équation 2.21 uniquement et spécifiquement pour le scanner et le spectre de rayons-X employé.

Lorsque les coefficients K_* sont connus, la valeur théorique de $\bar{\mu}$ est calculée pour une base de données de tissus humains dont la composition élémentaire et la densité électronique est tabulée (par exemple, dans les références [63, 95, 96]). L'ensemble de ces données peuvent être placées dans un espace $(\bar{\mu}, \rho_e)$ ou, en clinique, un espace (HU, ρ_e) , où HU, l'unité Hounsfield⁵, est définie comme

$$\text{HU} = 1000 \cdot \left(\frac{\bar{\mu}}{\bar{\mu}_w} - 1 \right), \quad (2.22)$$

Le CAL est normalisé par $\bar{\mu}_w$, le CAL de l'eau. La courbe finale d'étalonnage $\text{HU} \rightarrow \rho_e$ s'obtient en effectuant plusieurs régressions linéaires (2 à 4) reliant HU et ρ_e , tel que montré à gauche à la figure 2.2.2. Ainsi, chaque $\bar{\mu}$ obtenu en SECT est relié à un unique ρ_e défini par la courbe d'étalonnage.

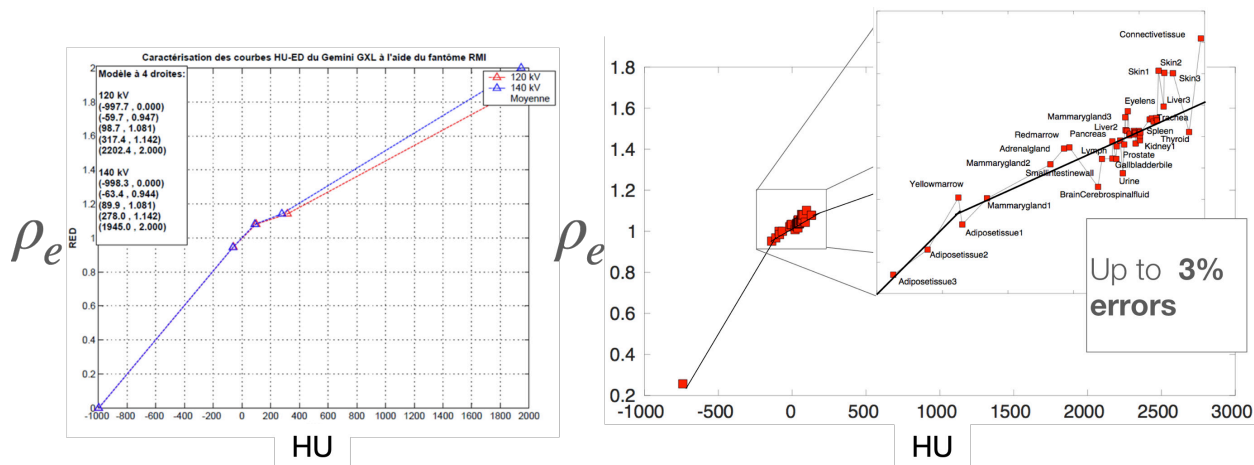


FIGURE 2.2.2. Gauche : exemple d'une courbe d'étalonnage $\text{HU}-\rho_e$ pour un CT au CHUM. Droite : ambiguïté de la courbe $\text{HU}-\rho_e$ pour une variété de tissus humains. Ces courbes peuvent être aussi calculées pour la protonthérapie ($\text{HU} \rightarrow \text{SPR}$).

Pour estimer la composition $\{w_m\}$, Schneider et coll. [73] assument que les tissus humains sont décomposables en tant que somme de deux tissus de différentes proportions, et que les

5. l'utilisation du HU plutôt que de $\bar{\mu}$ permet une interprétation plus intuitive de $\bar{\mu} : 0$ correspond à l'eau, -1000 à l'air et l'os se retrouve à partir de 200, jusqu'à ≈ 3000 .

fractions w_m peuvent être interpolées dans la région de HU d'intérêt. Par exemple, les tissus squelettiques et osseux sont exprimés en une combinaison de moelle et d'os cortical. Un développement similaire peut être effectué pour les tissus mous (voir la section 3.2 de Schneider et coll. [73]). Suivant le développement mathématique dans Schneider et coll. [73], une formule permettant d'inférer les $\{w_m\}$ à partir du nombre HU mesuré est établie. Celle-ci est transformée sous forme de fonction échelon pour être compatible avec le calcul MC, n'utilise que quelques dizaines de matériaux uniques. Au total, 24 intervalles de HU sont définis et mènent à diverses fractions massiques $\{w_m\}$. Schneider argumente qu'une division plus fine des fractions de masse (> 24 intervalles) est superflue lorsqu'on considère que le bruit dans les images peut faire varier les nombres HU d'une certaine valeur ΔHU : dans ce cas, le facteur limitant dans la précision de $\{w_m\}$ reste le bruit des HU, et non la taille de la division.

Le SECT mesure $\bar{\mu}$, qui est fonction de $\psi(E)$: quand le spectre est modifié ou que la réponse d'un détecteur varie, les CAL ne sont pas nécessairement comparables entre les systèmes, et ne sont donc pas des valeurs purement quantitatives [97]. L'étalonnage de Schneider et coll. en SECT est intéressant, parce qu'il permet une caractérisation quantitative des tissus en convertissant le CAL en ρ_e .

2.3. IMPACT POTENTIEL DES MÉTHODES SPECTRALES EN RADIOTHÉRAPIE

Le rôle du SECT en radiothérapie a été défini à la section 2.2. Les limites du SECT telles que rapportées dans la littérature sont maintenant présentées à la section 2.3.1. Ensuite, il est important de mettre en perspective le potentiel des méthodes spectrales en radiothérapie. Quelques études théoriques et/ou expérimentales évaluant l'impact de l'imagerie spectrale pour la caractérisation des tissus, le calcul de dose et/ou l'imagerie avec agent de contraste sont rapportées. La comparaison est principalement effectuée entre SECT et DECT, puisque les gains additionnels du SPCCT par rapport au DECT sont centraux aux articles abordés aux chapitres 6 et 8. Les chapitres d'introduction à ces articles (5 et 7, respectivement) discutent des études ayant abordé la comparaison entre DECT et SPCCT.

2.3.1. Limites de la méthode simple énergie

Bien que la méthode de Schneider et coll. [73] permet une précision acceptable sur ρ_e [98], les incertitudes et erreurs systématiques sur $\bar{\mu}$ (dues au bruit ou aux artéfacts de reconstruction, par exemple) peuvent se propager à des erreurs de l'ordre de 10% ou plus sur le calcul de dose en radiothérapie MV [99]. De plus, le choix du nombre de segments et la forme générale des courbes HU- ρ_e sont subjectifs [70, 100, 101]. Une autre limite du SECT concerne l'ambiguïté de caractériser les tissus à partir d'un unique $\bar{\mu}$. Deux tissus différents avec une densité électronique ρ_e différente peuvent avoir le même HU, tel que montré à droite de la figure 2.2.2. En d'autres mots, la relation entre HU et ρ_e n'est pas bijective, ce qui limite intrinsèquement la qualité de la caractérisation des tissus atteignable avec le SECT et ne permet de résoudre de subtiles différences de composition élémentaire. Tel qu'illustré à la figure 2.2.2, cette dégénérescence de la densité électronique introduit des erreurs jusqu'à 3% sur l'estimation de ρ_e à partir du nombre HU pour les tissus humains [102], limitant davantage la précision atteignable sur ρ_e en SECT. Ces limites motivent l'exploration de la tomодensitométrie spectrale pour améliorer la caractérisation des tissus.

2.3.2. Impact sur la dosimétrie

En radiothérapie avec photons MV, peu d'avantages sont attendus, les interactions en jeu (Compton et production de paires) dépendant fortement de ρ_e , déjà évalué avec une précision acceptable en SECT. Tsukihara et coll. [103] ont observé, pour un fantôme anthropomorphique avec une tumeur buccale, que l'estimation de ρ_e avec le DECT [75] permet une plus grande fiabilité sur le calcul de dose que le SECT. En effet, le volume de la tumeur ne recevant pas 100% de la dose prescrite diminuait de 11% à <1% en passant du SECT vers le DECT. Cette étude présente un rare cas où l'utilisation du DECT apporte un avantage plus que marginal en photons MV, et s'explique en partie par la présence importante de dentition et d'os, des tissus dont le DECT promet une meilleure caractérisation [104].

En curiethérapie, le calcul de dose MC basé sur la méthode ETD (présentée à la section 2.4.2.2) en DECT [105] permet d’obtenir une fiabilité supérieure dans la distribution de dose pour des cas de prostate. Les avantages sont accentués en présence de calcifications dans la prostate, une condition courante chez les hommes âgés. Ces calcifications, étant composées en partie de calcium, sont potentiellement mieux caractérisées en DECT. Il a aussi été démontré [106] qu’une segmentation des tissus pour le calcul de dose MC à l’aide d’une approche (ρ_e, Z_{eff}) augmente la fiabilité des plans de curiethérapie par rapport au SECT. En ce sens, un avantage du DECT est qu’il produit des données plus quantitatives, de plus haute qualité que le SECT, ce qui permet une meilleure segmentation des tissus.

Dans la littérature, il est généralement admis que la principale motivation du DECT en radiothérapie est d’améliorer la prédiction du SPR pour la protonthérapie [107]. Par exemple, Bär et coll. [108] ont conclu, dans un cadre théorique et de simulation d’un fantôme humanoïde, que le DECT a le potentiel de réduire les incertitudes sur la portée des protons par rapport au SECT. Cette étude estime que l’incertitude sur la portée des protons (principalement reliée au biais sur l’estimation du SPR) peut être réduite de 0.4% dans les tissus mous. Quelques études préliminaires sur des tissus animaux [109, 110] et des fantômes humanoïdes [111] abondent dans le même sens. Bär et coll. [108] font la remarque qu’à mesure que le bruit augmente, les avantages du DECT par rapport au SECT diminuent ; ceci justifie en partie l’implémentation d’algorithmes de débruitage tels que celui présenté au chapitre 4. Dans une autre étude, Wohlfahrt et coll. rapportent des différences expérimentales dans la portée des protons entre SECT et DECT de l’ordre de 1.2% dans une cohorte de patients de cancer du cerveau. Pour des cohortes de cancer de la prostate et du poumon, les différences sont de 1.7% et 2.3%, respectivement [112]. Bien que ces chiffres ne concordent pas exactement avec Bär et coll., il est à noter que l’étude de Wohlfahrt ne possède pas les vraies valeurs de la portée des protons dans les patients ; seulement la différence entre SECT et DECT est rapportée, alors que l’étude simulée de Bär et coll. peut rapporter l’erreur sur la portée des protons pour chaque modalité.

2.3.3. Impact en imagerie avec agent de contraste

L'utilité de l'imagerie par agent de contraste a été établie à la section 1.1.4. En radiothérapie, il y a deux domaines principaux d'application potentielle de l'imagerie spectrale pour l'imagerie avec agent de contraste, soit l'imagerie virtuellement sans contraste (VNC) et l'imagerie fonctionnelle. Une revue de l'état de l'art dans chaque domaine est présentée.

Comme introduit à la section 1.1.5, le MECT peut être utilisé afin de générer des images virtuellement sans contraste afin d'éliminer le besoin de faire un deuxième scan (SECT sans contraste) pour la planification de traitement. Les approches VNC sont essentiellement toutes basées sur le même formalisme mathématique de base. En s'inspirant de l'équation 2.3 et de la loi des mélanges, le coefficient d'atténuation $\bar{\mu}$ peut être décomposé en contributions d'un tissu et d'un agent de contraste :

$$\bar{\mu} = \rho_e \bar{\sigma}_e = \rho_e ((1 - \lambda_c) \bar{\sigma}_{e,\text{tissue}} + \lambda_c \bar{\sigma}_{e,c}). \quad (2.23)$$

Où λ_c représente la fraction d'électrons du mélange appartenant à l'agent de contraste, ρ_e est la densité électronique du mélange, et $\bar{\sigma}_{e,\text{tissue}}$, $\bar{\sigma}_{e,c}$ sont respectivement les sections efficaces électroniques moyennées sur un spectre donné du tissu et de l'agent de contraste. La section efficace du tissu peut être modélisée avec divers niveaux de complexité; par exemple, la section efficace de l'eau peut être utilisée [113], ou une paramétrisation plus complexe, mais davantage précise (telles que celles décrites à la section 2.4) peut être préférée.

L'équation 2.23 ne fournit pas directement la densité électronique VNC, soit $\rho_{e,\text{VNC}}$. Pour l'obtenir, une contrainte supplémentaire de conservation des volumes est considérée afin qu'un unique ensemble des paramètres ρ_e et λ_c définisse un unique $\rho_{e,\text{VNC}}$. La conservation des volumes suppose que, dans un voxel donné, la somme des volumes partiels de chaque constituant (tissu et agent de contraste) équivaut au volume total du voxel. La contrainte est valide pour deux liquides tels que l'eau et l'huile, mais sera erronée s'il y a dissolution complète (par exemple, eau et sel). En termes de ρ_e [21], la contrainte s'exprime comme

$$\frac{1}{\rho_e} = \frac{1 - \lambda_c}{\rho_{e,\text{tissue}}} + \frac{\lambda_c}{\rho_{e,c}}. \quad (2.24)$$

Où $\rho_{e,c}$ est la densité électronique de l'agent de contraste pur, qui se calcule à partir des propriétés connues de la solution. Dans ce cas, la densité électronique du tissu sous-jacent est interprétée comme la densité électronique VNC, soit $\rho_{e,\text{tissue}} \equiv \rho_{e,\text{VNC}}$. Pour obtenir les images VNC en MECT, l'équation 2.23 est premièrement résolue pour chaque voxel afin d'extraire la densité électronique du mélange ρ_e et la fraction d'agent de contraste λ_c à partir d'au moins deux mesures du coefficient d'atténuation. Par la suite, $\rho_{e,\text{VNC}}$ est extrait à partir de la contrainte de la conservation des volumes. Le processus de calcul des images VNC à partir de mesures DECT est schématisé à la figure 2.3.1.

L'approche VNC a été validée expérimentalement, à l'aide d'un DECT, pour la radiothérapie MV par Lapointe et coll. [21]. Les auteurs ont utilisé la méthode ETD, décrite à la section 2.4.2, pour représenter la section efficace des tissus. La performance qualitative de la méthode est montrée à la figure 2.3.2.

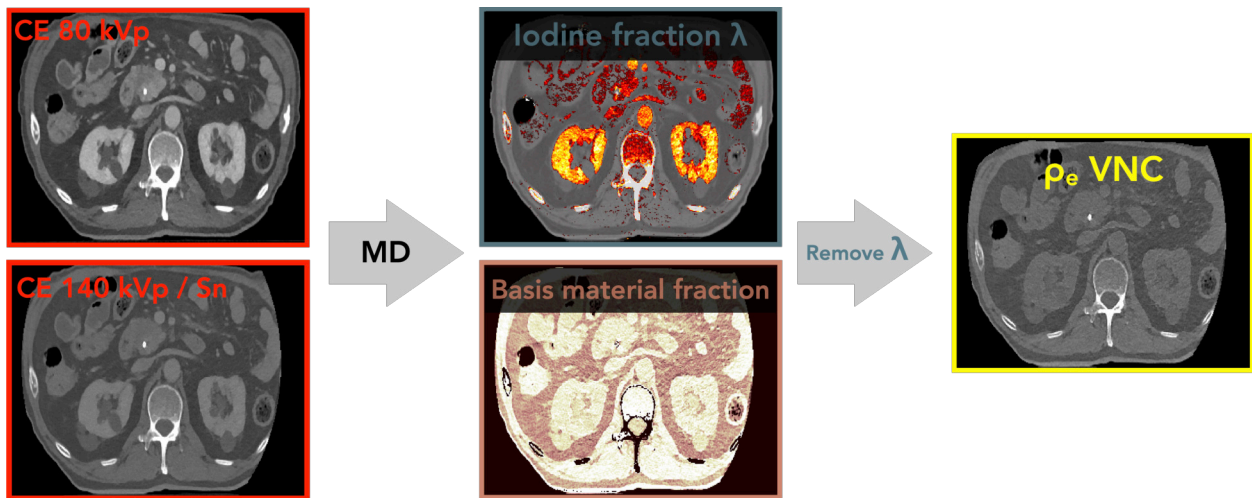


FIGURE 2.3.1. Schématisation du principe d'imagerie VNC. Les deux images DECT avec agent de contraste (CE, à gauche) sont utilisées afin d'effectuer une décomposition en matériaux (MD) vers la fraction d'agent de contraste et d'un autre matériau arbitraire (au centre). Ceci permet d'enlever virtuellement la contribution de l'agent de contraste (par conservation des volumes) et de produire des cartes de densité électronique VNC.

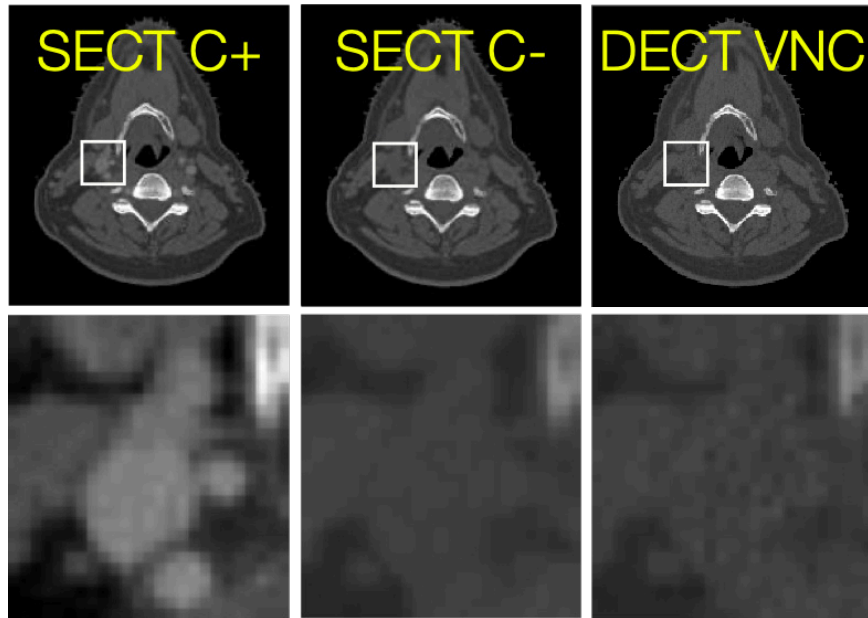


FIGURE 2.3.2. À gauche, l'image SECT d'un cas de cancer ORL avec agent de contraste est illustrée. Sur l'image du bas, il est possible de voir l'agent de contraste qui circule dans les vaisseaux sanguins. Au centre, l'image SECT sans agent de contraste est présentée, et l'image virtuellement sans contraste obtenue avec le DECT est illustrée à droite. Résultats provenant de Lapointe et coll. [21].

La méthode VNC en DECT a également été utilisée pour la protonthérapie. Lalonde et coll. [114] ont illustré l'importance de l'imagerie VNC pour cette modalité de traitement. Pour un patient avec un cancer du foie, des erreurs sur la portée des protons de 3.2 mm (2.6%) ont été observées si le plan de traitement était généré sur les images SECT avec agent de contraste. En utilisant le DECT et une approche VNC similaire à celle de Lapointe et coll. [21], l'erreur sur la portée des protons est réduite à moins de 1%. Dans une autre étude, Möhler et coll. [115] ont obtenu des différences moyennes de $\leq 1\%$ entre le SPR obtenu d'un scan DECT virtuellement sans contraste comparativement au cas SECT sans contraste, pour 7 patients avec des tumeurs cérébrales.

Les bénéfices de l'imagerie VNC à l'aide du DECT sont donc bien établis dans la littérature récente. L'utilisation du SPCCT dans le cadre de l'imagerie VNC et ses gains additionnels par rapport au DECT sont le sujet des chapitres 5 et 6.

L'imagerie spectrale par agent de contraste a également un potentiel d'application en imagerie fonctionnelle. Par exemple, dans un cas de cancer du poumon, un radio-oncologue pourrait désirer obtenir de l'information concernant la fonctionnalité des différentes zones du poumon. En sachant si des zones sont très fonctionnelles et vitales au fonctionnement du poumon alors que d'autres se retrouvent en perte de fonction due au cancer ou d'autres conditions, il peut être recommandé d'éviter d'irradier ces zones fonctionnelles, afin de limiter les effets secondaires de la radiation. Une métrique du niveau de fonctionnalité des poumons qui pourrait être obtenue lors d'un scan DECT avec agent de contraste est la concentration d'iode; l'hypothèse derrière cette métrique étant que la concentration d'iode est directement proportionnelle au volume de sang perfusé, qui reflète le niveau de fonctionnalité de la région. Lapointe et coll. [116] ainsi que Bahig et coll. [117] ont démontré, sur diverses cohortes de patients, une excellente corrélation locale entre la concentration d'iode obtenue en DECT et l'intensité obtenue en SPECT, une modalité d'imagerie dont le signal est issu d'une source radioactive qui s'accumule préférentiellement dans les parties fonctionnelles du poumon.

L'imagerie fonctionnelle est également en cours de développement en SPCCT, bien que les applications en radiothérapie sont encore à développer [15]. Tel qu'illustré à la figure 2.5.1, le *K edge* de matériaux à haut Z pouvant être utilisés comme agents de contraste tels que l'iode (33 keV) et le gadolinium (50 keV) coïncide avec les énergies possibles à discriminer en SPCCT. En sélectionnant adéquatement certaines fenêtres d'énergies (par exemple, de 20 à 45 keV, et de 45 à 55 keV), il devient donc possible de discriminer les agents de contraste. Le concept, l'imagerie des *K edge*, a été popularisé depuis 2007 par Roessl et Proska [118], et développé par plusieurs auteurs depuis [119, 120]. En termes d'imagerie fonctionnelle, Symons et coll. [121], ont démontré qu'en injectant des agents de contraste à base d'iode et de gadolinium à un certain intervalle de temps, il est possible d'identifier simultanément l'iode dans la phase artérielle (principalement dans les artères) et le gadolinium dans la phase néphrographique (accumulation dans les reins). Le résultat est illustré à la figure 2.3.3.

Le SPCCT permet donc d'étudier en parallèle plusieurs voies physiologiques. Des résultats préliminaires sur l'imagerie multi-contraste sont rapportés aux chapitres 7 et 8.

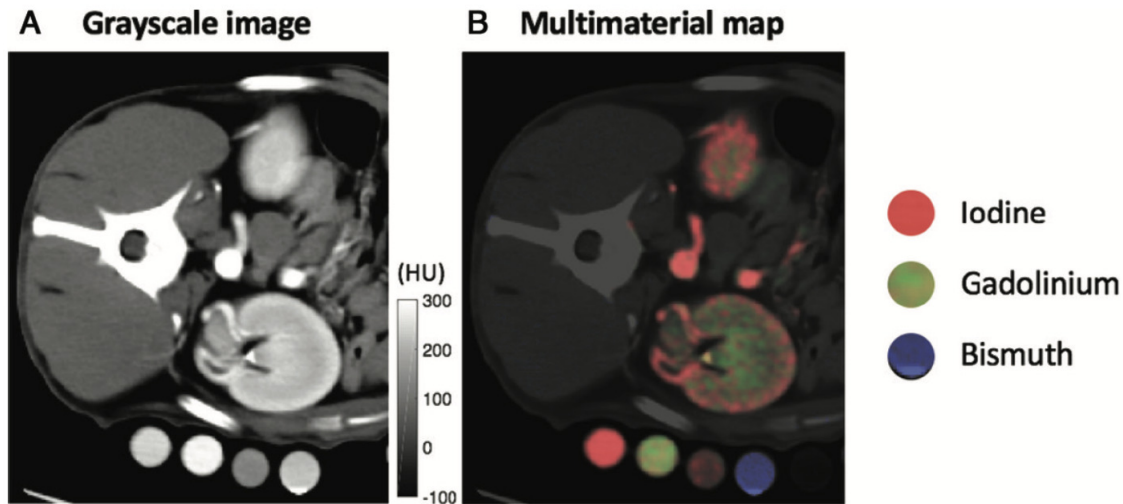


FIGURE 2.3.3. Exemple d'imagerie SPCCT (pelvis) avec plusieurs agents de contraste, tiré de Symons et coll. [121]. À gauche, l'image d'atténuation ne permet aucune différenciation des agents de contraste. À droite, la décomposition en matériaux permet de voir la présence d'iode (en rouge) dans les artères, et du gadolinium (en vert) dans les reins.

2.4. MÉTHODES DE CARACTÉRISATION DES TISSUS EN CT SPECTRAL

La méthode d'extraction des paramètres physiques à partir de $\bar{\mu}$ a été présentée pour le SECT à la section 2.2.3. Concernant les méthodes spectrales, leur impact général en radiothérapie a été présenté à la section précédente, sans que ne soient détaillées les méthodes de caractérisation des tissus. Cette section présente ainsi une multitude d'approches de caractérisation des tissus compatibles avec le DECT et/ou le SPCCT. Plusieurs de ces méthodes sont réutilisées dans les quatre articles de cette thèse, souvent à titre de base de comparaison ou comme canevas pour le développement de nouvelles approches. En ce sens, cette section permet une meilleure compréhension des articles présentés.

2.4.1. Méthodes sur données reconstruites : Méthodes paramétriques

Cette section, ainsi que la suivante, présentent des modèles existants pour l'estimation de paramètres physiques à partir d'images reconstruites avec l'approximation monoénergétique.

Un avantage de travailler post-reconstruction (directement sur les cartes de $\bar{\mu}$ reconstruites) est que l'analyse s'effectue voxel par voxel, et les modèles reliant $\bar{\mu}$ aux propriétés physiques sont relativement simples et numériquement stables, contrairement aux approches sur les données brutes [13] décrites à la section 2.4.3.

Les méthodes paramétriques regroupent les approches modélisant $\bar{\mu}$ avec ρ_e et un numéro atomique effectif Z_{eff} . $\bar{\mu}_L$ et $\bar{\mu}_H$ représentent les deux CAL mesurés en DECT, moyennés sur les spectres de faible (L) et haute (H) énergie, et $\bar{\mu}_H^L = \bar{\mu}_L/\bar{\mu}_H \equiv \Gamma$ est l'indice bi-énergie. Comme ρ_e s'annule dans Γ , celui-ci est utilisé pour inférer directement Z_{eff} dans ces méthodes.

2.4.1.1. *Étalonnage stoechiométrique en DECT*

Bourque et coll. [70] ont généralisé l'étalonnage de Schneider (1996), qui consiste à inférer des paramètres dépendants du spectre dans l'expression de $\bar{\mu}$ à l'aide de mesures sur un fantôme d'étalonnage. Une paramétrisation de la forme suivante est proposée⁶ :

$$\bar{\mu} = \rho_e \hat{\sigma}_e(Z_{\text{eff}}) = \rho_e \sum_{j=1}^J a_j Z_{\text{eff}}^{j-1}. \quad (2.25)$$

Avec la base de données XCOM [122], qui fournit $\mu(E)$ des photons pour éléments et mélanges à partir de calculs théoriques, il est possible de vérifier que cette paramétrisation mène à des erreurs minimales ($\leq 0.1\%$ avec $J = 6$) sur la section efficace des éléments avec $Z \in [1, 26]$, validant cette paramétrisation pour les tissus humains. En pratique, $\psi(E)$ étant inconnu, les coefficients a_j sont estimés par ajustement de moindres carrés avec un fantôme d'étalonnage avec des Z_{eff} connus, similairement à Schneider (2000). Suivant l'équation 2.25, le Z_{eff} d'un mélange est défini tel que, pour un spectre donné, la section efficace évaluée à Z_{eff} équivaut la vraie section efficace du mélange moyennée sur le spectre - cette définition est ainsi dépendante de l'énergie pour les énergies diagnostiques.

6. L'utilisation de séries de puissances en Z pour estimer σ_e est intuitive lorsqu'on considère que les sections efficaces des interactions suivent chacune la forme $\sim CZ^n$ une fois intégrées sur le spectre, C étant une constante et n un exposant quelconque.

Pratiquement, l'étalonnage est effectué à l'aide d'un fantôme sur l'indice bi-énergie Γ , et est donc indépendant de ρ_e . Pour inférer Z_{eff} à partir de Γ , une relation de la forme $Z_{\text{eff}} = \sum_k c_k \Gamma^{k-1}$ est utilisée, et les c_k sont estimés par étalonnage, similairement aux a_j . Suite à l'étalonnage, pour caractériser un voxel défini par $(\bar{\mu}_L, \bar{\mu}_H)$, il faut 1) calculer Γ , 2) estimer Z_{eff} avec l'équation ci-haut, et 3) obtenir ρ_e en substituant Z_{eff} dans l'équation 2.25.

2.4.1.2. *Approches paramétriques alternatives*

L'ajout d'un second $\bar{\mu}$ mène à des approches permettant de s'affranchir de la subjectivité des courbes HU- ρ_e . Saito [75] a montré qu'il existe une relation quasi-linéaire entre ρ_e et une combinaison linéaire de $\bar{\mu}_L$ et $\bar{\mu}_H$. La fraction de chaque $\bar{\mu}$ dépend du scanner et doit être trouvée par l'entremise d'un étalonnage avec fantôme. ρ_e est ensuite inféré directement à partir de $\bar{\mu}_L$ et $\bar{\mu}_H$. Autrement, d'autres auteurs ont proposé des approches DECT (ρ_e, Z_{eff}) avec étalonnage utilisant des paramétrisations de $\bar{\mu}$ différentes [71, 123]. Landry et coll. [124] modélisent $\bar{\mu}$ avec l'équation 2.21 en assumant que ce modèle représente adéquatement un mélange quand Z est remplacé par Z_{eff} . Un étalonnage à deux étapes mène à l'estimation des K_* pour $\bar{\mu}_L$ et $\bar{\mu}_H$ à partir d'un fantôme d'étalonnage et d'une base de données de tissus humains. Z_{eff} est inféré à partir de Γ avec l'équation 2.21, et ρ_e est calculé avec la méthode de Saito [75]. Enfin, il existe des approches sans étalonnage [125, 126] utilisant une mesure de $\psi(E)$ et modélisant $\bar{\mu}$ avec l'équation 2.13.

2.4.1.3. *Estimation des fractions élémentales*

Pour être compatible avec le calcul de dose en MC, les méthodes paramétriques doivent produire une estimation de $\{w_m\}$ à partir de ρ_e et Z_{eff} . Landry et coll. [104] ont proposé une méthode assignant un tissu humain, avec $\{w_m\}$ connu, à chaque voxel. Pour ce faire, les auteurs utilisent la base de données publiée par White et Woodard (WW) [63, 127] regroupant 71 tissus humains et leur composition élémentale. ρ_e et Z_{eff} sont calculés pour ces tissus, ce qui produit une certaine distribution de points dans l'espace (ρ_e, Z_{eff}) - par exemple, voir la figure 3.1.1. Pour un voxel où ρ_e et Z_{eff} ont été estimés, le tissu humain (et $\{w_m\}$) dont la distance 2D dans cet espace est minimisée est assigné. Ces paramètres étant corrélés,

la métrique utilisée est la distance généralisée [128], qui tient compte de la covariance entre les paramètres de l'espace, plutôt que la distance euclidienne. En assignant à chaque voxel un des 71 tissus, les auteurs proposent donc une approche de segmentation, ce qui ne tient pas compte de la variabilité de la composition chimique au sein d'un même tissu [129].

Hünemohr et coll. [71] ont proposé une approche pour tenir compte de la variabilité de la composition au sein d'un même tissu dans une population donnée. Reprenant les données WW [63], les auteurs proposent d'obtenir chaque w_m avec une formule empirique de la forme $w_m = a_m \rho_e + b_m Z_{\text{eff}} + c_m \rho_e Z_{\text{eff}} + d_m$. Les paramètres libres a_m , b_m , c_m et d_m sont obtenus par moindres carrés sur les données WW. L'approche a l'avantage de produire une fonction continue pour chaque w_m , mais est définie arbitrairement : il est possible qu'une autre paramétrisation soit plus précise et robuste en présence de bruit.

La multitude d'approches indirectes, à deux étapes des $\{w_m\}$ pour le calcul de dose MC met en évidence l'ambiguïté de Z_{eff} . Dans le contexte où le MC s'impose de plus en plus en calcul de dose, il est possible de remettre en question la pertinence de Z_{eff} et s'intéresser à des méthodes menant à une estimation directe de ρ_e et $\{w_m\}$.

2.4.2. Méthodes sur données reconstruites : décomposition à N matériaux

Une autre classe d'approches, la décomposition en matériaux, permet de s'affranchir de Z_{eff} . $\bar{\mu}$ est plutôt décrit comme une combinaison linéaire de plusieurs tissus ou matériaux, dont les coefficients d'atténuation sont extraits de bases de données (telles que XCOM [122]). Le but ici est d'inférer ρ_e et la fraction de chaque tissu/matériau composant un voxel donné. Généralement, la décomposition en N matériaux est de la forme

$$\mu(E) = \sum_{n=1}^N c_n \mu_n(E) \Rightarrow \bar{\mu} = \sum_{n=1}^N c_n \bar{\mu}_n. \quad (2.26)$$

Où c_n est la fraction du matériau n dans le mélange, et $\mu_n(E)$ son CAL. Typiquement, les $\bar{\mu}_n$ sont estimés par étalonnage.

2.4.2.1. Décomposition à deux matériaux

L'approche de Han et coll. [130], une décomposition à deux matériaux adaptée au DECT, est décrite pour sa simplicité, bien que d'autres approches plus complexes existent [131, 132]. Les auteurs assument que les tissus mous sont décomposables en eau et polystyrène, et les os en eau et en une solution de CaCl_2 . Le modèle supposé est $\mu(\bar{E}) = c_1\mu_1(\bar{E}) + c_2\mu_2(\bar{E})$, où \bar{E} est l'énergie moyenne du spectre, estimée par étalonnage. $\mu_{1,2}(\bar{E})$ sont tirés des données XCOM et c_1, c_2 sont obtenus en résolvant un système à 2 équations et 2 inconnus (avec $\mu_L(\bar{E})$ et $\mu_H(\bar{E})$). La densité électronique est estimée suivant $\rho_e = c_1\rho_{e,1} + c_2\rho_{e,2}$.

2.4.2.2. Décomposition en tissus propres (*eigentissues*)

Le choix des matériaux utilisés pour décomposer le signal d'atténuation, qualifié de base de décomposition, est arbitraire [18]. En plus de la décomposition de Han et coll., plusieurs autres bases existent dans la littérature : eau-aluminium [133], eau-os cortical [134], ou même plexiglas-aluminium [135]. Les effets Compton et photoélectrique peuvent également être interprétés comme base de décomposition [18, 71, 126]. Il est ainsi logique de se questionner sur le choix de la base de décomposition : existe-t-il des fonctions $F_1(E)$ et $F_2(E)$ optimales dans la décomposition $\mu(E) = K_1F_1(E) + K_2F_2(E)$? Si oui, sont-elles interprétables en tant que matériaux réels ou virtuels?

L'approche de Lalonde et Bouchard [16], nommée *eigentissue decomposition* (ETD) et traduite librement par décomposition en tissus propres, propose une base de décomposition plus optimale, dont les paramètres extraits sont directement reliables à des quantités utiles pour le calcul de dose en MC. En radiothérapie, les tissus sont caractérisés par un total de 13 éléments. En observant les données WW (avec 71 tissus), il est apparent que la composition $\{w_m\}$ des tissus est redondante, et que les éléments dans les tissus sont souvent corrélés ; par exemple, une plus haute fraction d'oxygène est souvent associée à une faible fraction de carbone. Il doit ainsi exister une autre base que celle des fractions élémentaires w_m afin de décrire les tissus humains avec un niveau de précision similaire, mais en utilisant moins de

paramètres libres, afin que le nombre de paramètres à estimer soit compatible avec le MECT.

Pour reprendre la formulation de la loi des mélanges, on cherche une base de décomposition $\sigma_{e,k}^{\text{mat}}(E)$, constituée de K matériaux optimaux, telle que la loi des mélanges peut être remplacée par

$$\mu_{\text{med}}(E) = \sum_{m=1}^M x_m \sigma_{e,m}(E) \Rightarrow \mu_{\text{med}}(E) \approx \sum_{k=1}^K y_k \sigma_{e,k}^{\text{mat}}(E). \quad (2.27)$$

Où $K \leq M$ et $K \leq N$, le nombre d'énergies en MECT. Chaque x_m représente la densité électronique partielle de l'élément m dans le mélange, alors que chaque y_k représente la densité électronique partielle d'un matériau optimal k dans le mélange.

En effectuant une analyse en composantes principales (ACP) sur les x_m des 71 tissus, il est possible d'identifier cette base, la base des *eigentissues*, qui sont des matériaux virtuels ayant chacun leur composition élémentaire. Le formalisme de l'ACP produit une matrice de transformation \mathbf{P} permettant de passer de la base élémentaire (x_m) vers la base des eigentissues (y_k). La connaissance de la fraction de chaque eigentissue dans un tissu donné permet donc d'estimer directement sa composition élémentaire (la relation exacte entre x_m et w_m est détaillée dans Lalonde et Bouchard [16]). Plutôt que de décrire un tissu avec un pourcentage massique des 13 éléments, il est plus efficace de dire qu'il est composé à $p_1\%$ du premier eigentissue, $p_2\%$ du second, et ainsi de suite. Mathématiquement, la quantité à inférer est la densité électronique partielle y_k de chaque eigentissue. Par construction, $\rho_e = \sum_k y_k$, et l'estimation de la densité électronique est simple.

L'approche ETD est donc une décomposition en matériaux virtuels, qui ont été optimisés dans le but de retrouver la composition chimique des tissus, assumant que ceux-ci sont bien représentables par la base de données sur laquelle l'ACP est effectuée. Suite à l'ACP, il existe M eigentissues. Cependant, dans le cadre de la caractérisation des tissus en MECT à N énergies, uniquement les $K \leq N$ expliquant le plus de variabilité dans les $\{x_m\}$ sont

considérés comme variables. Pratiquement, en MECT, les fractions des K eigentissues les plus importants sont inférées, et les $(M - K)$ eigentissues restants sont considérés constants. Suivant l'équation 2.18, μ s'exprime comme

$$\mu(E) \approx \sum_{k=1}^K y_k \sigma_{e,k}^{\text{ET}}(E) + y_0 \sigma_{e,0}^{\text{ET}}(E) \Rightarrow \bar{\mu} \approx \sum_{k=1}^K y_k \bar{\sigma}_{e,k}^{\text{ET}} + y_0 \bar{\sigma}_{e,0}^{\text{ET}}. \quad (2.28)$$

Avec $\sigma_{e,k}^{\text{ET}}$ la section efficace du k^e eigentissue, et $y_0 \sigma_{e,0}^{\text{ET}}(E)$ est la contribution constante des eigentissues résiduels. Un étalonnage est requis pour inférer les sections efficaces intégrées sur le spectre, $\bar{\sigma}_{e,k}^{\text{ET}}$. L'avantage de la méthode ETD est qu'elle permet une évaluation directe de ρ_e et $\{w_m\}$, et est bien adaptée au calcul MC. Telle que présentée, l'approche est générale pour le MECT à N énergies, puisque l'équation 2.28 permet d'extraire $K = N$ valeurs de y_k , et un plus grand nombre de y_k permet en théorie de reconstruire $\{w_m\}$ avec une précision supérieure. La corrélation entre les éléments et les bénéfices d'effectuer un changement de base vers celle des eigentissues est illustrée à la figure 2.4.1.

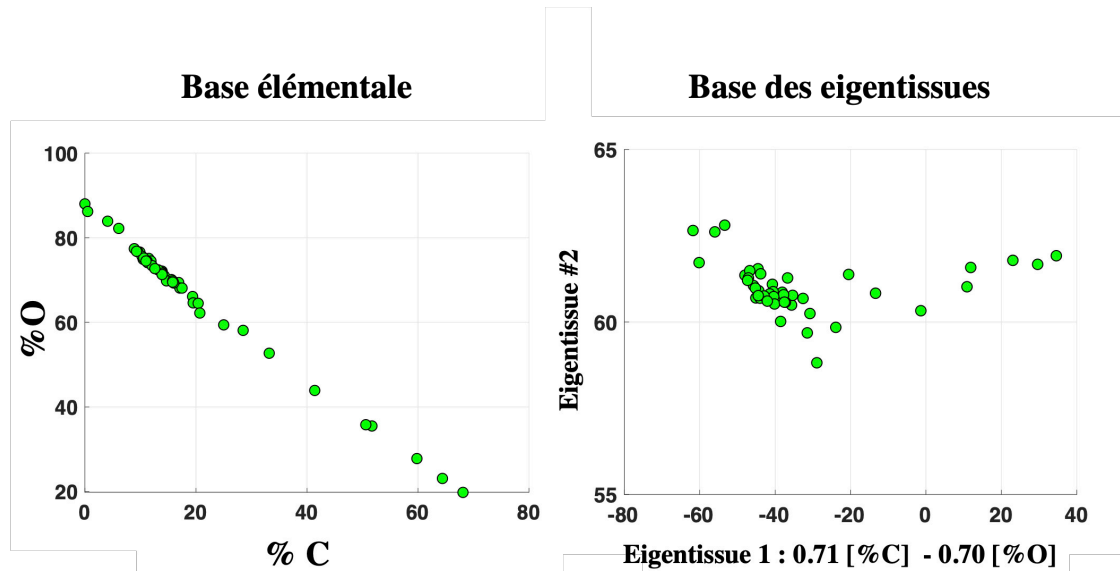


FIGURE 2.4.1. Principe des eigentissues. À gauche, 45 tissus mous issus des données White et Woodard [63] sont illustrés dans l'espace (fraction de carbone, fraction d'oxygène). Dans cet exemple, les deux informations (%C,%O) sont nécessaires pour caractériser chaque tissu. À droite, les mêmes données sont présentées avec la base des eigentissues, obtenue par ACP sur les données présentées à la figure de gauche. La variabilité se retrouve maintenant principalement contenue dans le premier eigentissue. L'approche ETD effectue cette analyse dans un espace à 13 dimensions, avec les 13 éléments principaux dans le corps humain.

L'approche ETD a été validée numériquement [108] et expérimentalement [136] par Bär et coll. pour sa capacité à produire une estimation précise du pouvoir d'arrêt des protons, ainsi que leur portée. L'étude expérimentale a démontré que l'erreur sur la portée des protons pour plusieurs tissus animaux peut être réduite en moyenne de 0.53% (SECT) à 0.38% (DECT avec ETD) pour les tissus mous, et de 1.37% à 1.06% pour les os.

2.4.3. Méthodes sur données brutes : principes d'Alvarez et Macovski

Le principe général des méthodes pré-reconstruction, ou sur données brutes, est établi en premier. Le modèle utilisé à la base est celui de l'équation du sinogramme (2.7), qui tient compte de la nature polyénergétique du rayonnement. L'approche d'Alvarez et Macovski [18], la première méthode pré-reconstruction développée pour le DECT, est détaillée. Dans sa formulation générale, les auteurs modélisent $\mu(E)$ à l'aide de contributions provenant des effets photoélectrique et Compton, qui dépendent de Z_{eff} et ρ_e :

$$\mu(E, \mathbf{r}) = \alpha \rho_e(\mathbf{r}) \frac{Z_{\text{eff}}^n(\mathbf{r})}{E^m} + \beta \rho_e(\mathbf{r}) f_{\text{KN}}(E). \quad (2.29)$$

Où α , β , m et n sont des paramètres devant être optimisés pour les énergies et matériaux considérés, typiquement par moindres carrés sur les données XCOM [137, 13]. f_{KN} est le facteur de Klein-Nishina. La dépendance spatiale (\mathbf{r}) est introduite. En insérant cette paramétrisation dans l'équation du sinogramme, l'équation suivante est obtenue :

$$t(\xi, \theta) = \int \psi(E) \exp \left(-\frac{\alpha}{E^m} \left[\int_{\ell(\xi, \theta)} \rho_e(\mathbf{r}) Z_{\text{eff}}^n(\mathbf{r}) d\ell \right] - \beta f_{\text{KN}}(E) \left[\int_{\ell(\xi, \theta)} \rho_e(\mathbf{r}) d\ell \right] \right) dE; \quad (2.30)$$

$$= \int \psi(E) \exp \left(-\frac{\alpha}{E^m} A_p(\xi, \theta) - \beta f_{\text{KN}}(E) A_C(\xi, \theta) \right) dE. \quad (2.31)$$

Avec $A_p(\xi, \theta) = \int_{\ell} \rho_e(\mathbf{r}) Z_{\text{eff}}^n(\mathbf{r}) d\ell$ et $A_C(\xi, \theta) = \int_{\ell} \rho_e(\mathbf{r}) d\ell$. Les paramètres physiques, ρ_e et Z_{eff} , sont séparables des termes dépendant de l'énergie, ce qui permet d'isoler des paramètres, $A_p(\xi, \theta)$ et $A_c(\xi, \theta)$, qui sont interprétées comme les transformées de Radon des quantités $\rho_e(\mathbf{r}) Z_{\text{eff}}^n(\mathbf{r})$ et $\rho_e(\mathbf{r})$. Pour chaque point (ξ, θ) du sinogramme, Alvarez et Macovski proposent de résoudre numériquement l'équation 2.31 par la méthode de Newton,

donc d'obtenir $A_p(\xi, \theta)$ et $A_C(\xi, \theta)$ pour chaque couple $(t_L(\xi, \theta), t_H(\xi, \theta))$. Ensuite, une rétroprojection filtrée est effectuée sur les sinogrammes $A_p(\xi, \theta)$ et $A_C(\xi, \theta)$ afin d'obtenir les cartes $\rho_e(\mathbf{r})$ et $Z_{\text{eff}}(\mathbf{r})$. Puisque la nature polyénergétique du problème est considérée en résolvant $A_p(\xi, \theta)$ et $A_C(\xi, \theta)$, l'approche est théoriquement exempte d'effets de durcissement du faisceau. Il est à noter que la définition de Z_{eff} d'Alvarez et Macovski suit celle de la loi empirique de puissances de Mayenord [74], où Z_{eff} est supposé indépendant de l'énergie. Ceci est en opposition avec la définition de Bourque et coll. [70], illustrant encore une fois l'ambiguïté de Z_{eff} . La figure 2.4.2 schématise l'approche d'Alvarez et Macovski.

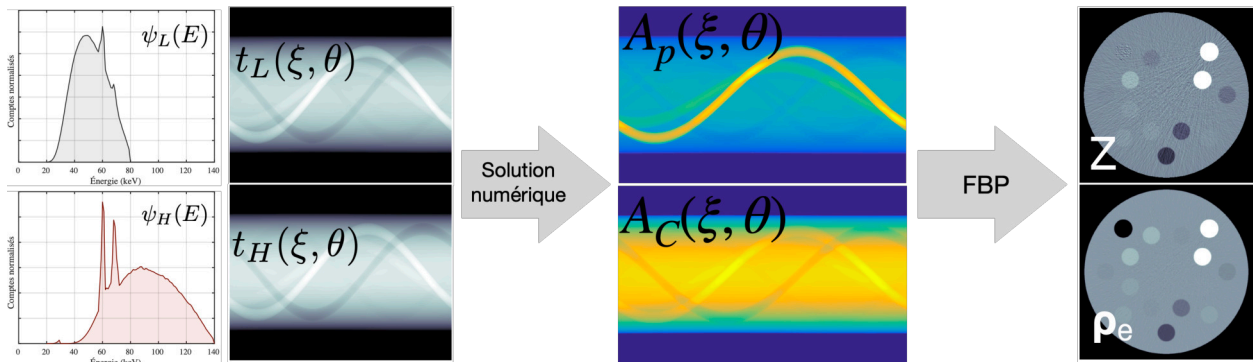


FIGURE 2.4.2. Schématisation de la méthode pré-reconstruction d'Alvarez et Macovski. Un fantôme composé de différentes insertions de tissus humains a été généré dans MATLAB. Les projections (gauche) sont calculées par transformée de Radon numérique et une formulation discrète de l'équation de Beer-Lambert. Les spectres $\psi_{L,H}(E)$ sont ceux introduits à la figure 2.1.8.

L'astuce d'Alvarez et Macovski est d'utiliser une méthode numérique simple afin d'estimer, à chaque voxel des sinogrammes, des valeurs représentatives de la transformée de Radon des quantités physiques d'intérêt. Cette astuce est uniquement valide si le CAL s'exprime comme un produit de fonctions séparables en position et en énergie. Dans le cas contraire, des approches itératives combinées à des méthodes d'optimisation complexes sont requises [138].

L'approche a été généralisée en décomposition à deux matériaux [135], de manière analogue à la décomposition post-reconstruction décrite à la section 2.4.2.1. La paramétrisation du

coefficient d'atténuation est de la forme

$$\mu(E, \mathbf{r}) = \rho_e(\mathbf{r})\lambda(\mathbf{r})\sigma_{e,1}(E) + \rho_e(\mathbf{r})(1 - \lambda(\mathbf{r}))\sigma_{e,2}(E). \quad (2.32)$$

Avec λ la fraction d'électrons dans le premier matériau. Les cartes de $\rho_e(\mathbf{r})$ et $\lambda(\mathbf{r})$ sont résolues de manière analogue à la procédure d'Alvarez-Macovski (μ étant séparable en position et énergie) en identifiant les paramètres $A_1(\xi, \theta) = \int_{\ell} \rho_e(\mathbf{r})\lambda(\mathbf{r})d\ell$ et $A_2(\xi, \theta) = \int_{\ell} \rho_e(\mathbf{r})(1 - \lambda(\mathbf{r}))d\ell$. Typiquement, les deux matériaux utilisés sont l'os cortical et l'eau.

Il est à noter que l'approche présentée ici permet potentiellement de corriger le BH, dans le cas où une estimation précise du spectre $\psi(E)$ est possible. De Man et coll. [45] ont utilisé une logique semblable et proposé un algorithme de correction du BH en SECT, mais avec un modèle de $\mu(E, \mathbf{r})$ à un paramètre libre. Bien que cette approche permet de réduire le BH, le caractère quantitatif du résultat est réduit étant donné l'imprécision d'un modèle à un paramètre pour $\mu(E, \mathbf{r})$. Afin de corriger le durcissement du faisceau et de produire des estimés précis des quantités physiques des tissus, le CT spectral est préférable.

2.5. BRUIT, CONDITIONNEMENT ET DIMENSIONNALITÉ

Cette section consolide les concepts de bruit et de conditionnement en MECT. Ces notions ont été survolées dans les sections précédentes. Enfin, le concept de dimensionnalité des tissus humains est introduit.

2.5.1. Bruit en imagerie spectrale

La génération de rayons-X à partir de la source est un processus de Poisson [1]. Buzug [1] présente, au chapitre 2.6 de son livre, un développement mathématique rigoureux démontrant que la détection des photons au détecteur, après atténuation dans le patient, suit également une loi de Poisson; par définition, l'écart type sur le nombre de photons N_p mesuré au détecteur est proportionnel à $\sqrt{N_p}$. En MECT à N énergies, il est possible d'assumer, en première approximation, que le nombre de photons est réparti également entre chaque fenêtre

d'énergie⁷. En ce sens, pour une dose de radiation donnée, et donc un N_p fixe, le ratio entre le rapport signal sur bruit (SNR) en MECT (pour une des N énergies) et SECT suit

$$\frac{\text{SNR}_{\text{MECT}}}{\text{SNR}_{\text{SECT}}} = \frac{\frac{N_p/N}{\sqrt{N_p/N}}}{\frac{N_p}{\sqrt{N_p}}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \Rightarrow \text{SNR}_{\text{MECT}} = \frac{1}{\sqrt{N}} \text{SNR}_{\text{SECT}}. \quad (2.33)$$

Ici, le SNR est le rapport signal sur bruit. Il est à noter que l'équation 2.33 concerne les comptes bruts obtenus dans chaque sinogramme (équation 2.7, mais avec $s(E)$ plutôt que $\psi(E)$), ce qui n'est pas nécessairement représentatif du ratio des bruits dans les images, étant donné le modèle compliqué (FBP) reliant le bruit du sinogramme et celui des images. Ainsi, l'affirmation que le bruit augmente d'un facteur \sqrt{N} en MECT est une simplification de la physique du problème, et provient essentiellement de l'intuition que le SNR dans le sinogramme suit la racine du nombre de photons arrivant au détecteur. La diminution du SNR est par contre bien visible à la figure 1.1.6, et un modèle exact reliant le bruit dans les images au bruit dans le sinogramme est hors du cadre de ce travail. La propagation du bruit peut être estimée numériquement en simulant la génération des sinogrammes pour un nombre de photons N_p donné. En ce sens, la table 6.3.1, présentée à l'article 2, donne un exemple de l'écart type sur le bruit dans les images (en HU) en fonction du nombre d'énergies.

La discussion précédente concernant le bruit est simplifiée par rapport à la réalité. Premièrement, le bruit dépend fortement de la méthode de reconstruction. Par exemple, dans Bourque et coll. [70], celui-ci est diminué de plus de 50% en passant d'une reconstruction FBP à une approche itérative commerciale, pour les insertions d'un fantôme d'étalonnage. Le bruit dépend également du filtre de reconstruction utilisé en FBP, et du protocole d'acquisition utilisé au CT [139]. En SPCCT, une multitude de facteurs, dont les méthodes de correction des effets de distorsion spectrale introduits précédemment, semblent affecter le niveau de bruit des prototypes existants. Par exemple, le prototype utilisé par Taasti et coll. [140] a estimé un bruit maximal dans des tissus animaux (supposés homogènes) de 112

7. En réalité, ces différences sont pondérées par la forme de chaque spectre $\psi(E)$; voir l'équation 6.34 pour davantage de détails.

HU pour un scan à 4 énergies. À l’opposé, le système commercial utilisé au chapitre 8, dont la surface des voxels est $\approx 1/16$ de celle du système commercial précédent et où le nombre de photons par projection est réduit d’un facteur 10^5 , produit un bruit maximal de 80 HU pour un scan à 4 énergies.

À la lumière des résultats expérimentaux récents, des tendances globales sur le bruit sont difficiles à établir. Pour ce travail, il suffit de retenir qu’afin de conserver la dose d’imagerie, le bruit dans les images augmente avec le nombre d’énergies. Ce bruit peut ensuite devenir un facteur limitant la précision intrinsèquement atteignable en caractérisation des tissus.

2.5.2. Conditionnement

Le conditionnement en imagerie spectrale est une notion qui découle autant du recouvrement spectral propre à la mesure que de la caractérisation des tissus propre à l’analyse de la mesure, et s’illustre bien à l’aide d’un exemple. Le modèle de décomposition à K matériaux pour N énergies (équation 2.27) s’exprime de manière matricielle comme

$$\begin{pmatrix} \bar{\mu}_1 \\ \dots \\ \bar{\mu}_K \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{g}_{11} & \dots & \bar{g}_{1K} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \bar{g}_{N1} & \dots & \bar{g}_{NK} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 \\ \dots \\ x_K \end{pmatrix} \Rightarrow \bar{\boldsymbol{\mu}} = \mathbf{G}\mathbf{x} \quad (2.34)$$

où x_k représente la densité électronique partielle du matériau k , et \bar{g}_{nk} représente le coefficient d’atténuation massique du matériau k moyenné sur le spectre n . On s’intéresse ici au conditionnement de la matrice \mathbf{G} , qui définit essentiellement la valeur maximale du ratio entre les erreurs relatives dans les paramètres à obtenir, \mathbf{x} , par rapport à l’erreur relative dans les mesures $\bar{\boldsymbol{\mu}}$ [13]. Plus la valeur du conditionnement de \mathbf{G} est grande, plus le bruit dans $\bar{\boldsymbol{\mu}}$ se propagera dans \mathbf{x} . Le conditionnement se calcule en multipliant la norme euclidienne de \mathbf{G} avec la norme euclidienne de l’inverse de \mathbf{G} ⁸.

8. Dans le cas d’une matrice non inversible, le pseudo-inverse est utilisé.

En utilisant les spectres DECT de la figure 2.1.8 avec une base de décomposition d'eau et d'os cortical, le conditionnement de \mathbf{G} est égal à **17.1**, ce qui témoigne d'un problème bien posé. En généralisant à plus d'énergies et de matériaux - par exemple, avec les spectres SPCCT réalistes de la figure 2.1.12 et une base de décomposition d'eau, de tissu adipeux et d'os cortical, le conditionnement augmente à **24056**. Ceci montre qu'effectuer la caractérisation des tissus en SPCCT sans présence d'agent de contraste dans un contexte où la solution s'obtient par inversion de matrice mènera à une large amplification du bruit ; le problème est mal posé, et est numériquement défavorable. Le conditionnement peut être amélioré en utilisant un agent de contraste ; par exemple, en remplaçant le tissu adipeux par un agent de contraste à base d'iode, le conditionnement descend à **193**. Si une séparation spectrale parfaite était possible (figure 2.1.10), le conditionnement est réduit davantage à **81**. Dans tous les cas, il apparaît clair qu'intrinsèquement, le problème de la caractérisation des tissus devient davantage difficile à résoudre numériquement avec un nombre croissant de matériaux. Le conditionnement diminue également en présence d'un plus fort recouvrement spectral.

2.5.3. Dimensionnalité des tissus

Le conditionnement du problème de caractérisation des tissus en MECT est intrinsèquement relié à la notion de dimensionnalité des tissus. Intuitivement, si les tissus possèdent une atténuation dépendante de l'énergie $\mu(E)$ trop similaire sur une plage spectrale donnée, les colonnes de la matrice \mathbf{G} peuvent devenir linéairement dépendantes les unes des autres, et le conditionnement explose.

Cela suggère qu'il existe un nombre minimal de fonctions linéairement indépendantes pouvant générer l'ensemble de la courbe d'atténuation (dépendante de l'énergie) des tissus humains. Ce nombre D limite numériquement le nombre de matériaux utilisables dans le problème de décomposition. Formellement, la dimensionnalité est définie comme le nombre minimal D de ces fonctions linéairement indépendantes, $b_d(E)$, permettant de générer un ensemble de coefficients d'atténuation $\{\mu_p(E)\}$, $p \in [1, \dots, P]$, où

$$\mu_p(E) = \sum_{d=1}^D c_{pd} b_d(E). \quad (2.35)$$

Les c_{pd} sont des coefficients de la combinaison linéaire des $b_d(E)$. Selon la loi des mélanges, la dimensionnalité des tissus humains est de 13. Cependant, la dimensionnalité effective est réduite, dans le sens que certaines dimensions ne contribuent pas de manière significative à $\mu_p(E)$. La dimensionnalité doit donc être définie par rapport à un certain seuil δ ; la dimensionnalité effective D_δ est telle que l'ensemble des coefficients $\{\mu_p(E)\}$ intégrés sur un spectre donné $\psi(E)$ peuvent être reconstruits avec une erreur moyenne (sur tous les tissus) $\leq \delta$. En utilisant les tissus WW [63] et avec un seuil δ équivalent à 1 HU, il est possible de montrer que la dimensionnalité est de 4 pour tous les spectres présentés dans ce travail.

Similairement, Bornefalk [141] a investigué la dimensionnalité de $\mu(E)$ pour les éléments $Z \in [1,20]$ et a proposé une dimensionnalité de 4, en se basant sur un autre critère que le seuil δ . Ceci suggère que la dimensionnalité des tissus humains est de 4, et qu'en présence d'aucun bruit dans les données, des gains en MECT sont possibles en utilisant jusqu'à 4 matériaux pour décomposer ces tissus.

Cependant, le bruit vient également réduire la dimensionnalité effective des tissus; celui-ci peut être vu comme une augmentation artificielle du paramètre δ à un seuil semblable au niveau de bruit (par exemple, un seuil de 12 HU est couramment observé dans les images SECT). Dans ce cas, D diminue à 2. Cette valeur est consistante avec le travail de certains auteurs, qui affirment qu'on ne peut extraire plus de deux paramètres en CT spectral pour les tissus humains, parce que le CT implique uniquement deux forts mécanismes d'interaction (effets photoélectrique et Compton) [142]. Bien qu'intuitif, cet argument ne possède pas de base mathématique autant rigoureuse qu'une étude de la dimensionnalité.

Pour obtenir des bénéfices en MECT à plus de deux énergies (et deux matériaux), la dimensionnalité obtenue indique que des méthodes de décomposition autres que l'inversion

directe sont nécessaires. Par exemple, Lalonde et coll. [19] ont proposé une approche maximum *à posteriori* (MAP) qui contraint la variabilité des paramètres \mathbf{x} de l'équation 2.34 aux valeurs attendues pour les tissus humains, et a suggéré que des gains sont possibles en caractérisation des tissus en utilisant jusqu'à 4 matériaux. L'approche d'estimation MAP a été reprise et modifiée pour l'article #1 (chapitre 4) dans un contexte de débruitage des données, et est utilisée dans les articles #2 et #3 (chapitres 6 et 8) afin d'améliorer le conditionnement du problème.

Finalement, au-delà des tissus humains, l'imagerie des *K edge* des agents de contraste, présenté à la section 2.3.3, permet d'augmenter naturellement la dimensionnalité des tissus. En utilisant des fenêtres d'énergie appropriées autour des *K edge* de chaque agent de contraste, chacun augmente la dimensionnalité de 1. Cet effet est clairement visible à la figure 2.5.1.

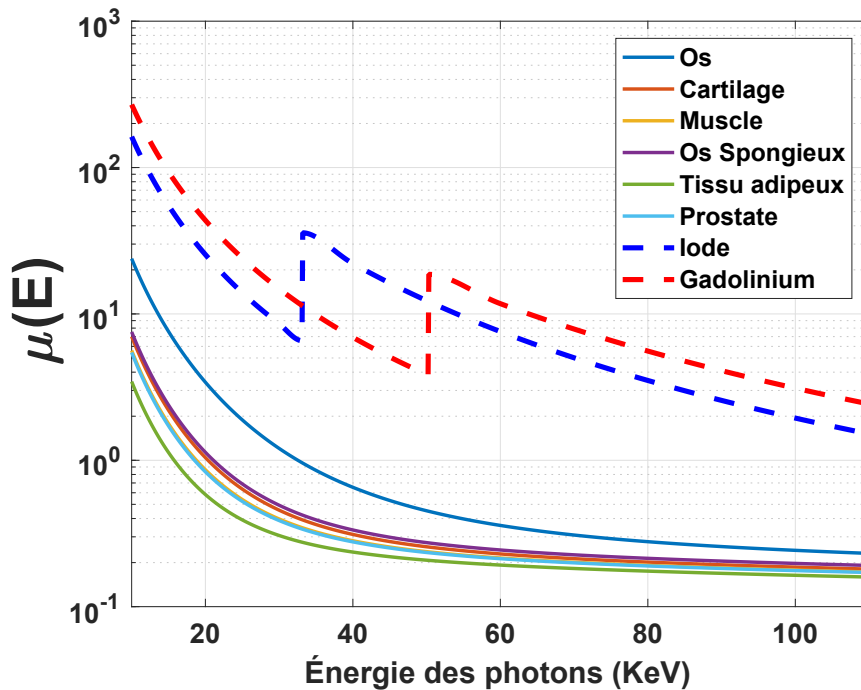


FIGURE 2.5.1. Coefficients d'atténuation $\mu(E)$ de tissus et éléments à la base d'agents de contraste. Le *K edge* des éléments à base d'agents de contraste est visible à 33 keV et 50 keV pour l'iode et le gadolinium, respectivement.

Chapitre 3

DÉBRUITAGE DES DONNÉES EN IMAGERIE SPECTRALE POST-RECONSTRUCTION : INTRODUCTION À L'ARTICLE 1

3.1. MISE EN CONTEXTE ET OBJECTIFS

Les méthodes de caractérisation des tissus post-reconstruction introduites au chapitre précédent permettent d'obtenir un ensemble de K paramètres physiques $\boldsymbol{\theta}$, par exemple avec $\boldsymbol{\theta} = \{\rho_e, Z_{\text{eff}}\}$, à partir de N mesures d'atténuation $\boldsymbol{\mu}$, avec $K \leq N$. D'un point de vue bayésien, le problème à résoudre, pour chaque voxel de l'image, est le suivant :

$$\boldsymbol{\theta}_{\text{opt}} = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} [P(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\mu})]. \quad (3.1)$$

$P(\boldsymbol{\theta}|\boldsymbol{\mu})$ est la probabilité postérieure d'obtenir l'ensemble de paramètres physiques $\boldsymbol{\theta}$ sachant $\boldsymbol{\mu}$, alors que $\boldsymbol{\theta}_{\text{opt}}$ est l'ensemble des paramètres physiques optimaux correspondant le mieux aux données d'atténuation $\boldsymbol{\mu}$, dans le sens qu'ils maximisent la probabilité postérieure. En utilisant le théorème de Bayes, l'équation 3.1 s'écrit comme

$$\boldsymbol{\theta}_{\text{opt}} = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} \left[\frac{P(\boldsymbol{\mu}|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})}{P(\boldsymbol{\mu})} \right] = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} [P(\boldsymbol{\mu}|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})]. \quad (3.2)$$

Le dénominateur, qui ne dépend pas de $\boldsymbol{\theta}$, peut être omis. Ici, $P(\boldsymbol{\mu}|\boldsymbol{\theta})$ représente la probabilité de mesurer les données d'atténuation étant donné un certain ensemble de paramètres physiques ; c'est le terme de vraisemblance. Le terme $P(\boldsymbol{\theta})$ représente la probabilité d'obtenir

cet ensemble de paramètres physiques, et représente de l'information connue *a priori* sur θ . Par exemple, il est impossible que la densité d'un tissu soit négative, et il est improbable que le Z_{eff} d'un tissu humain dépasse 20.

Les méthodes présentées à la section 2.4 sont généralement basées sur un estimateur de maximum de vraisemblance pour θ . Dans ce contexte, il est assumé que la probabilité *a priori* est constante pour toutes les valeurs de θ , et l'équation 3.2 se réduit à maximiser la probabilité de la vraisemblance $P(\boldsymbol{\mu}|\boldsymbol{\theta})$. En d'autres mots, aucune contrainte ou transformation ne régule les valeurs de θ , et θ_{opt} est entièrement défini à partir des mesures d'atténuation $\boldsymbol{\mu}$. Il est possible de montrer qu'une méthode de moindres carrés correspond à assumer, dans l'équation 3.2, que le modèle $\tilde{\boldsymbol{\mu}}(\boldsymbol{\theta})$ est distribué de manière gaussienne autour des mesures $\boldsymbol{\mu}$.

Bär et coll. [108] ont démontré les bénéfices quantitatifs du DECT par rapport au SECT en protonthérapie dans un contexte où le bruit des images est faible. Lorsque le bruit du DECT est similaire à ce qui est attendu en clinique, ses avantages par rapport au SECT disparaissent [108]. Ceci s'explique en bonne partie par l'utilisation d'une méthode de maximum de vraisemblance, telle que décrite ci-haut, pour extraire les paramètres physiques d'intérêt θ . Le bruit dans les mesures $\boldsymbol{\mu}$ se propage dans θ , limitant la précision et l'exactitude du DECT. Dans le même ordre d'idée, l'étude de Faby et coll. [113] a démontré comment le SPCCT était limité par rapport au DECT en termes de précision des paramètres physiques, puisque le bruit augmente davantage en SPCCT.

Il existe une multitude d'approches dans la littérature pour réduire l'impact du bruit en CT [143, 144, 145, 146, 147]. Bien que le débruitage s'observe souvent visuellement et par un ratio de contraste sur bruit plus élevé, peu d'emphase est habituellement mise sur la préservation de l'exactitude quantitative des paramètres physiques résultants. En d'autres mots, la majorité des méthodes de débruitage cherchent à réduire le bruit dans $\boldsymbol{\mu}$, sans se soucier si la transformation effectuée sur $\boldsymbol{\mu}$ peut introduire un biais dans les paramètres physiques

θ estimés subséquentement. Ceci est logique dans un contexte d'imagerie diagnostique, où le bruit peut être un obstacle à poser un diagnostic. Cependant, ces méthodes sont moins utiles en radiothérapie, où il y a un besoin d'utiliser le CT comme outil quantitatif. Enfin, certaines méthodes de débruitage sont le résultat de méthodes de reconstruction itératives, qui nécessitent l'accès au sinogramme du CT, ce qui n'est pas toujours possible [148, 149].

Dans ce contexte, Lalonde et coll. [19] ont proposé d'incorporer un *a priori* $P(\theta)$ non constant sur les paramètres θ afin de réduire l'impact du bruit, tout en visant à conserver le caractère quantitatif des propriétés physiques estimées. L'idée consiste à laisser θ varier selon la mesure μ , mais à pénaliser simultanément des valeurs irréalistes de θ .

Pour l'étude de Lalonde et coll. [19], les paramètres physiques θ sont les fractions d'eigentissues y_k introduites à la section 2.4.2.2. L'idée d'introduire un *a priori* est de régulariser les paramètres physiques afin qu'ils se retrouvent dans un intervalle réaliste pour les tissus humains. En plaçant les tissus humains de la base de données de White et Woodard [63] dans l'espace densité électronique (ρ_e) et numéro atomique effectif (Z_{eff}), la distribution suivante est obtenue :

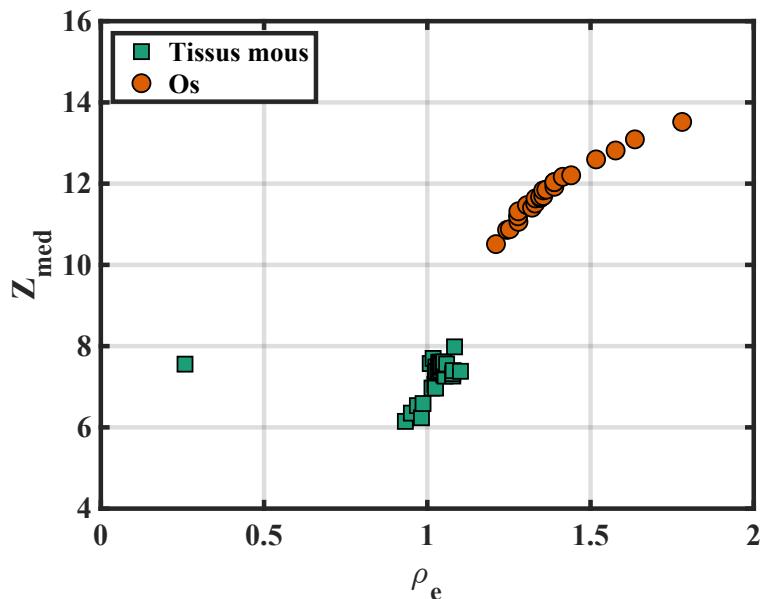


FIGURE 3.1.1. Distribution dans l'espace (ρ_e, Z_{eff}) des tissus de la base de données de White et Woodard [63].

Idéalement, tout scan CT sur des patients devrait produire une distribution de ρ_e et Z_{eff} s'apparentant à celle de la figure 3.1.1. Intuitivement, il semble logique de définir $P(\boldsymbol{\theta})$ tel que ρ_e et Z_{eff} doivent coïncider avec l'un des points de la figure 3.1.1. Cependant, les points de la figure 3.1.1 représentent des valeurs moyennées sur une certaine population de tissus [63]. D'un patient à un autre, il existe une certaine variabilité dans la densité et la composition des tissus [129], et un *a priori* plus souple doit modéliser cette variation. Inspiré par Lalonde et coll. [19], un modèle d'estimation par noyau est utilisé pour $P(\boldsymbol{\theta})$:

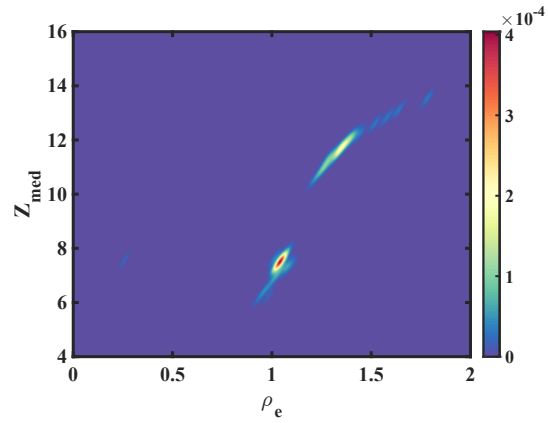
$$P(\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{\mathcal{P}} \sum_{p=1}^{\mathcal{P}} \frac{n}{\sqrt{(2\pi)^2 |\mathbf{H}|}} \exp \left(-\frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^{(p)})^T \mathbf{H}^{-1} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^{(p)}) \right). \quad (3.3)$$

n est une constante de normalisation pour la probabilité $P(\boldsymbol{\theta})$. Dans ce modèle, \mathbf{H} est une matrice qui s'appelle la fenêtre. Celle-ci est définie par l'équation

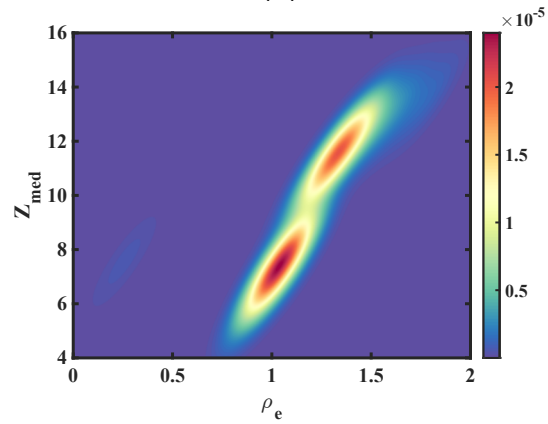
$$\mathbf{H} = \alpha \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\theta}}. \quad (3.4)$$

La constante α est un paramètre choisi par l'utilisateur de la méthode qui définit la largeur de la fenêtre, et $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\theta}}$ est la matrice de covariance des paramètres $\boldsymbol{\theta}$ utilisés afin de générer le modèle d'estimation par noyau. Les points $\boldsymbol{\theta}^{(p)}$ représentent les coordonnées de chacun des \mathcal{P} tissus de la base de données utilisée dans la figure 3.1.1. Conceptuellement, l'estimateur par noyau génère une distribution de probabilité qui est une somme de gaussiennes (chaque noyau), chacune centrée autour d'un tissu de la base de données situé aux coordonnées $\boldsymbol{\theta}^{(p)}$ et de covariance définie par \mathbf{H} . Le noyau gaussien permet de tenir compte de la variabilité de la composition et de la densité des tissus.

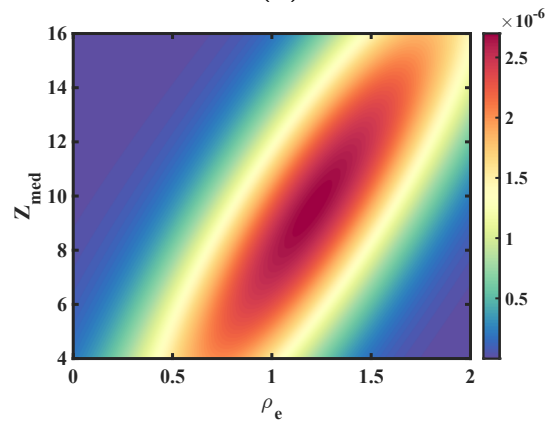
Plus α est large, plus le noyau autour de $\boldsymbol{\theta}^{(p)}$ est large, et plus une large variation de composition et de densité est permise autour de $\boldsymbol{\theta}^{(p)}$. Une question s'impose donc : quelle est la bonne valeur de α ? Si celui-ci est trop petit et ne permet pas de variabilité dans $\boldsymbol{\theta}$, le débruitage sera obtenu mais avec un potentiel biais dans $\boldsymbol{\theta}$. À l'opposé, un α trop grand peut ne pas produire le niveau de débruitage nécessaire. Visuellement, l'impact de α sur la probabilité *a priori* $P(\boldsymbol{\theta})$ est illustré à la figure 3.1.2.



(a)



(b)



(c)

FIGURE 3.1.2. Effet du paramètre α sur $P(\rho_e, Z_{\text{eff}})$. De (a) à (c), des valeurs α de 0.01, 0.3 et 10 sont respectivement utilisées.

Combiner l'équation 3.3 de l'*a priori* avec l'expression bayésienne de l'équation 3.2 mène à un estimateur θ_{opt} dit de maximum *a posteriori* (MAP) plutôt que maximum de vraisemblance. L'estimateur MAP fait un compromis en s'assurant que les paramètres physiques

optimaux maximisent la vraisemblance des mesures d'atténuation, mais tout en restant réalistes selon les probabilités définies par $P(\boldsymbol{\theta})$. Lalonde et coll. ont démontré, sur des nombres HU simulés, qu'avec une valeur de α arbitrairement choisie (0.4), le débruitage en MECT était possible. Suite aux résultats préliminaires encourageants obtenus par Lalonde et coll., l'article présenté au chapitre 4 développe davantage l'estimateur MAP pour le débruitage. Les objectifs de l'article sont ainsi :

1. Proposer une méthodologie permettant la sélection semi-automatique du paramètre α , dans le contexte du débruitage de données en MECT pour la protonthérapie.
2. Valider expérimentalement (sur DECT) la capacité de l'estimateur MAP à débruiter les paramètres physiques, tout en restant quantitatif.
3. Explorer l'impact de l'estimateur MAP sur des artefacts d'image (durcissement du faisceau, artefacts métalliques).

Le troisième but a été ajouté en tant que but secondaire à explorer, puisque l'estimateur MAP vise à contrôler des inconsistances au niveau des mesures $\boldsymbol{\mu}$ en régularisant $\boldsymbol{\theta}$. Ces inconsistances peuvent non seulement être causées par le bruit, mais par les artefacts d'images également.

La validation expérimentale s'effectue sur des exemples cliniques DECT, l'utilisation d'un estimateur MAP sur SPCCT étant le sujet de l'article présenté au chapitre 8. L'emphase est mise sur la protonthérapie ; comme illustré à la section 2.3.2, les bénéfices majeurs du MECT sont attendus pour cette modalité. Sans être un but officiel de l'étude, celle-ci a été écrite de manière à décrire l'approche MAP dans un contexte plus général que dans Lalonde et coll. [19], qui nécessite en plus une implémentation de la méthode ETD. L'approche MAP est ainsi décrite pour un ensemble de paramètres physiques quelconques $\boldsymbol{\theta}$. Plutôt que de l'appliquer à la méthode ETD, l'approche est appliquée à la méthode paramétrique ρ_e, Z_{eff} de Bourque et coll. [70], qui est bien établie dans la littérature depuis 2014.

3.2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS ET IMPACT

Une étude exhaustive (figure 4.3.2) de l'impact de la valeur de α sur le biais et la variance des paramètres physiques (ρ_e , Z_{eff} et le SPR) est présentée. Une méthodologie pour choisir α basée sur une fonction de coût à optimiser (équation 4.11) est détaillée dans l'article. Celui-ci suggère également que la valeur de α devrait être recalculée pour divers sites anatomiques menant à divers niveaux de bruit. Dans l'article, la valeur α optimale pour un scan de la région de la tête et du cou est 0.1, tandis que la valeur optimale associée à un scan de la prostate est 0.3. Le bruit est plus élevé dans la région de la tête et du cou, ce qui résulte en une régularisation plus forte (α plus petit).

Les bénéfices de l'estimation MAP appliquée à la méthode de caractérisation de Bourque et coll. [70] sont validés numériquement à l'aide d'une méthodologie similaire à Bourque et coll., mais en introduisant du bruit gaussien dans les nombres HU. La figure 4.3.3 illustre notamment une réduction de la racine de l'erreur quadratique moyenne (erreur RMS) de 2.8% à 1.7% sur le SPR en introduisant l'estimateur MAP.

Le résultat principal concerne l'évaluation expérimentale du potentiel de débruitage sur 1) un fantôme Gammex 467 (en ajustant les centroïdes $\theta^{(p)}$ aux matériaux du Gammex 467) et 2) sur 4 régions uniformes d'organes humains (cerveau, muscle, gras et crâne) issues de divers scans. Sur le fantôme Gammex, les résultats illustrent que l'écart type sur ρ_e , Z_{eff} ainsi que le SPR sont respectivement réduits d'un facteur 1.4, 2.7 et 1.9 à l'aide de la méthode MAP, ce qui confirme le potentiel de débruitage. Similairement, les facteurs de réduction de l'écart type sur ρ_e , Z_{eff} ainsi que le SPR pour les 4 organes uniformes sont, en moyenne, 1.8, 6.6 et 3.2, respectivement.

La préservation des valeurs quantitatives avec l'approche MAP a été démontrée, en moyenne, sur le Gammex 467 (figure 4.3.4). Pour les 4 organes, les valeurs moyennes du SPR diffèrent de 0.9% entre la méthode conventionnelle et l'approche MAP. Puisque la valeur réelle du

SPR n'est pas connue pour les organes, il est difficile de se prononcer sur l'exactitude supérieure de l'une des deux approches. Les résultats sur fantôme suggèrent cependant que le caractère quantitatif des paramètres physiques est conservé.

Au niveau des artéfacts, la figure 4.3.6 confirme qualitativement le potentiel de l'approche MAP pour limiter l'impact des artéfacts de durcissement du faisceau et des artéfacts métalliques. Une investigation plus poussée de l'impact de l'approche MAP sur la réduction d'artéfacts est laissée pour des études futures.

Comme impact, cet article a le potentiel de devenir un guide pour l'implémentation de méthodes MAP pour la caractérisation des tissus en radiothérapie. En effet, l'approche a été présentée de manière générale, et s'applique à toute paramétrisation du coefficient d'atténuation. Une procédure pour l'optimisation du paramètre libre α a également été fournie, pour le contexte de la radiothérapie.

De plus, cet article a produit une multitude de preuves expérimentales illustrant qu'une approche MAP permet de réduire le bruit dans les images, sans avoir un impact important sur le caractère quantitatif des paramètres estimés. Cet article contribuera possiblement à justifier des études futures sur l'impact d'une méthode MAP en DECT sur la dosimétrie en protonthérapie. Enfin, l'article ouvre la porte à de futures études sur la réduction d'artéfacts post-reconstruction à l'aide de l'approche MAP.

Chapitre 4

ELECTRON DENSITY AND EFFECTIVE ATOMIC NUMBER ESTIMATION IN A MAXIMUM A POSTERIORI FRAMEWORK FOR DUAL-ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY

Cet article a été publié en juin 2020 dans la revue *Medical Physics* [139], et à été retenu pour une présentation par affiche à une conférence internationale (congrès annuel de l'ESTRO 2020). Ce travail a été en partie présenté lors d'une présentation à titre de conférencier invité (University of Canterbury, Nouvelle-Zélande en 2019).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Mikaël Simard
 - Idée originale du projet
 - Développement du formalisme mathématique (inspiré d'une approche introduite précédemment par un collègue du groupe [19])
 - Développement de la plateforme de calcul numérique sur MATLAB
 - Analyse des résultats
 - Rédaction de l'article
2. Esther Bär
 - Support scientifique

- Analyse des résultats
 - Révision de l'article
3. Danis Blais
- Mesures expérimentales sur fantôme (figure 4.3.4)
 - Révision de l'article
4. Hugo Bouchard
- Direction du projet
 - Contribution au formalisme mathématique
 - Analyse des résultats
 - Révision de l'article

Electron density and effective atomic number estimation in a maximum a posteriori framework for dual-energy computed tomography

Mikaël Simard^{1,2}, Esther Bär³, Danis Blais⁴, Hugo Bouchard^{1,2,4}

¹ *Département de physique, Université de Montréal, Complexe des sciences, 1375 Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal, Québec H2V 0B3, Canada.*

² *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 3H8, Canada.*

³ *Department of Medical Physics and Biomedical Engineering, University College London, Gower Street, London WC1E 6BT, United Kingdom.*

⁴ *Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1051 rue Sanguinet, Montréal, Québec H2X 3E4, Canada.*

Abstract

Purpose: The stoichiometric calibration method for dual-energy CT (DECT) proposed by Bourque *et al.* (Phys. Med. Biol. 59(8):2059, 2014), which provides estimators of the electron density and the effective atomic number, is adapted to a maximum *a posteriori* (MAP) framework to increase the model's robustness to noise and biases in CT data, specifically for human tissues. Robust physical parameter estimation from noisy DECT scans is required to maximize the precision of quantities used for radiotherapy treatment planning such as the proton stopping power (SPR).

Methods: Estimation of electron density and effective atomic number is performed by constraining their variation to the natural range of values expected for human tissues, while maximizing attenuation data fidelity. The MAP framework is first compared against the original method using theoretical CT numbers with Gaussian noise. The quantitative accuracy of the MAP framework is then validated experimentally on the Gammex 467 phantom. Then, using two clinical datasets, the advantages of the approach are experimentally evaluated, qualitatively and quantitatively.

Results: The theoretical study shows that the root-mean-square error on the electron density, the effective atomic number and the SPR are respectively reduced from 2.3 to 1.5, 5.7 to 3.2 and 2.8 to 1.7% with the adapted framework, when analyzing soft tissues and bone together. The experimental validation study shows that the standard deviation in Gammex inserts can be reduced, on average, by factors of 1.4 (electron density), 2.7 (effective atomic number) and 1.9 (SPR), while the quantitative accuracy of the three physical parameters is preserved, on average. Evaluation on clinical datasets shows apparent noise reduction in maps of all estimated physical quantities, and suggests that the MAP framework has increased robustness to beam hardening and photon starvation artifacts. Mean values for the electron density, the effective atomic number and the SPR averaged in four uniform regions of interest (brain, muscle, adipose, and cranium) respectively differ by 0.7, 1.8 and 0.9% between both frameworks. The standard deviation in the same regions of interest is also reduced, on average, by factors of 1.8, 6.6 and 3.2 with the MAP framework. Differences in mean value and standard deviations are statistically significant.

Conclusion: Theoretical and experimental results suggest that the MAP framework produces more accurate and precise estimates of the electron density and SPR. Thus, the present approach limits the propagation of noise in DECT attenuation data to radiotherapy-related parameters maps such as the SPR and the electron density. Using a MAP framework with DECT for radiotherapy treatment planning can help maximizing the precision of dose calculation. The method also provides more precise estimates of the effective atomic number. The MAP methodology is presented in a general way such that it can be adapted to any

DECT image-based tissue characterization method.

Keywords: Dual-energy computed tomography, tissue characterization, electron density, effective atomic number, proton therapy, maximum a posteriori.

4.1. INTRODUCTION

Radiotherapy treatment planning requires the input of tissue properties to calculate the treatment dose. Current clinically used treatment planning systems rely on the input of CT numbers in Hounsfield units (HU), acquired from single-energy CT (SECT). CT numbers are used to estimate the quantities of interest for the therapy modality used afterwards - for megavoltage photon therapy, the relative electron or mass density, and for proton therapy, the relative stopping power (SPR) are obtained for tissues in the CT image. This estimation is often performed using the stoichiometric calibration proposed by Schneider *et al.* [12]. It was shown previously that the SECT stoichiometric calibration struggles to provide accurate estimates for SPR values if tissues vary in density and composition from the tissues used for calibration; for instance, errors of up to 2.2% can be introduced when the density of a tissue varies by 4% [150, 108, 151].

Dual-energy CT (DECT) was suggested in the literature to allow resolving variations in human tissue properties. Several methods to estimate SPR values from a DECT scan were developed [126, 150, 124, 70, 152, 71, 16, 130] and tested under a theoretical and experimental scope [153, 154, 136, 155, 156]. Most of the proposed models estimate the relative electron density (ρ_e) and the effective atomic number (Z_{med}) from DECT data. Z_{med} is then used to estimate the I -value of the respective material [150, 70], which is used together with ρ_e to calculate the SPR according to Bethe's formula. Other models aim at estimating elemental compositions within a voxel as input for Monte Carlo simulations

[16, 19, 157].

Bär *et al.* [108] investigated the influence of image noise on the proton range uncertainty within a theoretical scope. They simulated SECT and DECT images of a humanoid phantom with different levels of image noise and analyzed the influence of noise on the beam range. They concluded that for low noise levels, DECT leads to a lower range uncertainty than SECT. When the image noise increases, the SECT stoichiometric calibration seems to perform more robustly and hence the benefits of DECT can be lost, highlighting the need for noise reduction techniques.

Common methods to estimate ρ_e and Z_{med} , such as those investigated in Bär *et al.* [108], use least squares optimization to estimate these physical parameters. Applied to noisy DECT data, least squares methods lead to amplified noise in ρ_e and Z_{med} parametric maps. To reduce this noise, various approaches have been proposed in the literature [143, 144, 145, 146, 147]. While noise reduction is typically observed visually and through an increased contrast-to-noise ratio, the quantitative accuracy of parametric maps can be difficult to preserve. Some methods are also performed in iterative reconstruction schemes, which requires access to raw data [148, 149]. A different approach with the aim of preserving the quantitative accuracy of tissue parameters is to regularize parameters based on expected values for the tissues of interest. This was proposed for eigentissue decomposition by Lalonde *et al.* [19], where material fractions are constrained to vary within the expected material fractions of 71 reference tissues tabulated in a reference database (White and Woodard [63, 127]).

In this paper, we present a robust estimation method of ρ_e and Z_{med} parametric maps from noisy DECT data by combining the (ρ_e, Z_{med}) characterization approach of Bourque *et al.* [70] with a similar regularizer as the one proposed by Lalonde *et al.* [19]. Values of ρ_e and Z_{med} are obtained as maximum *a posteriori* (MAP) estimates by using a prior distribution on (ρ_e, Z_{med}) based on values extracted from the human tissue reference database of White

and Woodard [63, 127]. The approach is tailored to characterize human tissue-like materials, and is of interest for radiation therapy applications requiring precise and accurate physical parameter maps for dose calculation. The approach is first validated against the original method in a theoretical framework using the metrics of bias and root-mean-square error on ρ_e , Z_{med} and SPR. Validation is also performed experimentally by evaluating the quantitative accuracy and noise reduction performance of the framework on an electron density phantom. Then, using two distinct clinical datasets with different image acquisition protocols, the performance of the MAP framework is evaluated experimentally for noise reduction and for its quantitative accuracy with respect to the original approach based on the least squares method.

4.2. MATERIALS AND METHODS

4.2.1. Stoichiometric calibration for DECT data

The stoichiometric calibration method of Bourque *et al.* [70] is first reviewed. The method allows an estimation of ρ_e and Z_{med} from DECT measurements. We refer to this method as the least squares approach. For a given energy spectrum denoted by the index k , the reduced Hounsfield unit $u^{(k)} = \frac{\text{HU}^{(k)}}{1000} + 1$ is expressed as the product between ρ_e and the relative electronic cross-section $\sigma_e^{(k)}$ averaged over the energy spectrum k :

$$u^{(k)} = \rho_e \sigma_e^{(k)}. \quad (4.1)$$

To obtain an estimator of Z_{med} , the relative electronic cross-section $\sigma_e^{(k)}$ is parametrized as a function of Z , *i.e.* :

$$\hat{\sigma}_e^{(k)}(Z) \equiv \sum_{m=1}^M b_m^{(k)} Z^{m-1}. \quad (4.2)$$

Combining equations 4.1 and 4.2 results in a (ρ_e, Z_{med}) parametrization of $u^{(k)}$:

$$u^{(k)} = \rho_e \sum_{m=1}^M b_m^{(k)} Z_{\text{med}}^{m-1}. \quad (4.3)$$

For a given energy spectrum, the M coefficients $\mathbf{b} = \{b_1^{(k)}, \dots, b_M^{(k)}\}$ are obtained through a least-squares fit using a calibration phantom with inserts of known ρ_e and Z_{med} , and is described as follows. Following the measurement of $u^{(k)}$ for N calibration materials, the system of equations to solve, based on equation 4.3, is

$$\mathbf{u} = \mathbf{F}\mathbf{b}, \quad (4.4)$$

where \mathbf{u} is an array that contains the reduced HU of the N distinct materials for energy k , and \mathbf{F} is a $N \times M$ matrix with elements $F_{n,m} = \rho_{e,n} Z_{\text{med},n}^{m-1}$. For each spectrum, equation 4.4 is inverted to extract \mathbf{b} . To provide a valid parametrization of σ_e over the range of human tissues, an electron density phantom, the Gammex 467 (Gammex Inc., Middleton, WI) is used for calibration. In this work, an order $M = 3$ is used for calibration, as it was found to be the best compromise between accuracy and noise propagation [136]. Following a DECT scan, two sets of CT data are obtained using low and high kVp spectra ($k \in \{\text{L}, \text{H}\}$). This data is used to solve first for Z_{med} through a power series involving the dual-energy index, and second for ρ_e through a least squares approach based on equation 4.3 - see section 3.3 of Bourque *et al.* [70].

4.2.2. Maximum *a posteriori* estimation

For a given voxel with measured DECT data $\mathbf{u} \equiv \{u^{(\text{L})}, u^{(\text{H})}\}$, we note the set of physical parameters to estimate as $\boldsymbol{\theta}$. In this work, $\boldsymbol{\theta} = \{\rho_e, Z_{\text{med}}\}$, although the approach could be formulated with any other parametrization of \mathbf{u} . In a Bayesian framework, the probability that physical parameters of interest are $\boldsymbol{\theta}$ given the measurement \mathbf{u} is

$$P(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{u}) = \frac{P(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})}{P(\mathbf{u})}. \quad (4.5)$$

Here, $P(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta})$ is the likelihood of \mathbf{u} given $\boldsymbol{\theta}$, $P(\boldsymbol{\theta})$ is the prior distribution of $\boldsymbol{\theta}$ and $P(\mathbf{u})$ is the probability of observing \mathbf{u} . The maximum *a posteriori* (MAP) estimator of $\boldsymbol{\theta}$, $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$, is the $\boldsymbol{\theta}$ which maximizes $P(\boldsymbol{\theta}|\mathbf{u})$:

$$\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\boldsymbol{\theta}} [P(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta})P(\boldsymbol{\theta})]. \quad (4.6)$$

Note that $P(\mathbf{u})$ does not intervene in the solution $\hat{\boldsymbol{\theta}}_{\text{MAP}}$. The likelihood is formulated as a multivariate Gaussian :

$$P(\mathbf{u}|\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^2 |\boldsymbol{\Sigma}_u|}} \exp\left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{u}}(\boldsymbol{\theta}) - \mathbf{u})^T \boldsymbol{\Sigma}_u^{-1} (\tilde{\mathbf{u}}(\boldsymbol{\theta}) - \mathbf{u})\right), \quad (4.7)$$

where $\tilde{\mathbf{u}}(\boldsymbol{\theta})$ is the estimator of \mathbf{u} obtained with $\boldsymbol{\theta}$, *i.e.* equation 4.3. $\boldsymbol{\Sigma}_u$ is the covariance matrix of the measurements \mathbf{u} , whose diagonal elements are $\sigma_{u^{(L)}}^2$ and $\sigma_{u^{(H)}}^2$, where $\sigma_{u^{(i)}}$ represents the noise in the measurement of u_i . Ideally, $\boldsymbol{\Sigma}_u$ would be estimated at each voxel, as image noise is not uniform in a CT volume [147]. In this work, it is approximated that $\boldsymbol{\Sigma}_u$ only varies between imaging protocols, for instance when the exposure, source spectrum, reconstruction algorithm and/or kernel are modified. Accordingly, the same $\boldsymbol{\Sigma}_u$ is used for all voxels of the same volume. To estimate $\boldsymbol{\Sigma}_u$ for a protocol, the Gammex 467 phantom is scanned with the appropriate parameters, and the $\sigma_{u^{(i)}}^2$ are estimated as the mean, over all inserts, of the variance of the u_i inside each insert of the calibration phantom (ROI dimensions are provided in section 4.2.4). Covariance between energy-specific HUs is also considered in $\boldsymbol{\Sigma}_u$.

For the prior distribution, the aim is to estimate how a specific set of physical parameters $\boldsymbol{\theta}$ is likely for the scanned object. This requires a model of the joint probability distribution function of ρ_e and Z_{med} . For human tissues, a possible model is to assume that $\boldsymbol{\theta}$ lies in proximity of one tissue listed in a reference database - in this case, the one proposed by White and Woodard [63, 127]. This is mathematically formulated by expressing $P(\boldsymbol{\theta})$ as a kernel density estimator (KDE) with a multivariate Gaussian kernel [19]. The centroids are located at calculated $\boldsymbol{\theta}^{(p)}$ for each tissue $p = 1 \dots \mathcal{P}$ of the database, and the Gaussian kernel accounts for possible variations in composition and density between patients :

$$P(\boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{\mathcal{P}} \sum_{p=1}^{\mathcal{P}} \frac{n^{(p)}}{\sqrt{(2\pi)^2 |\mathbf{H}|}} \exp \left(-\frac{1}{2} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^{(p)})^T \mathbf{H}^{-1} (\boldsymbol{\theta} - \boldsymbol{\theta}^{(p)}) \right). \quad (4.8)$$

\mathbf{H} is the Bandwidth matrix of the KDE, formulated as

$$\mathbf{H} = \alpha \boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\theta}}. \quad (4.9)$$

Here, $n^{(p)}$ is a normalization parameter which aims to equalize the overall probability for soft tissues and bones, *i.e.* $\int_{-\infty}^{\infty} P(\boldsymbol{\theta}) d\boldsymbol{\theta}$ calculated using only soft tissues or bones. Defining \mathcal{P}_s and \mathcal{P}_b as the number of soft tissues and bones in the database of \mathcal{P} tissues used to generate the prior, $n^{(p)} = 1/\mathcal{P}_s$ for each soft tissue, and $1/\mathcal{P}_b$ for each bone. The constant α is a user-defined parameter that controls the amount of regularization and $\boldsymbol{\Sigma}_{\boldsymbol{\theta}}$ is the covariance matrix of the parameters $\boldsymbol{\theta}$ used to produce the KDE. As noise varies throughout a CT volume, the optimal α to balance noise reduction and quantitative accuracy may vary between voxels. Similarly to $\boldsymbol{\Sigma}_u$, it is approximated that a single optimal α is required for each protocol. A theoretical framework to optimize α for each protocol is presented in section 4.2.3. An example of $P(\boldsymbol{\theta})$ as a function of $\boldsymbol{\theta} = \{\rho_e, Z_{\text{med}}\}$ is shown in figure 4.3.1a, with $\alpha = 0.3$. Practically, equation 4.6 is solved numerically using the nonlinear solver `fminsearch` in MATLAB (MathWorks, Natick, MA). All numerical methods and image processing are performed in MATLAB R2019b.

4.2.3. Theoretical study

The theoretical study is used to evaluate the global performance of the MAP framework against the least squares approach by comparing the precision and accuracy of both methods using theoretical, noisy CT numbers based on human reference tissues [63]. As the impact of α on the MAP estimation can be easily investigated, a simple framework to optimize α is formulated using the theoretical approach. Thus, the main aim of the theoretical study is to derive an optimal α for each experimental protocol further studied. The performance of the MAP method with the optimal α can then be compared with least squares to highlight

its theoretical benefits for human tissues.

To generate CT numbers, a population of 5000 sets of each of the 71 reference tissues is produced, resulting in 355000 virtual pixels created. For each virtual pixel, variability in mass density and chemical composition is introduced following the scheme of Yang *et al.* [129], to reproduce the expected variation in human tissues. The exact numbers used for the variation scheme are found in paragraph 2.C.2.b of Lalonde *et al.* [19]. CT data for each virtual pixel is then generated as follows. For each spectrum $\psi_k(E)$, reduced HU are calculated as $u^{(k)} = \mu_{\text{med}}^{(k)} / \mu_{\text{w}}^{(k)}$, where $\mu_{\text{med}}^{(k)}$ and $\mu_{\text{w}}^{(k)}$ are respectively the spectrum-averaged attenuation coefficient of a medium and of water, calculated as

$$\mu_{\text{med}}^{(k)} = \int \psi_k(E) \left[\rho_{\text{med}} \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu_m(E)}{\rho} \right) \right] dE. \quad (4.10)$$

Here, $\psi_k(E)$ is the overall normalized spectrum including the detector response (assumed ideal, *i.e.* $D(E) = E$), ρ_{med} is the mass density of the medium, and w_m , $\frac{\mu_m(E)}{\rho}$ are respectively the elemental mass fraction and mass attenuation coefficient of the element of atomic number Z_m in the medium. Mass attenuation coefficients are obtained from the XCOM database [158]. In this work, spectra of 100 and 140 kVp with Sn filtration from the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) provided by the manufacturer are used.

White Gaussian noise is then added to $u^{(k)}$. As noise is protocol-dependent and two different imaging protocols are used in the experimental study (section 4.2.5), the theoretical study (and α optimization) is performed twice, once for each protocol, using the appropriate noise level. Determined HU noise per energy and protocol are given in table 4.2.1. For instance, for the prostate case protocol, white Gaussian noise is added to $u^{(k)}$ with a standard deviation of 17 HU for $k = \text{L}$ and 15 HU for $k = \text{H}$. Finally, for each pixel, given ρ_{med} and the chemical composition, the relative electron density ρ_e and Z_{med} is estimated using

equations 3 and 15 of Bourque *et al.* [70].

To investigate the impact of α on the performance of the MAP method, theoretical CT numbers are solved for ρ_e and Z_{med} with the MAP framework for values of α ranging from 10^{-5} to 10^4 , and the SPR is then calculated. For the three quantities, the overall mean error (bias) and root-mean-square error (RMSE) is evaluated over all virtual pixels for each α . Results are shown in figures 4.3.2a-4.3.2c for the prostate case protocol noise level (17/15 HU). Based on the behavior of ρ_e and Z_{med} as a function of α , an optimal α is selected by minimizing a cost function $R(\alpha)$ tailored to this specific problem, defined as:

$$R(\alpha) = B_{\text{SPR}}^2(\alpha)V_{\text{SPR}}^2(\alpha). \quad (4.11)$$

Here, $B_{\text{SPR}}(\alpha)$ is the bias on the SPR as a function of α , calculated from ρ_e and Z_{med} . V_{SPR} is the variance on SPR as a function of α , calculated using $V_{\text{SPR}}^2(\alpha) = \text{RMSE}_{\text{SPR}}^2(\alpha) - B_{\text{SPR}}^2(\alpha)$. For each α , B_{SPR} and V_{SPR} are obtained as the average over all virtual pixels. Optimization is performed over SPR instead of ρ_e and Z_{med} , as it naturally combines ρ_e and Z_{med} and is ultimately the useful quantity for radiotherapy with particle beams. Furthermore, as the RMSE of physical parameters is much larger than the bias, the cost function is defined as the product of the square of both terms instead of the sum in order to provide similar importance to bias and variance in the cost function. The cost function is shown in figure 4.3.2d. For the prostate case noise level (17/15 HU), using the optimal value of α which minimizes equation 4.11, error distributions for ρ_e , Z_{med} , and the SPR of 200 MeV protons are compared for both methods in figure 4.3.3. The SPR is calculated using the method of Bourque *et al.* [70], which uses a power series in Z_{med} to estimate I -values. The I -values used in this work are the optimized values derived by Bär *et al.* [159].

4.2.4. Experimental validation on phantom data

An experimental validation of the quantitative accuracy of the MAP framework is challenging, as the prior is designed to characterize human tissues, and there is no ground

truth possible for human CT scans. One solution is to validate the method on the tissue substitute inserts of the Gammex 467 phantom, although this requires to adapt the prior of the MAP framework with the tissue substitute materials of the phantom instead of the human tissue database. This can validate generally the MAP framework, and indicate that the method might also be accurate for human tissues. The MAP framework is thus validated experimentally against the least squares approach by evaluating the quantitative accuracy and the precision of ρ_e , Z_{med} and the SPR for the 13 inserts of the Gammex 467 phantom.

The Gammex 467 phantom is scanned with a Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT using the protocol of the prostate case in table 4.2.1. Then, for each of the 13 inserts, the inner 60% of the inserts with a diameter of 28 mm (total of 3087 voxels) are extracted in 7 central slices of the phantom and analyzed with least squares and MAP ($\alpha = 0.3$) to obtain parametric maps of ρ_e , Z_{med} and SPR. For the MAP framework, the prior is adjusted by using ρ_e and Z_{med} of the Gammex materials (see table 1 of Bourque *et al.* [70] for the values) as the centroids $\theta^{(p)}$ in equation 4.8 instead of human tissues from the database of White and Woodard. The resulting prior is shown in figure 4.3.1b. The mean error and standard deviation of ρ_e , Z_{med} and SPR in each insert (calculated over the 3087 voxels of the insert) for both methods is reported in figure 4.3.4. These results are summarized in table 4.3.1, where the RMSE on the mean error (calculated over all 13 inserts) as well as the average standard deviation (over the 13 inserts) are reported for both methods.

4.2.5. Experimental study on patient data

The MAP and least squares methods are further compared using two clinical examples, with the retrospective use of patient data approved by the local ethics committee. The first example is a one month follow-up DECT scan of a prostate cancer patient following a low dose rate brachytherapy treatment, and is referred to as the prostate case. The second example, referred to as the head and neck case, is a pre-treatment DECT scan

of one head and neck cancer patient. Image acquisition parameters are provided in table 4.2.1, and the software version was syngo CT 2012B. Calibration is performed separately for each example by scanning the Gammex phantom with the corresponding protocol.

The least squares and MAP ($\alpha = 0.3$ and 0.1 for the prostate and head and neck cases, respectively) methods are used to produce parametric maps of ρ_e , Z_{med} , and SPR. Parametric maps are further analyzed in figures 4.3.5 to 4.3.7 and table 4.3.2 to evaluate how the MAP approach 1) performs for noise reduction, 2) is robust to biased CT data and 3) preserves quantitative accuracy. For point 1, parametric maps of one example slice of the prostate case is presented in figure 4.3.5 to qualitatively compare both approaches. For point 2, maps of ρ_e and Z_{med} of two example slices which include CT artifacts are shown in figure 4.3.6, as well as intensity profiles. Specifically, one slice of the head and neck case with important beam hardening in teeth and one slice of the prostate case which includes metallic screws are presented. For point 3, four regions of interest (ROIs) representing uniform regions of various tissues - brain, cranium, muscle and adipose - are selected and shown in figure 4.3.7, the first two in the head and neck case and the remaining in the prostate case. Mean value and standard deviation of ρ_e , Z_{med} , and SPR for each ROI are provided in table 4.3.2. To evaluate if the difference in the mean value of each physical parameter is significant, a paired t-test (two-tailed) is performed on the distribution of differences in the physical parameters between the least squares and MAP estimation. For each ROI, the test is performed using all voxels inside the ROI as the population, leading to high degrees of freedom (for brain, cranium, muscle and adipose, $\nu = 858, 62, 1620,$ and $1193,$ respectively). To evaluate if the difference between standard deviations σ is significant, an upper-tailed Fisher F-test of equality of variances is performed, where F is the ratio of the variances of least squares and MAP approaches. The test is also similarly performed for each ROI.

Table 4.2.1. Image acquisition parameters and noise properties for the two clinical datasets used in this work. The average Gammex 467 noise is estimated following the methodology presented in section 4.2.2.

| Protocol | Prostate case | Head and neck case |
|---------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Energy couples | 100/140Sn kVp | 100/140Sn kVp |
| Exposure (mAs) | 260/201 | 285/551 |
| Voxel size (mm ³) | 0.69×0.69×3 | 0.98×0.98×2 |
| Reconstruction filter/algorithm | Q30s (SAFIRE strength 3) | D30s (FBP) |
| CTDI _{vol} (mGy) | 20.24 | 35.50 |
| Average Gammex 467 noise (HU) | 17/15 | 28/17 |

4.3. RESULTS

The probability density functions of the prior $P(\boldsymbol{\theta}) \equiv P(\rho_e, Z_{\text{med}})$ for human tissues and the Gammex inserts are first shown in figure 4.3.1. This allows to identify regions of the ρ_e, Z_{med} space which are realistic for the studied set of materials, and strongly penalizes values in colder regions.

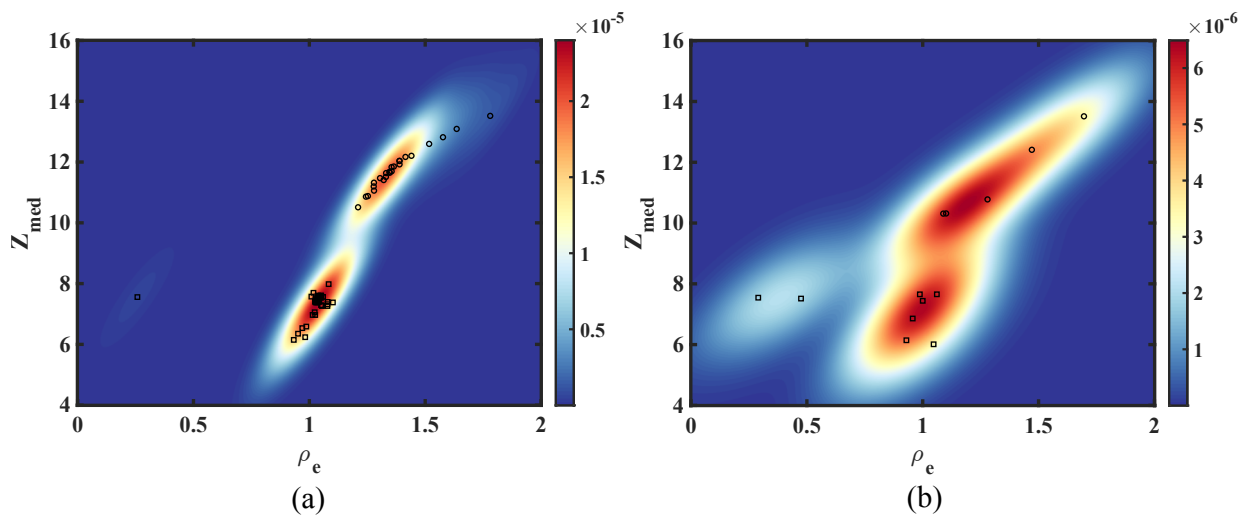


Figure 4.3.1. Probability density function of the prior $P(\rho_e, Z_{\text{med}})$ using $\alpha = 0.3$ for (a) reference human tissues and (b) Gammex inserts, with centroids identified as a black squares (soft tissues) and circles (bones).

Results of the theoretical study on human tissues are shown in figures 4.3.2 and 4.3.3, for the prostate case noise level of 17/15 HU. The impact of the regularization parameter α on the MAP method is shown in figure 4.3.2, where the mean error and RMSE for ρ_e, Z_{med} and the SPR as a function of α , averaged over all virtual pixels, are presented. The figure

also shows the resulting cost function (equation 4.11) used to obtain an optimal α , which has local minima at $\alpha = 0.005, 0.04$ and 0.3 . The value of $\alpha = 0.3$ is selected, as a lower regularization (larger α) is preferable to maximize generalization performance on clinical datasets. For the head and neck case (28/17 HU noise), the optimal α is 0.1, indicating that slightly stronger regularization is optimal for noisier datasets. The cost function is not presented, as its behavior is similar to the other case, although the minimum of the RMSE curve of the SPR appears at lower α .

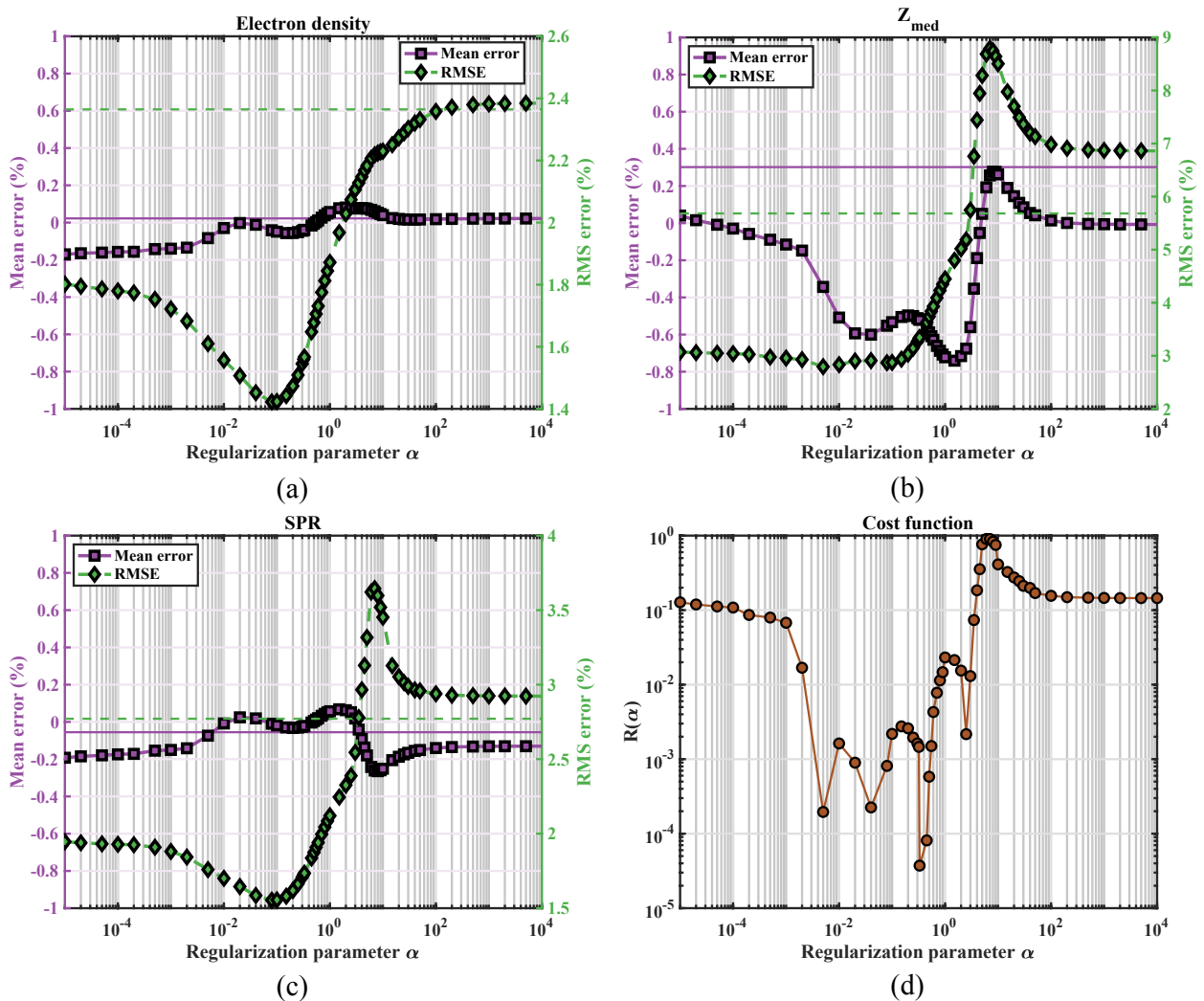


Figure 4.3.2. Impact of the regularization parameter α on the mean error (full purple lines) and RMSE (dashed green lines) on (a) ρ_e , (b) Z_{med} and (c) SPR for the MAP method tested on reference tissues (theoretical study using noise levels of 17 and 15 HU for 100 and 140Sn kVp). The other lines with no markers correspond to the performance of the least squares approach. The resulting cost function used to find an optimal α is shown in (d).

The distribution of relative errors for ρ_e , Z_{med} and the SPR is shown in figure 4.3.3 for least squares and MAP ($\alpha = 0.3$). Results are presented for soft tissues (top row), bones (middle row), and all tissues together (bottom row).

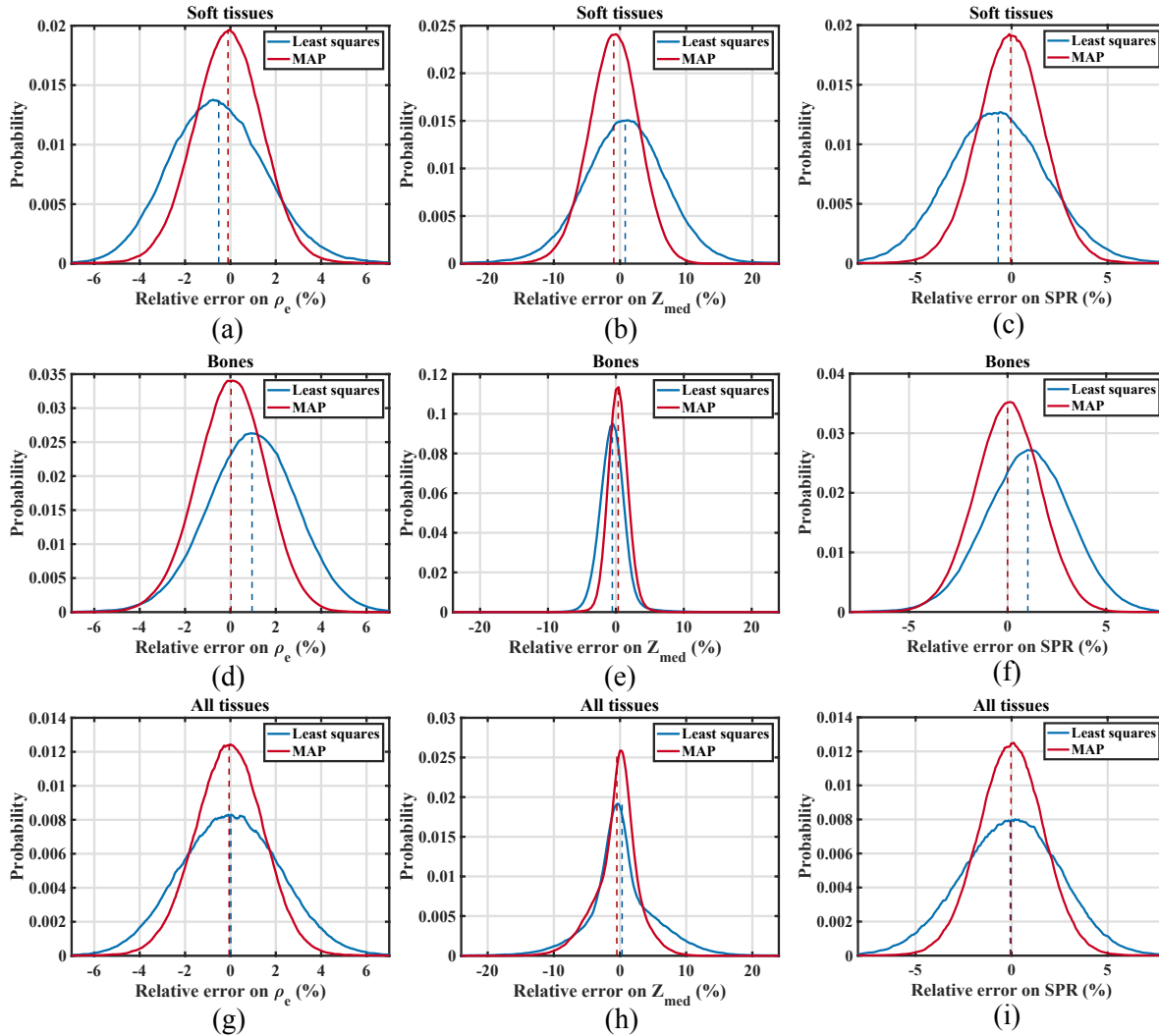


Figure 4.3.3. Relative error distributions of ρ_e (left column), Z_{med} (central column) and SPR (right column) for the population of reference tissues (theoretical study using noise levels of 17 and 15 HU for 100 and 140Sn kVp), using least squares and MAP ($\alpha = 0.3$). Subfigures (a) to (c) show results on soft tissues only, (d) to (f) show bones and (g) to (i) illustrate the performance over all tissues. The mean error of each distribution illustrated as a dashed line.

Considering all tissues (figures 4.3.3g to 4.3.3i), the mean error on ρ_e changes from 0.02% (least squares) to -0.04% (MAP). For Z_{med} and SPR, the mean errors respectively go from 0.32% to -0.51% and from -0.06% to -0.03%. The RMSE over all tissues, for ρ_e , is reduced

from 2.3 to 1.5% using the MAP approach. Similarly, for Z_{med} and SPR, the RMSE is respectively reduced from 5.7 to 3.2% and 2.8 to 1.7%. This confirms that the optimized α provides important noise reduction without introducing large biases overall. Considering soft tissues and bones separately, larger biases are observed with least squares. For soft tissues only, the bias on ρ_e , Z_{med} and SPR using the least squares approach are -0.51, 0.80 and -0.69%, respectively. For the MAP approach, the values are -0.09, -0.98 and -0.04%, respectively. Finally, for bones only, the bias on ρ_e , Z_{med} and SPR with least squares are 0.95, -0.52, and 1.03%, while they are 0.04, 0.33, and 0.00% for MAP.

The experimental validation of the MAP framework on Gammex inserts is presented in figure 4.3.4, where the quantitative accuracy and precision of ρ_e , Z_{med} and SPR is evaluated for each insert of the Gammex for least squares and MAP. These results are summarized in table 4.3.1, where the RMSE on the mean error of the 13 inserts as well as the average standard deviation is presented for the three physical parameters and both methods. Results in table 4.3.1 are also shown for all inserts except the LN300 and LN450 Lung inserts, which produce high relative errors.

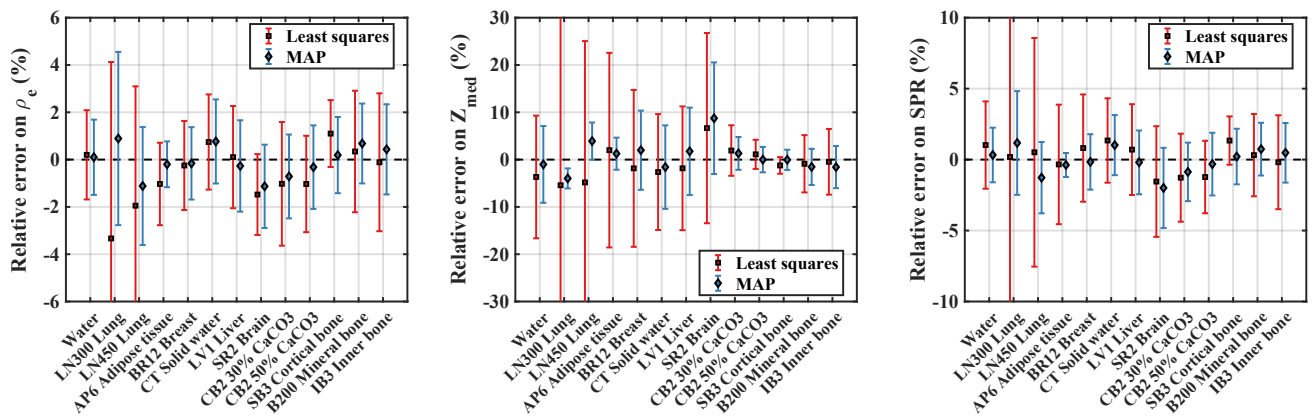


Figure 4.3.4. Experimental validation of the quantitative accuracy of least squares and MAP formalisms on the Gammex 467 phantom (scanned with the prostate case protocol). The mean error (% , relative to the respective material) and standard deviation (% , shown as error bars) calculated inside a region of interest for each insert for ρ_e , Z_{med} and the SPR are presented. The standard deviations of Z_{med} and SPR of the LN300 Lung insert, which exceed the plot limits, are respectively 43% and 11%.

Table 4.3.1. RMSE on the mean error and average standard deviation (σ) calculated over various subsets of the Gammex 467 inserts using the least squares and MAP formalisms, for ρ_e , Z_{med} and the SPR.

| | Least squares | | | MAP | | |
|---|---------------|------------------|------|----------|------------------|------|
| | ρ_e | Z_{med} | SPR | ρ_e | Z_{med} | SPR |
| RMSE on mean error (% , all inserts) | 1.31 | 3.23 | 0.96 | 0.64 | 3.12 | 0.87 |
| Average σ (% , all inserts) | 2.72 | 14.78 | 4.21 | 1.88 | 5.57 | 2.18 |
| RMSE on mean error (% , excluding lung inserts) | 0.81 | 2.75 | 1.03 | 0.55 | 2.94 | 0.80 |
| Average σ (% , excluding lung inserts) | 2.08 | 10.79 | 3.15 | 1.66 | 6.02 | 2.01 |

The noise reduction capabilities of the MAP method on parametric maps of ρ_e , Z_{med} and the SPR are presented in figure 4.3.5 for one slice of the prostate case, while figure 4.3.6 shows how both methods perform in the presence of systematic errors in CT data. The quantitative performance of least squares and MAP is compared in table 4.3.2, which shows mean values and standard deviation of ρ_e , Z_{med} and SPR calculated in four selected ROIs of the clinical datasets. The ROIs are illustrated in figure 4.3.7.

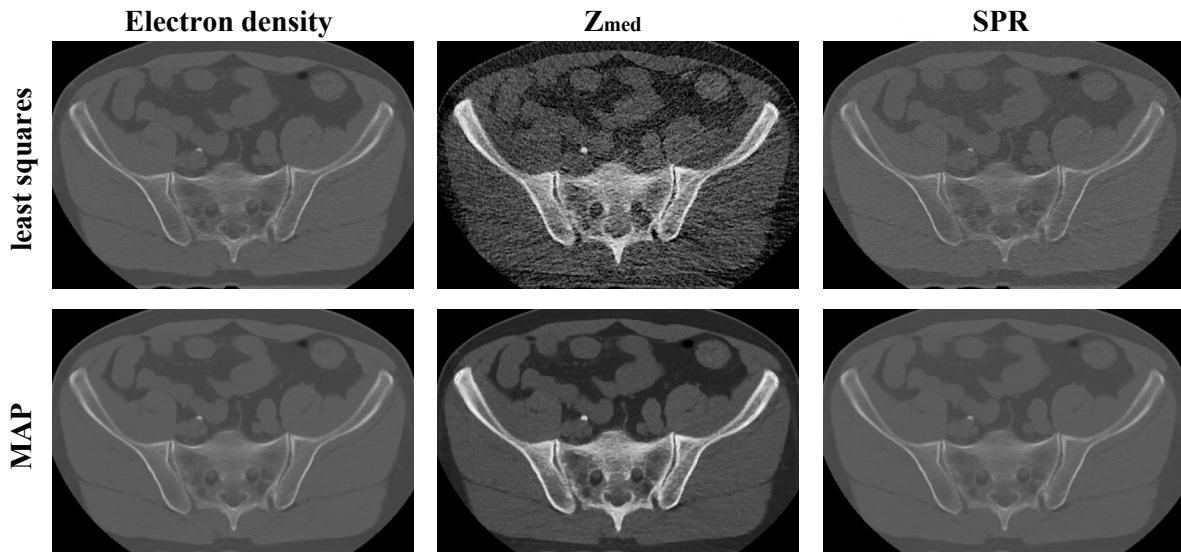


Figure 4.3.5. General noise reduction performance of the MAP approach ($\alpha=0.3$) to estimate physical parameters for clinical DECT data. The dynamic range of ρ_e and SPR is 0.5-2.0 and Z_{med} is 5-13.

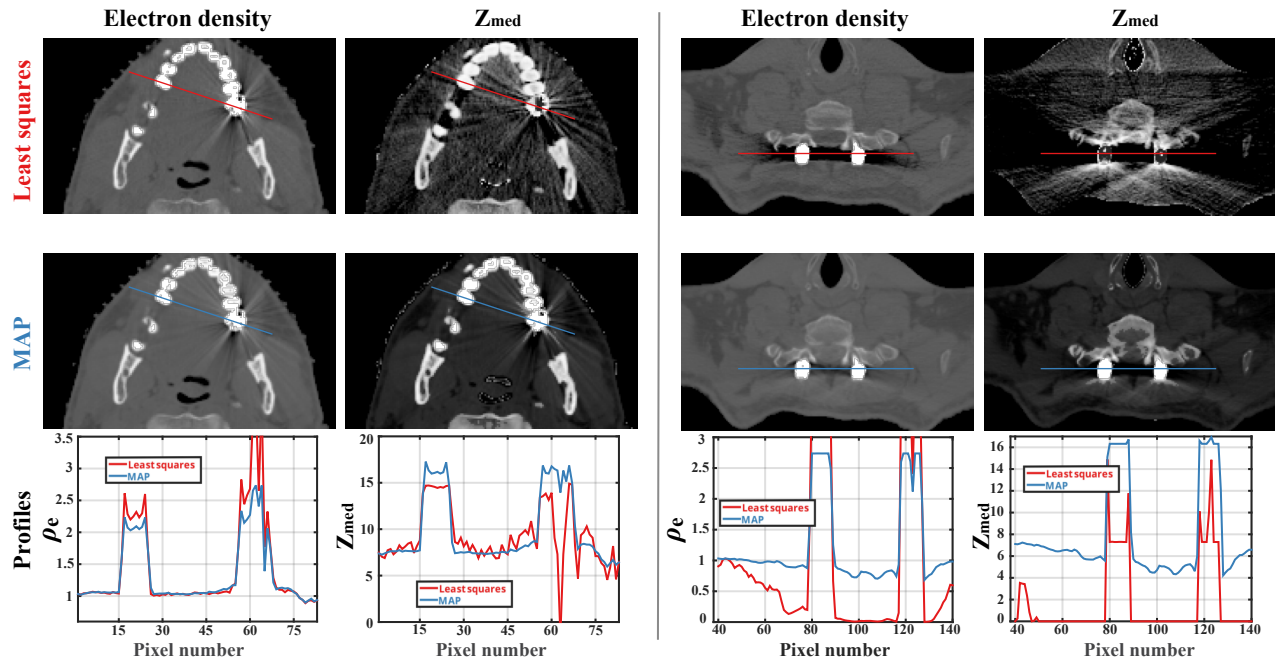


Figure 4.3.6. General performance of the MAP ($\alpha=0.1$ and 0.3 respectively for the left and right panels) and least squares methods to estimate physical parameters in the presence of CT artifacts. The left panel shows important beam hardening in the teeth region, while the right panel shows photon starvation artifacts due to metallic screws. The top and middle rows respectively show the least squares and MAP approaches, and the bottom row shows intensity profiles for both methods along the lines drawn in the upper rows. For each panel, from left to right, ρ_e and Z_{med} are shown. The dynamic range of ρ_e is 0.5 - 2.0 and Z_{med} is 5 - 13 .

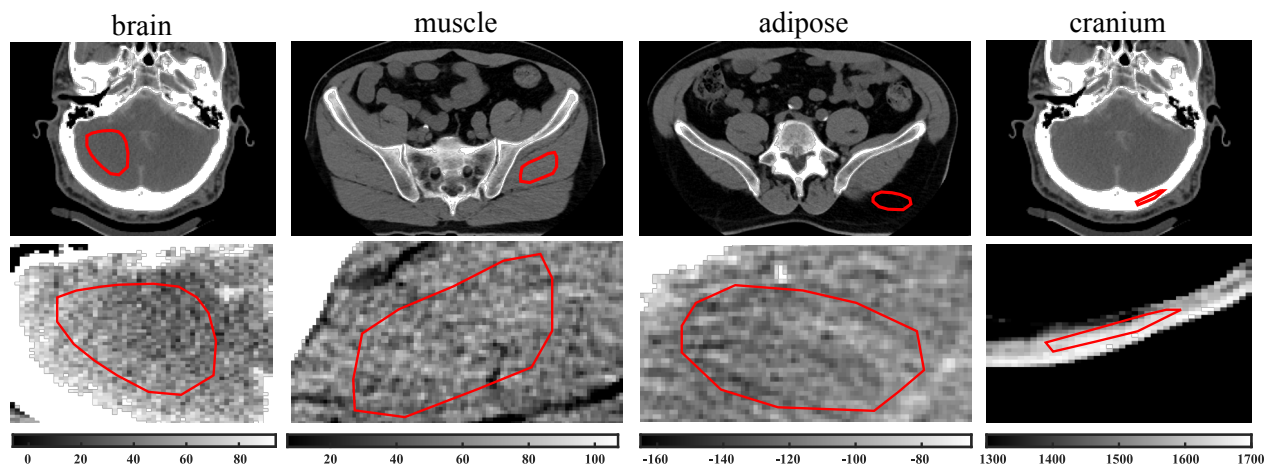


Figure 4.3.7. ROIs used to perform quantitative analysis of both methods (100 kVp attenuation data). Top row shows the localization of the ROI within each image (dynamic range set from -100 to 300 HU) and the bottom row shows enlarged ROIs to assess homogeneity (with each corresponding dynamic range shown in color bars below).

Table 4.3.2. Quantitative evaluation of ρ_e , Z_{med} and SPR with least squares and the MAP method for various uniform structures identified in the clinical datasets and shown in figure 4.3.7. Values are reported as the mean \pm the standard deviation, and statistics on the HU of both energies are reported.

| | HU ^(L) | HU ^(H) | Least squares | | | MAP | | |
|---------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| | | | ρ_e | Z_{med} | SPR | ρ_e | Z_{med} | SPR |
| brain | 44 \pm 13 | 41 \pm 8 | 1.033 \pm 0.012 | 7.45 \pm 0.63 | 1.035 \pm 0.017 | 1.035 \pm 0.006 | 7.41 \pm 0.07 | 1.035 \pm 0.006 |
| muscle | 57 \pm 12 | 56 \pm 12 | 1.050 \pm 0.018 | 7.27 \pm 0.80 | 1.055 \pm 0.028 | 1.048 \pm 0.009 | 7.49 \pm 0.15 | 1.047 \pm 0.009 |
| adipose | -115 \pm 10 | -98 \pm 11 | 0.900 \pm 0.012 | 6.21 \pm 0.90 | 0.922 \pm 0.029 | 0.905 \pm 0.008 | 6.14 \pm 0.09 | 0.925 \pm 0.007 |
| cranium | 1655 \pm 23 | 1221 \pm 12 | 1.879 \pm 0.011 | 13.71 \pm 0.12 | 1.783 \pm 0.012 | 1.842 \pm 0.006 | 13.87 \pm 0.07 | 1.740 \pm 0.005 |

In table 4.3.2, the difference between the mean value of physical parameters estimated with the least squares and MAP is significant ($p < 10^{-3}$) for all ROIs, with the exception of the SPR for brain ($p = 0.65$). The variance obtained using least squares for all physical parameters in all ROIs is significantly higher than MAP in every case ($p < 10^{-4}$).

4.4. DISCUSSION

The theoretical study shows how the amplitude of performance metrics (mean error and RMSE) varies with the strength of the regularization. Figure 4.3.2 shows that as α increases, the performance metrics for ρ_e of the MAP approach converge to the least squares solution. With larger α , the importance of the prior in equation 4.6 is reduced, and the approach converges to a weighted least squares method. Generally, as α increases, the bias decreases, while the RMSE increases. The behavior for Z_{med} is more complex, although similar general trends are observed. The performance metrics (RMSE, bias) at high α do not converge to those of the least squares approach.

This can be explained by the fact that, for least squares, while ρ_e is estimated in a least squares sense, Z_{med} is obtained using a non-linear relationship, *i.e.* as a power series of the dual-energy index, and the solution of the non-linear equation 4.6 at high α is not equivalent to the original formulation of Bourque *et al.* [70].

More generally, for $\alpha > 0.01$, it is observed that while the bias generally decreases and the RMSE increases with α for both physical parameters (with the exception of Z_{med} for $\alpha > 0.5$), variations of the amplitude in the bias are much smaller than that of the RMSE. For ρ_e , considering values of $\alpha > 0.01$, the range of variability for the bias is $\approx 0.1\%$, while that of the RMSE is $\approx 1\%$. Similarly, for Z_{med} , the bias and RMSE respectively vary by $\approx 1.0\%$ and $\approx 6.5\%$. This illustrates that the regularizer introduced in this work has the potential to increase the precision of tissue characterization in the presence of noisy data, without noticeably compromising the accuracy. Note that this conclusion is valid only when considering bias and RMSE averaged over both soft tissues and bones - the conclusion may differ when considering only specific tissue classes. Based on figure 4.3.2d, an optimal value of $\alpha = 0.3$ is selected, and produced satisfactory results in terms of noise reduction both in theoretical and experimental datasets. The optimal value might be different depending on the noise level in DECT images. Different values might be obtained if the user is investigating a specific anatomical site which only includes a subset of the tissues present in White and Woodard's database.

The performance of the MAP framework is further investigated in figure 4.3.3. We first discuss figures 4.3.3g to 4.3.3i, which represents the analysis performed on all tissues. The MAP approach produces sharper error histograms and thus reduces the RMSE, and that the bias appears minimally affected. The bias for ρ_e is minimal for both methods ($< 0.06\%$) while that for Z_{med} is more noticeable: 0.31% for least squares, and -0.48% for MAP. However, when both quantities are used to estimate radiotherapy-related parameters such as the SPR, the bias on Z_{med} is not importantly propagated to the SPR, which shows an

absolute mean error $< 0.07\%$ for both methods. This validates theoretically the MAP method to obtain reliable radiotherapy-related physical parameters, when considering all tissues.

Focusing solely on soft tissues (figures 4.3.3a to 4.3.3c), for ρ_e , the least squares approach has a stronger bias (-0.51%) than the MAP approach (-0.09%). For Z_{med} , both methods are biased : 0.80% and -0.98% for least squares and MAP, respectively. In the case of bones (figures 4.3.3d to 4.3.3f), similar trends are observed : the bias on ρ_e , for least squares and MAP, is 0.95 and 0.04% respectively. The bias on Z_{med} is -0.52 and 0.33% , respectively. For both tissue types, the bias on SPR follows the same trend as the one on ρ_e . These results are consistent with the fact that calibration-based methods try to minimize the bias in physical parameters with respect to all materials. When investigating specific tissue types, biases can appear. The biases on ρ_e and Z_{med} observed for the least squares approach are consistent with figure 6 of Bourque *et al.* [70]. Theoretical results indicate that, when investigating specific tissue types such as soft tissues or bones only, the MAP framework can reduce the bias for ρ_e and SPR, which makes the approach more accurate and precise. For Z_{med} , both methods appear biased, and in opposite directions. Overall, this suggests that, for experimental data, true values of ρ_e and SPR should lie closer to the MAP estimate than the least squares one, while true values of Z_{med} lie between the least squares and MAP estimates.

Figure 4.3.4 and table 4.3.1 experimentally validate that, for Gammex inserts, important noise reduction can be achieved with the MAP framework ($\alpha = 0.3$) while the quantitative accuracy of all physical parameters is preserved. Indeed, the RMSE on the mean error (calculated over all inserts) for ρ_e , Z_{med} and the SPR is always lower for the MAP framework with respect to the original method, while the standard deviation of all physical parameters is respectively reduced, on average, by factors of 1.44, 2.65 and 1.95. While this validates the MAP framework on an electron density phantom, the results should not be interpreted as a guarantee of quantitative accuracy on human tissues. Nonetheless, the results suggest

that, in general, no quantitative accuracy loss is expected with the current MAP framework, provided that the scanned objects are reasonably close to the materials used in the prior.

Concerning the RMS errors on the Gammex phantom, the values obtained in this work for SPR (0.96% and 0.87% respectively for least squares and the MAP method) are higher than the value of 0.67% in the original study of Bourque *et al.* [70]. Similar observations are made for ρ_e and Z_{med} . This is mainly explained by the different calibration orders between studies (3 in this work, and 6 in the original study). While a higher order usually increases the accuracy on the calibration dataset, it reduces the precision [136], which had not been investigated in the original study. An order 3 is therefore more appropriate for clinical data and provides a more realistic estimate of the method's accuracy on human tissues. Furthermore, for each insert, mean values of physical parameters are obtained, in this work, by performing voxel-wise tissue characterization and averaging the resulting physical parameters over all voxels of the ROI. For the original study, mean values are obtained by performing tissue characterization on the ROI-averaged HUs for each insert. As the physical model relating physical parameters and attenuation data is not linear, these two approaches are not equivalent.

Figure 4.3.5 confirms experimentally that the MAP framework can qualitatively reduce image noise in parametric maps. Noise reduction appears stronger on Z_{med} maps than on ρ_e maps, which is in agreement with the amplitude of the decrease in RMSE observed in the theoretical data for both Z_{med} and ρ_e - respectively from 5.7 to 3.2% and 2.3 to 1.5%. Noise reduction also translates to SPR maps. Thus, the MAP framework tackles one weakness of DECT for SPR estimation by limiting the propagation of image noise into physical quantities used for therapy.

Solving parametric maps in a MAP framework also limits the propagation of systematic errors in HU data to parametric maps, as illustrated in figure 4.3.6. For the left panel,

it is remarkable that for ρ_e maps, the strong beam hardening inside the left tooth along the drawn profile line is largely reduced with the MAP method. For Z_{med} maps, cupping between the teeth appears reduced with the MAP approach, and the values of both physical parameters appear more robustly estimated in the dental filling (right tooth). Values of Z_{med} appear highly corrupted (abnormally low) in the dental filling with the least squares approach, with values reaching 0, but on average around 7.4. This is because both energy measurements are close to saturation, and the dual-energy index (DEI), defined as $(u^{(\text{L})} - u^{(\text{H})}) (u^{(\text{L})} + u^{(\text{H})})^{-1}$ is close to zero, as would be the case for water. As Z_{med} is directly obtained from the DEI, values in the dental filling are therefore close to that of water. For the MAP framework, this problem does not arise, as the DEI is not used. For the right panel, photon starvation largely impacts the estimation of both parameters in the least squares approach, making the estimation of SPR extremely difficult in the concerned regions. In the MAP framework, ρ_e maps appear almost free of starvation artifacts, although cupping along the profile line is apparent. Both methods mostly fail at producing robust Z_{med} maps, although the MAP method still produces realistic values (Z_{med} between 4 and 6) along the profile line.

It should be noted that areas heavily corrupted by artifacts, as shown in figure 4.3.6, can be harder to identify in parametric maps derived with the MAP framework compared to least squares. To avoid oversights of these regions, the MAP framework can provide confidence heat maps to help users identify heavily corrupted regions. Indeed, the posterior probability (equation 4.5) in corrupted regions will be very low, and it can be used to indicate low confidence in predicted tissue parameters. The user can visualize probability maps, and a decision whether to override low probability regions with pre-defined tissue parameters for dose calculation can be made. To highlight low confidence region, examples of the negative logarithm of the posterior probability are shown in figure 4.4.1.

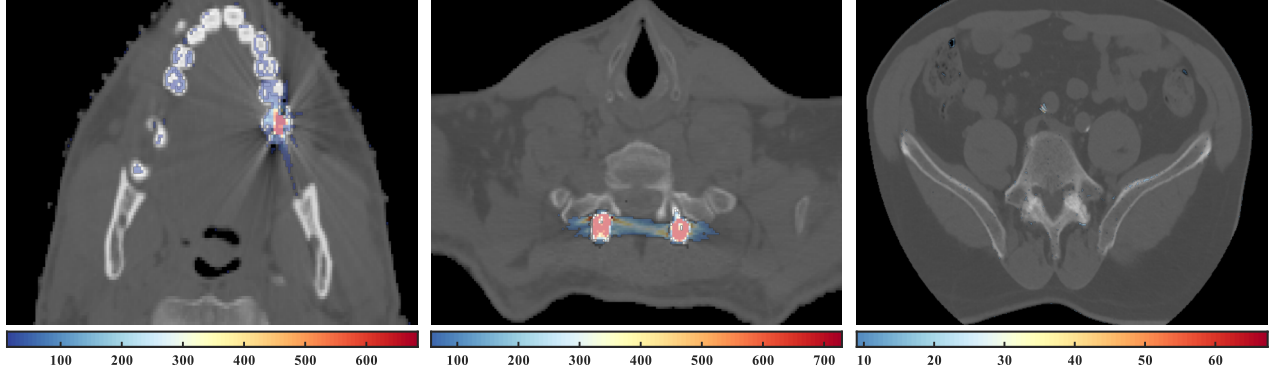


Figure 4.4.1. Overlay of the MAP-derived SPR distribution (gray scale) with the negative logarithm of the posterior probability (NLP) for three example slices from the clinical datasets. NLP maps are masked to only show values ranging between the mean NLP plus three standards deviation and the maximum NLP, in order to only highlight potential outliers. The first two examples are the heavily corrupted datasets shown in figure 4.3.6, and the last is the slice of the prostate case used to generate the adipose ROI presented in figure 4.3.7. Higher intensity indicate lower confidence in fitted physical parameters. Highly corrupted regions can be easily identified in the first two datasets, while no specific region is highlighted in the last dataset, exempt from heavy artifacts.

As explained with the example of the dental filling, the observed behavior with respect to biased HU data is explained by the way that each framework differently processes measured attenuation data. In least squares, the DEI is first calculated, and Z_{med} is obtained as a power series of the DEI and coefficients obtained through calibration. If the DEI either falls out of the calibration domain or is corrupted by biased HU data - as is the case in the presence of CT artifacts - aberrant values of Z_{med} can be obtained, and the ρ_e estimation, which depends upon the fitted Z_{med} , is also affected. In the case of the MAP framework, values of ρ_e and Z_{med} are constrained to vary in proximity to expected values for human tissues. Figure 4.3.6 shows that, in the presence of beam hardening and photon starvation, the maximum likelihood solution for Z_{med} converges to unusually low values, which are not realistic for human tissues. Due to the presence of the prior in the MAP framework, such solutions are heavily penalized during optimization. In that case, the only way to maximize the posterior probability is to find values of ρ_e and Z_{med} in proximity of human tissues that can maximize the likelihood with respect to $u^{(\text{H})}$, which is less affected by artifacts and that can be matched (using equation 4.3) with realistic ρ_e and Z_{med} values.

The quantitative analysis on selected uniform ROIs presented in table 4.3.2 is consistent with the expectation that the MAP approach reduces significantly the propagation of noise in parametric maps. Defining a noise reduction factor (NRF) metric, for a given physical parameter, as the ratio between the standard deviation of the least squares method over the standard deviation of the MAP method, we obtain an average NRF of 1.83 for ρ_e over all ROIs studied. For Z_{med} and SPR, the average NRF is 6.60 and 3.20, respectively. For mean values, the mean absolute difference in the average ρ_e between MAP and least squares, averaged over all four ROIs, is $\Delta\rho_e = 0.71\%$. This value is obtained as

$$\Delta\rho_e = \frac{100}{\mathcal{I}} \sum_{i=1}^{\mathcal{I}} \left| \frac{(\rho_{e,i}^{\text{LS}} - \rho_{e,i}^{\text{MAP}})}{\frac{1}{2}(\rho_{e,i}^{\text{LS}} + \rho_{e,i}^{\text{MAP}})} \right| \quad (4.12)$$

Where $\rho_{e,i}^{\text{LS}}$ and $\rho_{e,i}^{\text{MAP}}$ are the the electron density mean value of structure i (total of $\mathcal{I} = 4$ structures) for least squares and MAP, given in table 4.3.2. The same procedure is repeated for the other physical parameters, and the differences for Z_{med} and SPR are 1.84% and 0.86%, respectively. Experimental differences are significant, and in the same range as the differences between mean errors of least squares and MAP presented in figures 4.3.3a-4.3.3f. As the theoretical study showed that the least squares approach is biased for soft tissues and bones for ρ_e and SPR, this suggests that on experimental data, the MAP method is more accurate and precise than the least squares method to estimate ρ_e and SPR. While the MAP method is more precise than the least squares approach for Z_{med} , it is difficult to assess if it is more accurate, as both methods produced biased estimates of Z_{med} for specific tissue types in the theoretical study.

The average physical parameters obtained with the MAP approach for each ROI presented in table 4.3.2 can be compared with the reference data of White and Woodard [63]. Values of ρ_e and Z_{med} reported in this work for brain and muscle are in agreement with the reference values. For the brain, reference values are respectively 1.035 and 7.4-7.6, and 1.040 as well as 7.5-7.6 for muscle. The range of values of Z_{med} indicate that multiple samples of the tissue are present in the database, and the entire range of variation for the tissue

is presented. For adipose tissue, Z_{med} is in agreement with the reference values between 6.1 and 6.5, while ρ_e is lower, 0.905 in this work against the reference values between 0.932 and 0.969. Because the average HU obtained in the adipose ROI for each energy (-115/-98 for 100/140Sn kVp) are lower than those of the adipose insert of the Gammex (-90/-73), which has an electron density of 0.93, this suggests that the real ρ_e of the adipose ROI is lower than 0.93, which is coherent with our results. This suggests that inter-patient variability of adipose density might explain the obtained value of 0.905. For the cranium, values obtained with the MAP framework ($\rho_e = 1.84$ and $Z_{\text{med}} = 13.87$) largely differ from the reference values ($\rho_e = 1.52$ and $Z_{\text{med}} = 12.82$). The average HU in the cranium ROI (1655/1221 for 100/140Sn kVp) are higher than the HU of cortical bone in the calibration data (1362/1000 HU), suggesting that the density of the cranium is higher than that of the cortical bone insert ($\rho_e = 1.70$). Furthermore, there is evidence in the literature [160] that large variations of density can be found in the cranium, with values ranging from 1.615 to 1.922. Intra-patient and inter-patient variability might therefore explain the differences between reference values and ours. In addition, as the HU of cranium fall outside of the calibration range, the accuracy might be limited, although noise reduction is still achieved with respect to least squares. Finally, as the diameter of a patient head is much smaller than the diameter of the Gammex phantom (≈ 30 cm), using the Gammex 467 calibration phantom with the head and neck case is not optimal due to the different beam hardening conditions. Those might influence the absolute values of reconstructed HU, especially for bones. Therefore, the quantitative accuracy of the cranium's physical parameters might be improved by using a phantom of appropriate dimensions. This is left for future work.

The benefits and shortcomings of the MAP framework with respect to other denoising frameworks for DECT are addressed. The MAP framework performs denoising via voxel-wise operations and uses a prior on the quantitative parameters being fitted. The majority of denoising methods in DECT [143, 144, 145, 146, 161, 162] perform noise reduction by using spatial priors, *i.e.* aiming at reducing spatial variations in HU or physical

parameters between neighboring voxels. This is known to reduce the spatial resolution and degrade the noise power spectrum of resulting parametric maps [163], while performing noise reduction via voxel-wise operations appears to conserve the spatial resolution [147].

The MAP framework has a single free parameter to optimize (α), and in this work we have provided a clear theoretical framework to optimize this parameter. Other methods often use more free parameters. For instance, the denoising method of Zhao *et al.* [162], based on non-local mean filtering, has 3 adjustable parameters (neighborhood size, degree of filtering, number of iterations), and uses an additional dataset with lower noise, defined as a weighted sum of both DECT datasets, in its implementation. Other methods such as the work of Li *et al.* [161] perform denoising on HU data, and resulting parametric maps might still suffer from the shortcomings of the least squares algorithm. An advantage of the MAP framework is that denoising is formulated directly for the relevant physical parameters (electron density and effective atomic number).

The approach of Petrongolo and Zhu [147] also performs voxel-wise operations for noise reduction. Noise reduction is controlled mainly by two free parameters, as opposed to one in the current study. Processing a 512x512 slice is performed in 10-20 minutes using MATLAB on a 2.66 GHz CPU workstation with their approach, while a slice of the same size is processed in 3 minutes with the MAP framework using a laptop equipped with a 2.7 GHz Quad-Core intel i7 (8th generation) CPU, suggesting that the MAP framework might be faster, although both methods might be accelerated through code optimization and parallelization. In their study, the authors claim that the accuracy of the electron density is conserved with their denoising framework. The RMS error evaluated on the inserts of the Catphan 600 phantom is respectively 1.6% and 2.0% with least squares and their denoising method, showing that there is still a loss of accuracy with the denoising approach. In this work, we showed that the RMS error on average values of the electron density of the Gammex 467 inserts is respectively 1.3 and 0.6% for the least squares and

MAP frameworks, illustrating that no loss of accuracy occurs with the MAP framework, with respect to least squares. This is also shown with the theoretical HU study. Finally, their approach does not evaluate if the accuracy of the effective atomic number is conserved, while the MAP framework preserves the accuracy of Z_{med} on Gammex inserts.

The main drawback of the MAP framework is that, while it is robust to noise, it is not very flexible. The prior must ideally be adjusted with the type of materials scanned (human substitute inserts, human tissues, etc.), while more general methods based on spatial filtering do not require this adaptation. For instance, the presented MAP framework cannot be used for contrast-enhanced imaging, although adaptations are possible [157]. The MAP framework might also not be adapted if characterizing tissues with an unconventional composition that differs from those in the tabulated tissue data used to generate the prior. Furthermore, small anatomical features of odd properties might be smoothed out with this framework. Nonetheless, the MAP framework has the major advantage of using knowledge of human tissue properties, which for normal cases is assumed to be optimal.

Another limitation of the current framework is that it simplifies the fact that image noise is not constant in CT images [147], as it assigns a unique noise level Σ_u for all voxels of a given imaging protocol. The MAP framework is thus not used optimally, and additional benefits in terms of noise reduction might be obtained by providing a more accurate voxel-wise estimation of the noise. While this could be achieved by adapting existing methods to infer the distribution of CT noise variance in images [164, 165], an additional framework to optimize α for each voxel may also be required, as the optimal value depends on the noise level. Because this adaptation would increase the complexity of the MAP framework and that the benefits are unclear, this is left for future work.

4.5. CONCLUSION

This study incorporates the ρ_e and Z_{med} estimation methodology for DECT of Bourque *et al.* [70] into a MAP framework to produce robust estimates of physical parameters in the presence of noisy and biased DECT datasets. The key aspect of the MAP framework is to constrain the variation of physical parameters to the natural range of values expected for human tissues, which can be mathematically represented using a kernel density estimator. The theoretical study shows, when considering all tissues, small biases for ρ_e , Z_{med} and the SPR with both methods, while important noise reduction can be achieved. Theoretical results also show, considering soft tissues and bones separately, that the MAP framework reduces the bias in ρ_e and SPR compared to the least squares approach. The experimental validation on the Gammex phantom shows that quantitative accuracy can be conserved for all physical parameters while achieving noise reduction. Results obtained with clinical datasets suggest that the MAP method significantly improves the precision of quantitative DECT imaging. In the few examples shown and ROIs evaluated, the MAP method mostly provided mean values that are statistically different from the least squares approach. Overall, the noise reduction capabilities of a MAP framework may help DECT reach its full potential to provide robust proton stopping power estimates for proton therapy. By solving for proton stopping powers with DECT using a MAP approach, the drawback of high noise is limited. It must be noted that the MAP framework is general, flexible and can be used with any ρ_e and Z_{med} parametrization for DECT, as well as any other basis material decomposition approach, as long as the physical parameters used in the decomposition can be estimated for a reference database of human tissues. Future work include evaluating the impact of the MAP framework on radiotherapy plans, and the incorporation of various other sources of uncertainties, errors and biases in the covariance matrix of the reduced HU, such as beam hardening or variability due to the calibration procedure.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge financial support by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC RGPIN/04178-2015 and scholarship PGDS3-490047-2016).

Chapitre 5

LE POTENTIEL DE L'IMAGERIE SPECTRALE EN IMAGERIE AVEC AGENT DE CONTRASTE : INTRODUCTION À L'ARTICLE 2

5.1. MISE EN CONTEXTE ET OBJECTIFS

La section 2.3.3 a introduit une implémentation de la méthode ETD en présence d'agents de contraste pour l'imagerie virtuellement sans contraste par Lapointe et coll. [21]. L'utilité des méthodes VNC en DECT a été illustrée par la suite par Lalonde et coll. [114] pour la protonthérapie.

En 2015, Faby et coll. [113] ont publié une étude de simulation sur l'utilisation du CT à comptage de photons pour l'imagerie VNC. Cet article a répondu à une question assez simple : quel est le potentiel du CT à comptage de photons par rapport au DECT pour l'imagerie VNC et la quantification d'iode ? Les auteurs ont conclu que le SPCCT ne pouvait au mieux qu'égaliser la performance du DECT dans des conditions optimales, et que la dégradation de la performance du SPCCT était associée au niveau de bruit plus élevé de cette modalité, ainsi qu'au recouvrement spectral important entre les fenêtres d'énergie. La figure 5.1.1 illustre les performances relatives du DECT et du SPCCT pour l'estimation de la densité VNC et de la concentration d'iode.

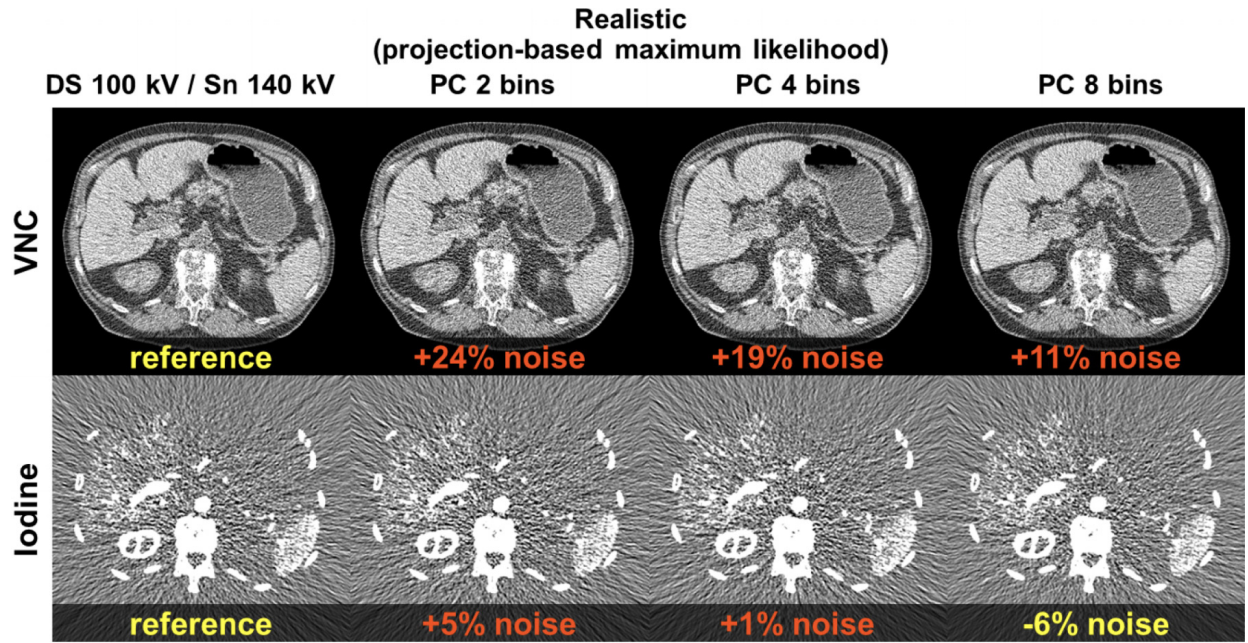


FIGURE 5.1.1. Performance simulée du DECT (colonne de gauche) et du CT à comptage de photons (colonnes restantes, pour 2, 4 et 8 fenêtres d'énergie) pour l'estimation de la densité VNC (ligne du haut) et de la concentration d'iode (ligne du bas). Figure extraite de l'étude de Faby et coll. [113].

Puisque le bruit des cartes de densité VNC et de concentration d'iode augmente généralement en SPCCT comparativement au DECT, l'étude conclut que le SPCCT n'apportera pas de bénéfices dans le contexte de l'imagerie VNC. Cet article très cité depuis 2015 a contribué à rediriger les efforts sur le SPCCT vers d'autres domaines plus prometteurs tels que l'imagerie des *K edge*, présenté à la section 2.3.3.

Dans leur travail, les auteurs ont utilisé une base de décomposition d'eau et d'iode, et ont utilisé une approche de maximum de vraisemblance pour extraire les paramètres physiques d'intérêt. Cette étude possède donc certaines limitations :

- Tel qu'illustré à la section 2.5.3, la dimensionnalité intrinsèque des tissus humains est de 4. En ce sens, il est possible qu'une base de matériaux n'utilisant que l'eau pour représenter les tissus humains ne permette pas de tirer avantage des 4 à 8 mesures fournies par le SPCCT.

- Comme présenté au chapitre 3, les méthodes de maximum de vraisemblance ont tendance à propager le bruit des données d’atténuation et limiter le potentiel de l’imagerie spectrale.

Ces deux considérations sont à la base de l’article présenté au chapitre 6. L’hypothèse derrière ce projet est qu’adapter la méthode ETD en présence d’agent de contraste avec un estimateur MAP permet de réévaluer les deux considérations ci-haut. Ces limites sont potentiellement responsables de la performance limitée du SPCCT dans l’étude de Faby et coll. [113]. Le potentiel du CT à comptage de photons pour l’imagerie VNC est donc réévalué dans l’article présenté au chapitre suivant, à l’aide d’une méthode ETD adaptée. Les objectifs de l’article sont :

1. Adapter l’approche ETD avec agent de contraste développée initialement par Lapointe et coll. [21] avec un estimateur maximum *a posteriori* similaire à celui présenté par Lalonde et coll. [19]. De plus, généraliser l’approche pour un nombre arbitraire d’agents de contraste afin d’être compatibles avec l’imagerie des *K edge*.
2. Ré-évaluer le potentiel du SPCCT par rapport au DECT pour l’imagerie VNC dans un contexte de simulation semblable à celui de Faby et coll. [113], et formuler de nouvelles conclusions sur le potentiel du SPCCT en imagerie avec agent de contraste.
3. Si des bénéfices sont obtenus, les quantifier dans le contexte de l’étude de simulation.

5.2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS ET IMPACT

L’étude a comparé la performance de la méthode ETD avec agent de contraste et un estimateur MAP pour retrouver la densité électronique VNC, le pouvoir d’arrêt des protons VNC, ainsi que la fraction d’agent de contraste (à base d’iode) à partir de mesures DECT et SPCCT. Les mesures ont été simulées sur un patient virtuel généré à partir d’un scan de la région pelvienne d’un patient. Sur le patient virtuel, il a été trouvé que

l'erreur RMS sur la densité électronique VNC est réduite en moyenne de 2.0% à 1.4% en passant du DECT au SPCCT à 4 énergies. Similairement, pour le pouvoir d'arrêt des protons VNC, l'erreur RMS moyenne est réduite de 2.7% à 1.4%. À titre comparatif, la figure 6.4.6 illustre que la performance de quantification des propriétés VNC des tissus du SPCCT avec agent de contraste est similaire à celle du DECT sans agent de contraste.

Enfin, en ce qui concerne l'estimation de la concentration d'iode, aucune modalité d'imagerie n'a pu être identifiée clairement comme supérieure en termes de précision et d'exactitude. L'interprétation proposée de ces résultats est relativement simple. En DECT, l'agent de contraste est décomposé à l'aide d'une fonction de base (l'agent de contraste lui-même) et le tissu sous-jacent est décomposé à l'aide d'une fonction de base également (un eigentissue). En SPCCT à 4 énergies, l'agent de contraste est toujours décomposé à l'aide d'une seule fonction de base, alors que le tissu sous-jacent est décomposé en trois fonctions de base (trois eigentissues), ce qui permet possiblement de mieux caractériser le tissu sous-jacent par rapport au DECT, et donc d'améliorer l'estimation des propriétés VNC. Des améliorations potentielles pourraient être obtenues avec une réponse spectrale du détecteur menant à une distorsion spectrale réduite, ce qui pourrait aider à mieux résoudre le *K edge* de l'iode.

Comme impact, cet article a principalement contribué à affirmer le potentiel du CT à comptage de photons en imagerie par agent de contraste pour la radiothérapie. Par exemple, l'étude a été citée afin d'illustrer le potentiel du CT à comptage de photons pour améliorer l'estimation du SPR en protonthérapie [107], et plus généralement pour améliorer la planification de traitement en radiothérapie et la caractérisation des matériaux [166]. Cette étude peut donc servir de justification afin de stimuler de nouvelles études sur le SPCCT pour l'imagerie avec agent de contraste dans le contexte de la radiothérapie.

Enfin, la méthodologie de caractérisation des tissus proposée dans cet article (qui inclut ETD, agents de contraste, et l'estimateur MAP) a été proposée dans le but de devenir une

méthode de référence pour l'imagerie spectrale avec agent de contraste. L'approche a été reprise dans son intégralité dans une étude DECT expérimentale [167], qui a mis l'emphase sur les capacités de débruitage de l'estimation MAP. Enfin, la méthodologie a été réutilisée afin d'évaluer le potentiel d'un SPCCT commercial à l'article du chapitre 8. Sans les bénéfices illustrés dans cet article au niveau de l'imagerie VNC, il aurait été difficile de justifier l'étude associée à l'article du chapitre 8.

Chapitre 6

THE POTENTIAL OF PHOTON-COUNTING CT FOR QUANTITATIVE CONTRAST-ENHANCED IMAGING IN RADIOTHERAPY

Cet article a été publié en avril 2019 dans la revue *Physics in Medicine and Biology* [157]. Ce projet a été retenu pour deux présentations orales à des conférences internationales (le 5th Workshop on Medical Applications of Spectroscopic X-ray detectors au CERN en 2019 et le congrès annuel de l'AAPM en 2018), et a été inclus partiellement dans deux présentations à titre de conférencier invité (Symposium interdisciplinaire sur la tomodensitométrie à faisceau conique au CRCHUM en 2019, et à l'University of Canterbury en Nouvelle-Zélande en 2019).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Mikaël Simard
 - Idée originale du projet
 - Développement du formalisme mathématique
 - Développement de la plateforme de calcul numérique sur MATLAB
 - Analyse des résultats
 - Rédaction de l'article
2. Andréanne Lapointe
 - Support scientifique

- Analyse des résultats
 - Révision de l'article
3. Arthur Lalonde
- Support scientifique
 - Analyse des résultats
 - Révision de l'article
4. Houda Bahig
- Contours initiaux du patient virtuel
 - Support scientifique sur l'anatomie du patient virtuel
 - Révision de l'article
5. Hugo Bouchard
- Direction du projet
 - Contribution au formalisme mathématique
 - Analyse des résultats
 - Révision de l'article

The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy

Mikaël Simard¹, Andréanne Lapointe², Arthur Lalonde¹, Houda Bahig^{2,3}, Hugo Bouchard^{1,2,3}

¹ *Département de physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry (D-428), 2900 boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4, Canada*

² *Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1560 rue Sherbrooke est, Montréal, Québec H2L 4M1, Canada*

³ *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 0A9, Canada*

Abstract

The aim of this study is to use a simulation environment to evaluate the potential of using photon-counting CT (PCCT) against dual-energy CT (DECT) in the context of quantitative contrast-enhanced CT for radiotherapy. An adaptation of Bayesian eigentissue decomposition by Lalonde *et al.* (2017 *Med. Phys.* **44** 5293-302) that incorporates the estimation of contrast agent fractions and virtual non-contrast (VNC) parameters is proposed, and its performance is validated against conventional maximum likelihood material decomposition methods for single and multiple contrast agents. PCCT and DECT are compared using two simulation frameworks : one including ideal CT numbers with image-based Gaussian noise

and another defined as a virtual patient with projection-based Poisson noise and beam hardening artifacts, with both scenarios considering spectral distortion for PCCT. The modalities are compared for their accuracy in estimating four key physical parameters : 1) the contrast agent fraction, as well as VNC parameters relevant to radiotherapy such as the 2) electron density, 3) proton stopping power and 4) photon linear attenuation coefficient. Considering both simulation frameworks, a reduction of root mean square errors with PCCT is noted for all physical parameters evaluated, with the exception of the error on the contrast agent fraction being about constant through modalities in the virtual patient. Notably, for the virtual patient, root mean square errors on VNC electron density and stopping power are respectively reduced from 2.0 to 1.4% and 2.7 to 1.4% when going from DECT to PCCT with 4 energy bins. The increase in accuracy is comparable to the differences between contrast-enhanced and non-contrast DECT. This study suggests that in a realistic simulation environment, the overall accuracy of radiotherapy-related parameters can be increased when using PCCT with 4 energy bins instead of DECT. This confirms the potential of PCCT to provide robust and quantitative tissue parameters for contrast-enhanced CT required in radiotherapy applications.

Keywords: Dual-energy computed tomography, photon-counting computed tomography, contrast-enhanced computed tomography, virtual non-contrast, iodine, radiotherapy

6.1. INTRODUCTION

In the context of radiation therapy, contrast-enhanced computed tomography (CT) can increase the contrast of highly vascularized tissues to improve the accuracy of target volumes [6]. As the presence of the signal-enhancing agent locally affects the electron density and other physical properties of the tissue, an additional non-contrast scan can be performed for radiotherapy treatment planning, resulting in increased patient dose.

Dual-energy CT (DECT) can be used to eliminate the non-contrast scan by producing virtual non-contrast (VNC) images. By definition, VNC images are meant to estimate images of the same geometry but in the absence of any contrast agent. Using scans at different energies, material decomposition methods can remove the contribution of the contrast agent from the contrast-enhanced scan, resulting in virtually generated non-contrast images on which dose calculation can be performed [14, 168, 21]. More precisely, DECT methods allow the estimation of VNC electron density maps, from which additional quantities relevant to radiotherapy, such as photon linear attenuation coefficient and proton stopping power, can be evaluated.

Beyond DECT, the energy-resolved information provided by photon-counting CT (PCCT) has the potential to provide increased tissue and contrast agent discrimination [169, 15], especially in the case of multiple contrast agent imaging [170, 121, 171, 172]. With recent developments towards clinical photon-counting CT [173, 55, 174, 175], the potential benefits of PCCT for contrast-enhanced imaging in radiotherapy should be evaluated. Previous studies reported that due to the increased noise produced by adding the spectral dimension and spectral overlap with current detector technologies, no advantage was observed for PCCT compared to DECT for VNC imaging in iodine-enhanced scans [113]. One solution to reach the potential of PCCT in VNC imaging is to establish tissue characterization methods that are suitable with multi-energy CT (MECT), i.e., with increased robustness to noise and spectral overlap.

A recently developed image-based tissue characterization method was proposed, the Bayesian eigentissue decomposition (Bayesian ETD, or BETD). This technique can provide robust tissue parameter estimates in the presence of noisy MECT data [19] and has also been shown to be robust to spectral overlap [176]. Bayesian ETD decomposes the attenuation coefficient in virtual tissues, named eigentissues, that are optimized for human tissue characterization. Eigentissue fractions are reconstructed with the maximum *a posteriori*

technique which constraints those fractions to lie within the expected values for human tissues. For its robustness, BETD is well-suited to evaluate the benefits of PCCT for VNC imaging. Using this methodology, the work presented herein aims at (1) proposing an adaptation of BETD for contrast-enhanced CT, (2) comparing its performance in estimating VNC parameters against established methods and (3) investigating the potential benefits of PCCT against DECT for VNC imaging in radiation therapy using Bayesian ETD. The methodology is entirely simulated in order to evaluate the quantitative accuracy of the methods with respect to a well-defined ground truth.

Specifically, for aim (2), the adapted method is compared to two image-based maximum likelihood approaches : a physical interactions decomposition [62] and three-material decomposition [135, 62]. The methods are compared for their accuracy in estimating four physical quantities : the contrast agent fraction, the VNC electron density, the VNC linear attenuation coefficient of 1.25 MeV photons and the VNC stopping power for 200 MeV protons. In this work, the latter three quantities are generally referred to as radiotherapy-related parameters. The comparison is performed using virtually-generated human-like CT numbers with Gaussian noise. For aim (3), to assess the potential of PCCT, we evaluate the gain in the accuracy of the same four physical quantities when going from DECT to PCCT with Bayesian ETD using A) the same virtually-generated CT numbers and B) a virtually-generated contrast-enhanced pelvis patient with projection-based noise and artifacts.

6.2. THEORY

6.2.1. CT data in the presence of contrast agents

We discuss the general case of tissue characterization from MECT data (more than one energy), which includes both DECT and PCCT. Let $\mu_{\text{med}}^{(n)}$ be the photon attenuation coefficient (in cm^{-1}) of an arbitrary medium averaged over the normalized fluence spectrum $\psi_n(E)$:

$$\mu_{\text{med}}^{(n)} = N_{e,\text{med}} \int_0^\infty \psi_n(E) \sigma_{e,\text{med}}(E) dE \equiv N_{e,\text{med}} \sigma_{e,\text{med}}^{(n)}, \quad (6.1)$$

where $N_{e,\text{med}}$ is the electron density of the medium (in cm^{-3}) and $\sigma_{e,\text{med}}(E)$ is the energy-dependent electronic photon cross section (in cm^2). The superscript (n) denotes the energy dependance such that the quantity is averaged over the corresponding spectrum $\psi_n(E)$. For radiotherapy purposes, the Hounsfield Unit (HU) is used to characterize media :

$$\text{HU}^{(n)} = 1000 \times \left(\frac{\mu_{\text{med}}^{(n)}}{\mu_{\text{w}}^{(n)}} - 1 \right). \quad (6.2)$$

In this work, the reduced HU, noted $u^{(n)}$, is used. It is defined as a function of the electron density relative to water ρ_e and spectrum-averaged electronic cross section of the medium relative to that of water $f_{\text{med}}^{(n)}$:

$$u^{(n)} = \frac{\text{HU}^{(n)} + 1000}{1000} = \frac{N_{e,\text{med}}}{N_{e,\text{w}}} \frac{\sigma_{e,\text{med}}^{(n)}}{\sigma_{e,\text{w}}^{(n)}} = \rho_e f_{\text{med}}^{(n)}. \quad (6.3)$$

In the presence of C contrast agents, $u^{(n)}$ is represented as contributions from the underlying tissue of relative cross section $f_{\text{tissue}}^{(n)}$ and the contrast agents with relative cross sections $f_c^{(n)}$:

$$u^{(n)} = \rho_e \left(\left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c \right) f_{\text{tissue}}^{(n)} + \sum_{c=1}^C \lambda_c f_c^{(n)} \right). \quad (6.4)$$

Here, λ_c denotes the electron fraction of a contrast agent in the contrast-enhanced medium. For typical MECT material decomposition approaches, the contrast agent fractions and electron density can be extracted using an appropriate decomposition basis, *i.e.* an accurate parametrization of $f_{\text{tissue}}^{(n)}$.

The electron density of the contrast-enhanced tissue ρ_e can be represented as contributions from the underlying tissue with electron density $\rho_{e,\text{tissue}}$ and the contrast agents with electron density $\rho_{e,c}$. For VNC imaging, the VNC electron density $\rho_{e,\text{VNC}}$ is the estimator of the electron density of the underlying tissue (*i.e.*, mathematically noted $\hat{\rho}_{e,\text{tissue}}$), which excludes the contribution of the contrast agent and is suitable for treatment planning :

$$\rho_{e,\text{VNC}} \equiv \hat{\rho}_{e,\text{tissue}} \approx \rho_{e,\text{tissue}}. \quad (6.5)$$

The general methodology to evaluate $\rho_{e,\text{VNC}}$ is introduced in section 6.2.2.

6.2.2. The conservation of volume constraint

To extract $\rho_{e,\text{VNC}}$ from contrast-enhanced MECT data, a constraint on the extracted physical parameters is used such that a specific set of ρ_e and λ_c unambiguously define a unique $\rho_{e,\text{VNC}}$. The conservation of volume (CoV) constraint supposes that the sum of the partial volume of each constituent in a given voxel (underlying tissue and contrast agents) is equal to the total volume of the voxel. In terms of electron density [21], and using the approximation of equation 6.5, the CoV is expressed as

$$\frac{1}{\rho_e} \approx \frac{1 - \left(\sum_{c=1}^C \lambda_c\right)}{\rho_{e,\text{VNC}}} + \sum_{c=1}^C \frac{\lambda_c}{\rho_{e,c}}. \quad (6.6)$$

Equation 6.6 allows the evaluation of the VNC electron density from ρ_e and λ_c , which can be inferred using contrast-enhanced MECT data and equation 6.4 with an appropriate model for $f_{\text{tissue}}^{(n)}$.

6.2.3. Least squares solution for MECT data

The accuracy of the estimated parameters is dependent upon the parametrization of $f_{\text{tissue}}^{(n)}$ used in equation 6.4. The relative cross section $f_{\text{tissue}}^{(n)}$ can be approximated as a K materials decomposition:

$$f_{\text{tissue}}^{(n)} = \sum_{k=1}^K a_k f_k^{(n)}, \quad (6.7)$$

where $f_k^{(n)}$ and a_k are respectively the relative electron cross section and fraction of material k in the mixture. Thus, equation 6.4 is re-expressed as

$$u^{(n)} = \rho_e \left(\left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c\right) \sum_{k=1}^K a_k f_k^{(n)} + \sum_{c=1}^C \lambda_c f_c^{(n)} \right), \quad (6.8)$$

or, more compactly, as

$$u^{(n)} = \sum_{k=1}^K \chi_k f_k^{(n)} + \sum_{c=1}^C \chi_c f_c^{(n)}, \quad (6.9)$$

with

$$\begin{aligned}\chi_k &= \rho_e \left(1 - \sum_c \lambda_c \right) a_k \\ \chi_c &= \rho_e \lambda_c.\end{aligned}\tag{6.10}$$

Here, χ_k and χ_c represent partial electron densities of material k and contrast agent c in the contrast-enhanced mixture, respectively. For MECT data $\mathbf{u} = (u^{(1)} \dots u^{(N)})^T$ obtained for N energies, equation 6.9 can be written as a linear system of equations. Noting the vector of joint partial electron densities as the concatenation of tissue and contrast agent partial electron densities $\boldsymbol{\chi} = (\chi_{k=1} \dots \chi_{k=K} \chi_{c=1} \dots \chi_{c=C})^T$, with elements χ_j , $j \in [1, K + C]$, we write for each voxel (or medium)

$$\mathbf{u} = \mathbf{F}\boldsymbol{\chi},\tag{6.11}$$

where \mathbf{F} is the joint matrix of relative electronic cross sections:

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} f_{k=1}^{(1)} & \dots & f_{k=K}^{(1)} & f_{c=1}^{(1)} & \dots & f_{c=C}^{(1)} \\ & \ddots & & & \ddots & \\ f_{k=1}^{(N)} & \dots & f_{k=K}^{(N)} & f_{c=1}^{(N)} & \dots & f_{c=C}^{(N)} \end{pmatrix}.\tag{6.12}$$

The least squares solution for the partial electron densities is

$$\boldsymbol{\chi} = (\mathbf{F}^T \mathbf{F})^{-1} \mathbf{F}^T \mathbf{u}.\tag{6.13}$$

The next subsections introduce the different parametrizations for $f_{\text{tissue}}^{(n)}$ (expressions for $f_k^{(n)}$ and a_k in equation 6.7) that are compared in this work. For MECT, partial electron densities $\boldsymbol{\chi}$ are obtained as the least squares solution from the data \mathbf{u} . Then, equations 6.6 and 6.10 are used to extract ρ_e , λ_c , $\rho_{e,\text{VNC}}$ and other parameters of interest.

6.2.3.1. Three material decomposition

Lehmann *et al.* [135] introduced the general two-material decomposition for dual-energy CT, where u is expressed as the contribution of two chosen materials A and B (such as a soft tissue and a bone) :

$$f_{\text{tissue}}^{(n)} = \frac{1}{\rho_{e,\text{tissue}}} \left(x_A f_A^{(n)} + x_B f_B^{(n)} \right), \quad (6.14)$$

with $x_{A,B}$ and $f_{A,B}^{(n)}$ respectively defining the partial electron density and relative electronic cross section (averaged over the spectrum) of material A,B in the mixture, with $x_A + x_B = \rho_{e,\text{tissue}}$. In the presence of $C = 1$ contrast agent, this model appears as a three-material decomposition. Combining the least squares solution for the χ_j with the CoV and the definition of the partial electron densities gives a system of $4 + C$ equations and unknowns to be solved for x_A , x_B , λ_c , ρ_e and $\rho_{e,\text{VNC}}$:

$$\begin{cases} \chi_1 & = \rho_e \left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c \right) \frac{x_A}{\rho_{e,\text{VNC}}} \\ \chi_2 & = \rho_e \left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c \right) \frac{x_B}{\rho_{e,\text{VNC}}} \\ \chi_c & = \rho_e \lambda_c \\ \rho_{e,\text{VNC}} & = x_A + x_B \\ \rho_e & = \left(\frac{1 - (\sum_{c=1}^C \lambda_c)}{\rho_{e,\text{VNC}}} + \sum_{c=1}^C \frac{\lambda_c}{\rho_{e,c}} \right)^{-1}. \end{cases} \quad (6.15)$$

Denoting the mass fractional weight of elements composing each material A and B as $w_{m,A,B}$, where m denotes a specific element (H, C, N, O, Ca, ...), the VNC mass fractional weights of a given mixture, $w_{m,\text{VNC}}$, which are required to estimate radiotherapy-related quantities, can be calculated directly as the sum of the elemental fractions of the basis materials weighted by their electronic fractions, similar to the approach of Han *et al.* [130]:

$$w_{m,\text{VNC}} = \left(\frac{x_A}{\rho_{e,\text{VNC}}} \right) w_{m,A} + \left(\frac{x_B}{\rho_{e,\text{VNC}}} \right) w_{m,B}. \quad (6.16)$$

6.2.3.2. Decomposition using physical interactions

The attenuation coefficient of a medium averaged over the spectrum $\psi_n(E)$ can be parametrized with terms modelling the contribution of the photoelectric effect and Compton scattering [18]:

$$f_{\text{tissue}}^{(n)} = \alpha Z^\ell f_{ph}^{(n)} + \beta f_{Co}^{(n)}, \quad (6.17)$$

where α, β and ℓ are constants that can be optimized for a specific material database, and Z is the effective atomic number of the medium. The functions $f_{ph}^{(n)}$ and $f_{Co}^{(n)}$ are the relative electronic cross sections of the photoelectric and Compton effect, respectively, averaged over the spectrum $\psi_n(E)$, with the energy-dependent functions given as

$$f_{ph}(E) = \frac{E^m}{\sigma_{e,w}(E)}, \quad f_{Co}(E) = \frac{f_{KN}(E)}{\sigma_{e,w}(E)}, \quad (6.18)$$

with $m \approx 3$ and where $f_{KN}(E)$ is the energy dependent Klein-Nishina electronic cross section. Combining the CoV and least squares solution for χ_j , a system of $3 + C$ equations and unknowns is obtained, and must be solved for Z , λ_c , ρ_e and $\rho_{e,VNC}$:

$$\begin{cases} \chi_1 &= \rho_e \left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c\right) \alpha Z^\ell \\ \chi_2 &= \rho_e \left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c\right) \beta \\ \chi_c &= \rho_e \lambda_c \\ \rho_e &= \left(\frac{1 - (\sum_{c=1}^C \lambda_c)}{\rho_{e,VNC}} + \sum_{c=1}^C \frac{\lambda_c}{\rho_{e,c}} \right)^{-1}. \end{cases} \quad (6.19)$$

The VNC mass fractional weights $w_{m,VNC}$ are obtained using the parametric approach of Hünemohr *et al.* [71], who developed a model to relate the mass fractional weights of H, C, N, O, Ca, P from $\rho_{e,VNC}$ and Z extracted from the set of equations 6.19.

6.2.3.3. Eigentissue decomposition

Including trace elements, human tissues can be characterized with $M = 13$ elements [63], which makes tissue characterization with MECT an underdetermined problem, since the

number of measurements (energies) acquired is less than the number of unknowns. As the elemental composition of human tissues is often redundant across tissues and there are correlations between elements within a single tissue [73], the elemental basis is not optimal for tissue characterization. A similar amount of information on human tissues can be extracted by expressing tissues with an orthogonal basis and a reduced set of variables. To be mapped back to elemental composition, this new basis should be obtained through a base transformation of the elemental composition. To perform this transformation, Lalonde & Bouchard [16] applied principal component analysis (PCA) on a reference dataset of human tissues of known elemental composition [63]. This allows reducing the dimensionality of the problem by extracting new materials, eigentissues, composed of elements in such a way that most variability in human tissues is contained in the first few eigentissues.

Eigentissue decomposition (ETD) is a material decomposition technique using the virtual materials named eigentissues as the decomposition basis. Assuming that human tissues are accurately represented by the database on which PCA is performed, ETD provides by definition an optimal decomposition basis compared to any conventional material decomposition with respect to estimating elemental fractions.

Similarly to the notation of equation 6.14 for the more conventional material decomposition methods, partial electron densities of eigentissues are used to express $f_{\text{tissue}}^{(n)}$. The partial electron density of the k^{th} eigentissue is noted y_k . For MECT data with N measurements, the first N eigentissues are used while the remaining $M - N$, which are associated to the least variations in the original elemental basis, are assumed constant for all tissues and are set equal to the mean averaged over all database tissues. This term is called the residual eigentissue and is expressed with the index $k = 0$, resulting in the following expression for $f_{\text{tissue}}^{(n)}$:

$$f_{\text{tissue}}^{(n)} = \frac{1}{\rho_{e,\text{tissue}}} \sum_{k=0}^K y_k f_k^{\text{ET},(n)}, \quad (6.20)$$

where $f_k^{\text{ET},(n)}$ is the relative electronic cross section to water of the k^{th} eigentissue averaged over the n^{th} spectrum. With the partial electron density formalism, the electron density of the underlying tissue is obtained as the sum of all partial electron densities: $\rho_{e,\text{tissue}} = \sum_{k=0}^K y_k$.

The reduced HU for ETD is

$$u^{(n)} \approx \rho_e \left[\sum_{c=1}^C \lambda_c f_c^{(n)} + \frac{1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c}{\rho_{e,\text{VNC}}} \left(\sum_{k=0}^{N-C} y_k f_k^{\text{ET},(n)} \right) \right]. \quad (6.21)$$

The $K = N - C$ eigentissue fractions y_1, \dots, y_K and the C contrast agent fractions $\lambda_1, \dots, \lambda_C$ as well as $\rho_{e,\text{VNC}}$ can be obtained with the maximum likelihood approach by solving the linear system consisting of equation 6.6 as well as N equations 6.21 (for $n \in [1, N]$). However, in this work, we propose a maximum *a posteriori* method to solve for all parameters, as detailed in section 6.2.4.

To extract each $w_{m,\text{VNC}}$, one uses the transformation matrix \mathbf{P} obtained from PCA which links eigentissue partial electron densities y_k to the elemental basis w_m , as detailed by Lalonde & Bouchard [16].

6.2.4. Maximum a posteriori solution for MECT data

In multi-energy CT, especially for PCCT, the increased number of energy windows leads to higher noise per measurement, which reduces the performance of least squares methods. To reduce the negative impact of increased noise, Lalonde *et al.* [19] have proposed a regularized version of ETD which constrains partial electron densities $\tilde{\mathbf{y}} = (y_1 \dots y_K)^{\text{T}}$ using a prior distribution of $\tilde{\mathbf{y}}$ for human tissues. This section presents an adaptation of this approach to simultaneously estimate the K partial electron densities $\tilde{\mathbf{y}}$ and C contrast agent fractions $\tilde{\boldsymbol{\lambda}} = (\lambda_1 \dots \lambda_C)^{\text{T}}$.

Bayes' theorem states that the probability for the physical parameters of interest in one voxel to be $\tilde{\mathbf{y}}$ and $\tilde{\boldsymbol{\lambda}}$ given the measured data \mathbf{u} is

$$P(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}} | \mathbf{u}) = \frac{P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})P(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})}{P(\mathbf{u})}, \quad (6.22)$$

where $P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})$ is the conditional probability of observing the measurement given the set of parameters, i.e., referred to as the likelihood of \mathbf{u} given parameters $\tilde{\mathbf{y}}$ and $\tilde{\boldsymbol{\lambda}}$, and $P(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})$ is the probability of observation of the parameters, i.e., referred to as the prior distribution of such parameters, and $P(\mathbf{u})$ is the probability to observe \mathbf{u} . The multivariate prior distribution can be written as follows:

$$P(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}) = P(\tilde{\boldsymbol{\lambda}} | \tilde{\mathbf{y}})P(\tilde{\mathbf{y}}). \quad (6.23)$$

The maximum *a posteriori* (MAP) estimators of $\tilde{\mathbf{y}}$ and $\tilde{\boldsymbol{\lambda}}$, compactly noted $[\hat{\mathbf{y}}, \hat{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}}$, are the quantities maximizing the probability given by equation 6.22. Since $P(\mathbf{u})$ is independent of $\tilde{\mathbf{y}}$ and $\tilde{\boldsymbol{\lambda}}$, the MAP estimate is expressed as

$$[\hat{\mathbf{y}}, \hat{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}} = \arg \max_{[\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}]} [P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})P(\tilde{\boldsymbol{\lambda}} | \tilde{\mathbf{y}})P(\tilde{\mathbf{y}})] \equiv \mathcal{P}^{-1} \{P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})P(\tilde{\boldsymbol{\lambda}} | \tilde{\mathbf{y}})P(\tilde{\mathbf{y}})\}. \quad (6.24)$$

Here the operator \mathcal{P} is defined to return the maximum value of the probability product, and its inverse returns the argument $[\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}]$ maximizing the probability product. In practice, the prior $P(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})$ is dependent upon the class of human tissue (soft tissue or bone) at a given voxel. The solution can be written as class-dependant, with class $p \in \{\text{ST}, \text{B}\}$ representing soft tissues (ST) or bones (B):

$$[\hat{\mathbf{y}}, \hat{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}, p} = \mathcal{P}^{-1} \{P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})_p P(\tilde{\boldsymbol{\lambda}} | \tilde{\mathbf{y}})_p P(\tilde{\mathbf{y}})_p\}. \quad (6.25)$$

where $P(\mathbf{u} | \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})_p$ is the posterior probability calculated assuming a voxel belongs to class p being either soft tissue or bone. The MAP estimator is chosen as the one providing the highest posterior probability over all classes:

$$[\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}} = \arg \max_{[\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}]} \left[\mathcal{P} \left\{ [\hat{\mathbf{y}}, \hat{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}, \text{ST}} \right\}, \mathcal{P} \left\{ [\hat{\mathbf{y}}, \hat{\boldsymbol{\lambda}}]_{\text{MAP}, \text{B}} \right\} \right], \quad (6.26)$$

The likelihood and class-dependent priors are defined below. The likelihood is a multivariate Gaussian :

$$P(\mathbf{u} \mid \tilde{\mathbf{y}}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^N |\boldsymbol{\Sigma}_u|}} \exp\left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}) - \mathbf{u})^T \boldsymbol{\Sigma}_u^{-1} (\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}) - \mathbf{u})\right), \quad (6.27)$$

$$P(\mathbf{u} \mid \tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^N |\boldsymbol{\Sigma}_u|}} \exp\left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}) - \mathbf{u})^T \boldsymbol{\Sigma}_u^{-1} (\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}}) - \mathbf{u})\right), \quad (6.28)$$

with $\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}, \tilde{\boldsymbol{\lambda}})$ the estimator of the measurements \mathbf{u} obtained with equation 6.21. $\boldsymbol{\Sigma}_u$ is the covariance matrix of the measurements \mathbf{u} . The diagonal elements are $\sigma_{u,n}^2$, corresponding to the square of the estimated noise level of the measured $u^{(n)}$.

The prior probability on $\tilde{\mathbf{y}}$ is formulated as a Kernel density estimator (KDE) with a multivariate Gaussian kernel. Centroids are located at the partial electron densities of each tissue from the reference database, each noted $\mathbf{y}^{(i)}$. In practice, two distinct sets of eigentissues, noted $\{\mathbf{y}_{\text{ST}}^{(i)}\}$ and $\{\mathbf{y}_{\text{B}}^{(i)}\}$, are obtained either using only soft tissues or bones from the database, as the elemental composition of the two classes largely differ. $P(\tilde{\mathbf{y}})$ is thus a class-dependent prior:

$$P(\tilde{\mathbf{y}})_p = \frac{1}{\mathcal{I}} \sum_{i=1}^{\mathcal{I}} \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^K |\mathbf{H}_p|}} \exp\left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{y}} - \mathbf{y}_p^{(i)})^T \mathbf{H}_p^{-1} (\tilde{\mathbf{y}} - \mathbf{y}_p^{(i)})\right), \quad (6.29)$$

with $p \in \{\text{ST}, \text{B}\}$. This prior assumes that, in a voxel, $\tilde{\mathbf{y}}$ lies within the proximity of one of the \mathcal{I} tissues of the database, and the Gaussian kernel accounts for possible variations in elemental composition and density. The bandwidth of the Kernel, \mathbf{H}_p , is defined as a diagonal matrix, as the eigentissues are by definition uncorrelated within reference tissue:

$$\mathbf{H}_p = \alpha \boldsymbol{\Sigma}_y = \alpha \begin{pmatrix} \sigma_{y_1}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \sigma_{y_K}^2 \end{pmatrix} \quad (6.30)$$

where Σ_y is the covariance matrix of the eigentissue fractions for the reference tissues. Each σ_{y_k} is the standard deviation of the eigentissue fractions in dimension k , and α is a regularization parameter that balances the likelihood and prior terms. It is worth noting that α should be small enough to constraint eigentissue fractions y_k to lie near those of reference tissues, in this way reducing noise, but should also be sufficiently large to avoid biased results.

Contrast agent fractions are constrained to the interval $[0, \lambda_m]$ for soft tissues, and fixed to 0 for bones, where λ is hypothesized to be zero, as contrast agents are expected to flow in the vascular system only. This is formulated, in the prior, as

$$P(\tilde{\lambda}|\tilde{y})_{ST} = \begin{cases} \lambda_m^{-1} & \text{for } 0 \leq \tilde{\lambda} \leq \lambda_m \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (6.31)$$

$$P(\tilde{\lambda}|\tilde{y})_B = \begin{cases} 1 & \text{for } \tilde{\lambda} = 0 \\ 0 & \text{otherwise.} \end{cases} \quad (6.32)$$

The presented approach, Bayesian ETD, summarizes to the following : each voxel is decomposed using 1) $K - C$ soft eigentissues and C contrast agents, as well as 2) K bone eigentissues and zero contrast agent fractions. Then, tissue class and physical parameters are assigned following the most likely class - soft tissue with potential contrast agents or bone. The MAP estimators of y_k and λ_c are obtained using a numerical solver for equation 6.25 and other physical parameters of interest ($\rho_{e,VNC}$ and $w_{m,VNC}$) are calculated as described in section 10.2.1.

6.3. METHODS

6.3.1. Simulation framework I : ideal CT numbers

6.3.1.1. Average linear attenuation coefficients

Reduced HU are evaluated as $u^{(n)} = \mu_{med}^{(n)} / \mu_w^{(n)}$, with the attenuation coefficients calculated for a medium of relative mass density ρ_{med} and elemental composition w_m as

$$\mu_{\text{med}}^{(n)} = \int_0^\infty \psi_n(E) \left[\rho_{\text{med}} \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu_m(E)}{\rho} \right) \right] dE, \quad (6.33)$$

where $\mu_m(E)/\rho$ is the mass attenuation coefficient of the element of atomic number Z_m in the medium, which is obtained from the XCOM database [158].

6.3.1.2. Contrast agents

The contrast agents considered are based on the characteristics of Omnipaque-240 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) and ProHance (Bracco Diagnostics, Princeton, NJ). Omnipaque-240 is an aqueous iodine-based contrast agent with 240 mg/ml of iodine chemically bound in the molecule iohexol, with a mass density of 1.2760 g/cm³ and an electron density relative to water of 1.2035. The gadolinium-based contrast agent is based on the characteristic of the ProHance contrast agent with the gadolinium chemically bound to the molecule gadoteridol of concentration of 279.3 mg/mL, a mass density of 1.1380 g/cm³ and electron density relative to water of 1.1105. Contrast agent fractions λ_c of iodine-based and gadolinium-based contrast agents are often referred to as λ_I and λ_{Gd} in the text.

6.3.1.3. Generating a population of CT numbers for human tissues

This subsection presents the steps to generate a statistical population of \mathbf{u} based on human tissues to evaluate the tissue characterization performance of the methods. A population of 3000 sets of each of the 70 reference tissue from White and Woodard's database [63, 127] is created, for a total of 210000 virtual pixels. To incorporate the variability on mass density and elemental composition found in human tissues, the mass density and composition of each virtual pixel is resampled according to the scheme of Yang *et al.* [129].

In each contrasted voxel, the mass density and elemental compositions are further updated after introducing a given mass fraction of contrast agent, either Omnipaque-240 (iodine), ProHance (gadolinium), or both, for each virtual pixel. The elemental composition is updated by performing a sum of the electron fractions of each element in the components

(underlying tissue and contrast agents) weighted by the respective electron fraction of the component in the medium. The density of the mixture is obtained with the CoV constraint, as would behave a liquid mixed with the contrast agent. In the virtual patient, the contrast agent fraction is always set to zero for bones.

The spectral information is based on the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT and was kindly provided by the manufacturer (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). Each overall spectrum $\psi_n(E)$ includes contributions from the source and detector response. For DECT, a 80 kVp and 140 kVp with Sn filtration couple was used, and an ideal detector response $D(E) = E$ is assumed. For PCCT, the number of photons and their energies can be incorrectly registered using current detector technologies. This is included in this work by considering overlapping energy bins [177]. Effective spectra for PCCT are obtained by considering the realistic detector response model of Schlomka *et al.* [62] with a 140 kVp spectrum divided into three to five bins. In this approach, a parametric model of the detector spectral response for a CdTe detector is created based on experimental measurements. The model includes charge sharing effects, but neglects pulse pileup, as the data is acquired at low flux.

The energy bin thresholds are set to obtain similar noise levels per bin in the patient geometry described in section 6.3.2. For each modality, one selects a specific combination of energy thresholds in the range [25,110] keV with 1 keV intervals and calculates the photon fluence detected for each bin after propagating photons through a geometry that approximates the amount of beam hardening in the patient. The geometry considered is 30 cm of water with two 5 cm wide regions containing a solution of Omnipaque-240 ($\lambda_c = 0.02$), centered at 12.5 and 17.5 cm. The experiment is repeated for all permutations of thresholds in the defined range and the final thresholds are chosen to minimize differences in the number of detected photons per bin. The resulting thresholds from 3 to 5 bins respectively are [48, 78], [40, 63, 87], and [35, 55, 72, 94] keV. The obtained spectra for DECT and PCCT are presented in

figure 6.3.1. The spectra are directly used as $\psi_n(E)$ in equation 6.33 to generate CT data for all modalities.

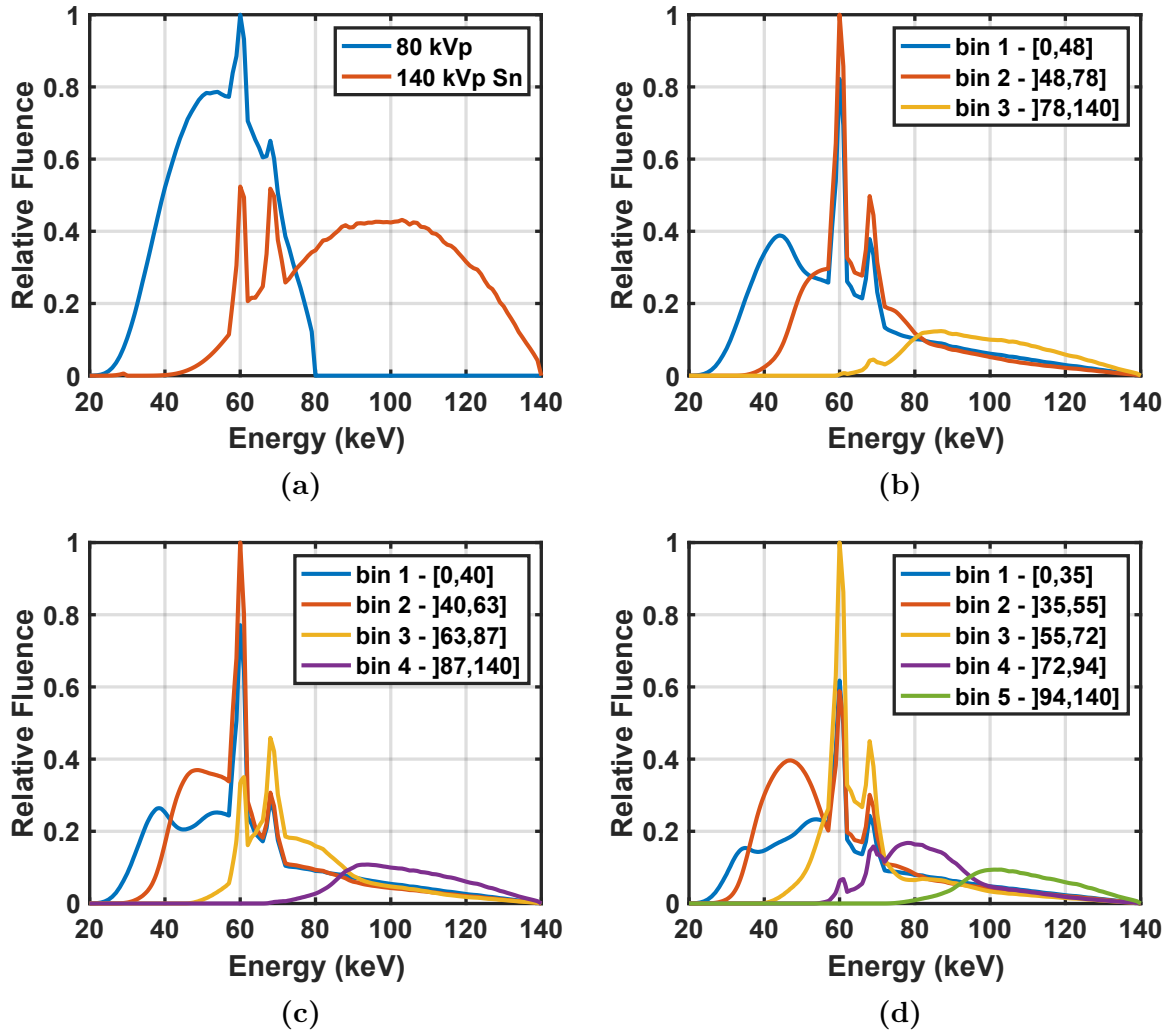


Figure 6.3.1. Overall spectra $\psi_n(E)$ for (a) DECT, and (b-d) PCCT with 3 to 5 energy bins.

Finally, zero-mean Gaussian noise is added on the generated \mathbf{u} with the standard deviation for each energy bin of each modality set to the values defined in table 6.3.1. Briefly, the noise corresponds to the case where the total dose given by each MECT modality is equivalent to the dose of a single-energy 120 kVp scan that produces a noise of 14 HU, while respecting the relative fluence of each energy bin.

6.3.1.4. *Simulation parameters*

With ideal CT numbers, three sets of experiments are performed. Experiments #1 and #2 evaluate the performance of BETD against existing methods respectively for the scenarios of single and multiple contrast agent imaging, and experiment #3 is performed to establish the potential benefits of PCCT against DECT for single contrast agent imaging. For experiments #1 and #2, MECT data is generated using four energy bins. For experiment #1, the iodine-based contrast agent, Omnipaque-240, is added to each soft tissue voxel, each time with an electronic fraction λ drawn from a normal distribution of mean 0.02 and standard deviation 0.005. Experiment #2 is a repetition of #1, but with the gadolinium-based contrast agent (ProHance) also added randomly to each pixel, and drawn from a normal distribution with mean 0.02 and standard deviation 0.005. Experiment #3 generates virtual CT numbers for DECT and PCCT from 3 to 5 energy bins and is performed in the context of single contrast agent imaging, with Omnipaque-240 electronic fractions λ drawn from a distribution of mean 0.02 with standard deviation 0.01.

6.3.2. **Simulation framework II : virtual patient**

To generate a ground truth virtual patient with iodine content, 10 slices of a contrast-enhanced DECT scan (80/140kVp Sn) of the pelvis region from a patient is segmented by an expert on the 80 kVp dataset into a total of 16 structures using ECLIPSE (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). The structures are assigned to reference tissues of known density ρ_{med} and elemental composition from White and Woodard's database [63]. Air regions in the digestive tract are segmented, assigned to small intestine and the HU are replaced using an inward interpolation algorithm (`regionfill` in MATLAB). An example slice of the resulting segmented volume along with the list of structures is presented in figure 6.3.2. The cropped patient geometry is $230 \times 392 \times 10$ voxels.

Maps of ρ_{med} are further updated for each segmented structure. Following the density variation scheme of Yang *et al.* [129], the standard deviation on the density ρ_{ref} of a given

tissue is $\approx 1.7\% \times \rho_{\text{ref}}$. Thus, the distribution of ρ_{med} in the segmented structure of the patient is rescaled such that its standard deviation matches $1.7\% \times \rho_{\text{ref}}$, and the distribution is shifted to a mean of ρ_{ref} . This creates realistic density maps in terms of variability, while preserving the spatial features of the patient. At this point, ρ_{med} and elemental fractions are scored as non-contrast quantities.

To produce ground truth Omnipaque fraction (λ_{I}) maps, the Bayesian ETD method is used on the DECT data, with the calibration method of Lapointe *et al.* [21] to estimate the matrix \mathbf{F} (equation 6.12) for eigentissue decomposition. The iodine fraction is set to zero in the following segmented structures, whose names defined using the nomenclature of tissues in the reference database : Air, RedMarrow, Ribs10th, VertColWhole, Skin2, Adiposetissue3, Muscleskeletal2, and Cartilage. To create contrast-enhanced data, elemental fractions in iodine-enhanced voxels are re-calculated as described in section 6.3.1.3, and the density is updated following the CoV constraint. An example of iodine map overlaid on the contrast-enhanced density map is shown in figure 6.3.2.

To calculate CT data \mathbf{u} from density and elemental fraction maps, the projection-based method detailed in section B of earlier work [176] is used. Noisy polyenergetic sinograms are generated as a sum of monoenergetic projections at 1 keV intervals and Poisson noise, using the spectra of figure 6.3.1 as photon sources for each modality. Projections are performed on a a higher resolution version of the patient ($460 \times 784 \times 10$), with the strip-integral system model with the MIRT toolbox [178] using 720 projections and 1110 detector pixels. For reconstruction, the sinogram is downsampled to reconstruct the final patient size using a filtered backprojection algorithm, which accurately models beam hardening artifacts through the patient geometry.

A simple beam hardening correction method proposed by Kijewski and Bjärngard [179] is implemented. Before reconstruction, projection data of each energy bin is corrected using

a look-up table that linearizes projection data as a function of water thickness. The total number of photons N_p is first chosen such that a noise of 14 HU is obtained in a 3 cm central circular ROI of a 30 cm water phantom using a 120 kVp spectrum. Then, for each modality, N_p is slightly adjusted such that the energy deposited in the medium E_{med}

$$E_{\text{med}} = \sum_{n=1}^N \sum_{\theta=\theta_{\min}}^{\theta_{\max}} \sum_{\xi=\xi_{\min}}^{\xi_{\max}} N_p \int_0^{\infty} E \psi_n(E) \left(1 - e^{-\int_{\ell(\theta,\xi)} \mu(\mathbf{r},E) d\ell}\right) dE, \quad (6.34)$$

is constant [113]. Here, n is the energy index, $\ell(\theta,\xi)$ denotes the path of a ray projected at angle θ towards a detector at position ξ , and $\mu(\mathbf{r},E)$ is the spatial distribution of the energy-dependent linear attenuation coefficients in the phantom. The resulting noise per bin of each modality, defined as the standard deviation of the HU in the 3 cm central circular ROI of the 30 cm water phantom, is given in table 6.3.1.

Table 6.3.1. Estimated noise for each MECT modality.

| Modality | σ_{HU} |
|-------------------|------------------------------|
| DECT 80/140Sn kVp | 17.3, 13.2 |
| PCCT - 3 bins | 17.2, 17.7, 16.9 |
| PCCT - 4 bins | 20.2, 20.8, 20.1, 19.0 |
| PCCT - 5 bins | 21.4, 19.4, 18.7, 21.4, 24.4 |

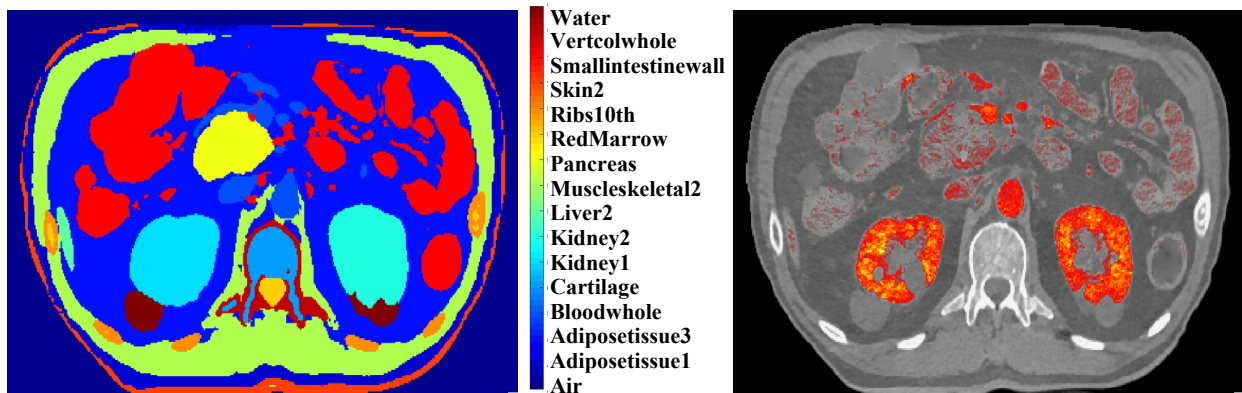


Figure 6.3.2. Virtual patient geometry: tissue segmentation and assignation (left) and iodine map overlaid on the density map (right), with the image window width respectively set to 0.5-1.5 and 0-0.06.

6.3.3. Tissue characterization methods settings

6.3.3.1. Optimization methods

All methods used to perform tissue characterization are implemented in MATLAB (MathWorks, Natick, MA). For three material decomposition, the decomposition basis is skeletal muscle and cortical bone issued from the same database used to generate simulated CT numbers. For BETD, the nonlinear solver `fminsearch` is used. For all modalities, the regularization parameter α is set to 0.04, which is a compromise between the variance and bias on fitted parameters. This value differs from the original method [19], which used $\alpha = 0.4$, as stronger regularization (*i.e.*, smaller α) is required due to the presence of the contrast agent fractions, which are not constrained by the kernel density estimator. The maximum allowed contrast agent fraction λ_m , defined in equation 6.31, is set to 0.1. For BETD, the covariance matrix Σ_u , established in equation 6.28, is calculated from a 3 cm central circular ROI of the 30 cm water phantom introduced at the end of section 6.3.2.

6.3.3.2. Calibration

The matrix \mathbf{F} , introduced in equation 6.11, requires knowledge of $\psi_n(E)$. For all presented results issued from the first simulation framework (ideal CT numbers), the theoretical value of \mathbf{F} is calculated. In the second framework (virtual patient), it is assumed that in a realistic framework, $\psi_n(E)$ is unknown and \mathbf{F} must be calibrated. This is performed for all contrast-enhanced modalities using the stoichiometric calibration of Lapointe *et al.* [21]. In the present study, the method is slightly modified from the original approach by removing the ProHance plug and additional water-iodine mixtures, as well as using equal weights for all calibration plugs. The required data (Gammex 467 and 472 calibration phantoms) are simulated with the same methodology and noise level as the virtual patient.

6.3.4. Calculation of radiotherapy-related quantities

To evaluate the performance of the proposed methods in the context of radiotherapy dose calculation, four quantities are evaluated: the contrast agent fraction λ_c , the VNC electron

density $\rho_{e,\text{VNC}}$, the VNC proton stopping power (S_{VNC}) for 200 MeV protons and the VNC linear attenuation coefficient (μ_{VNC}) for 1.25 MeV photons (the average emitted energy of ^{60}Co). The first two are evaluated as detailed in section 6.2. S_{VNC} is estimated using Bethe's formula with $\rho_{e,\text{VNC}}$ and the Bragg additivity rule combined with $w_{m,\text{VNC}}$ for I -values. μ_{VNC} is evaluated using equation 6.33 with VNC quantities and $\psi_n(E) = \delta(E - 1.25 \text{ MeV})$. To obtain a similar dynamic range as other radiotherapy-related quantities, μ_{VNC} is always expressed, in following sections, as a ratio to μ_{VNC} of water at 1.25 MeV (0.063 cm^{-1} [158]).

The general metric used to compare the quality of tissue characterization is the root mean square (RMS) error averaged over a given set of voxels, which provides an indication of the general accuracy of the method. It is worth noting that the RMS error includes the mean error and the standard deviation, respectively evaluating the bias and precision of the methods. Following this definition [180], the accuracy includes both bias and precision.

6.4. RESULTS

6.4.1. Ideal CT numbers

First, the performance of all methods is compared for ideal generated CT numbers following the simulation framework described in section 6.3.1.3. Results of experiments #1 and #2 (respectively single- and multi- contrast agent imaging with 4 energy bins for each method, as introduced in section 6.3.1.4), are shown in figures 6.4.1 and 6.4.2 as absolute error distributions on the contrast agent fractions and radiotherapy-related parameters.

Figures 6.4.1 and 6.4.2 indicate that, for PCCT, BETD outperforms maximum-likelihood based methods in the general accuracy of all physical parameters. For the estimation of contrast agent fractions (figure 6.4.1), the sharp peak at zero error represents an error of 0 on bone, which is the result of a successful classification between contrast-enhanced soft tissues and bone. For all ideal CT number experiments, the global classification performance with Bayesian ETD and 4 bins is always $\geq 97\%$, which highlights an accurate

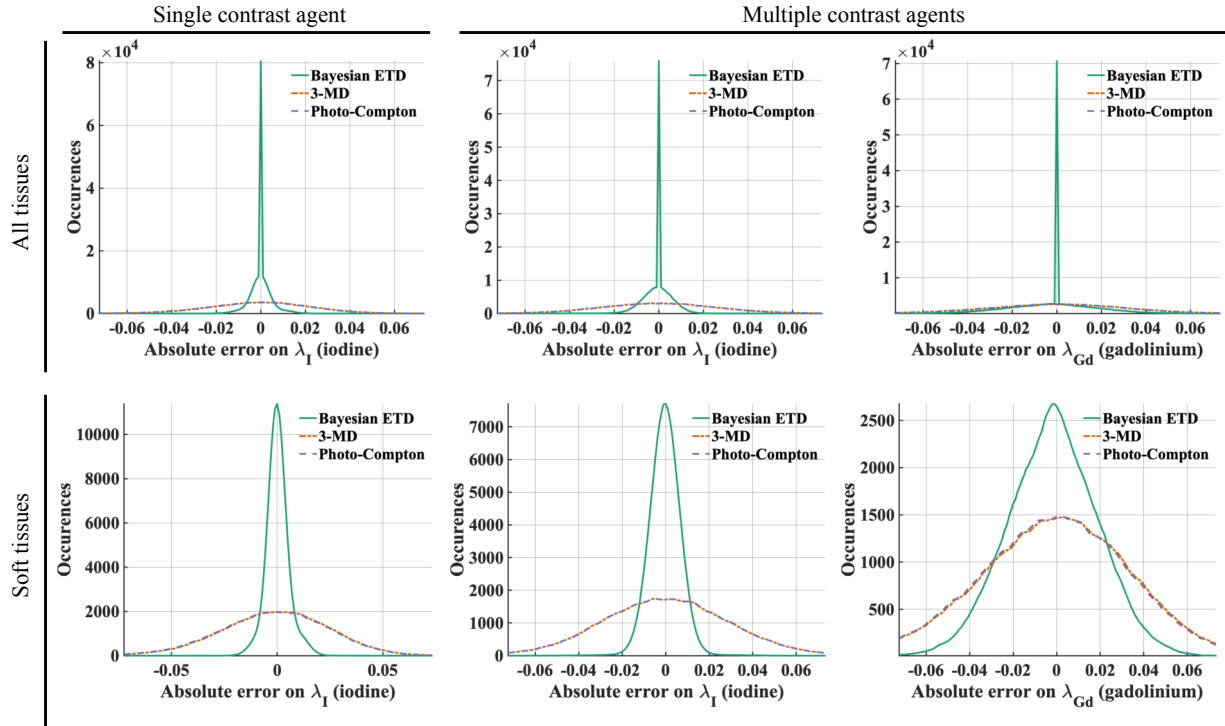


Figure 6.4.1. Distribution of absolute errors on contrast agent fractions using PCCT with 4 bins and various methods for the ideal CT number simulation framework. Results are shown for soft tissues and bone (top) as well as soft tissues only (bottom). From left to right, the single contrast agent (Omnipaque-240) and multiple contrast agents (Omnipaque-240 and ProHance) simulations are presented.

built-in classification of tissue type for BETD.

Using Bayesian ETD, the potential gains of PCCT against DECT for contrast-enhanced imaging are first investigated in figure 6.4.3, with ideal CT numbers generated from experiment #3 (single contrast agent imaging for DECT and PCCT from 3 to 5 bins, as detailed in section 6.3.1.4). The RMS error for all key parameters are presented as a function of the number of energies. For reference, the accuracy of DECT in the non-contrast case (same ideal pixels, with $\lambda = 0$ for all pixels, and $\lambda_m = 0$ for BETD) is shown as a dotted line.

Figure 6.4.3 shows that, in the case of ideal CT numbers, the accuracy on all key physical parameters is largely increased with PCCT against DECT, the gains augmenting with the number of energies. For radiotherapy-related parameters, this is consistent with previous work for non-contrast BETD, where an increase in tissue characterization performance

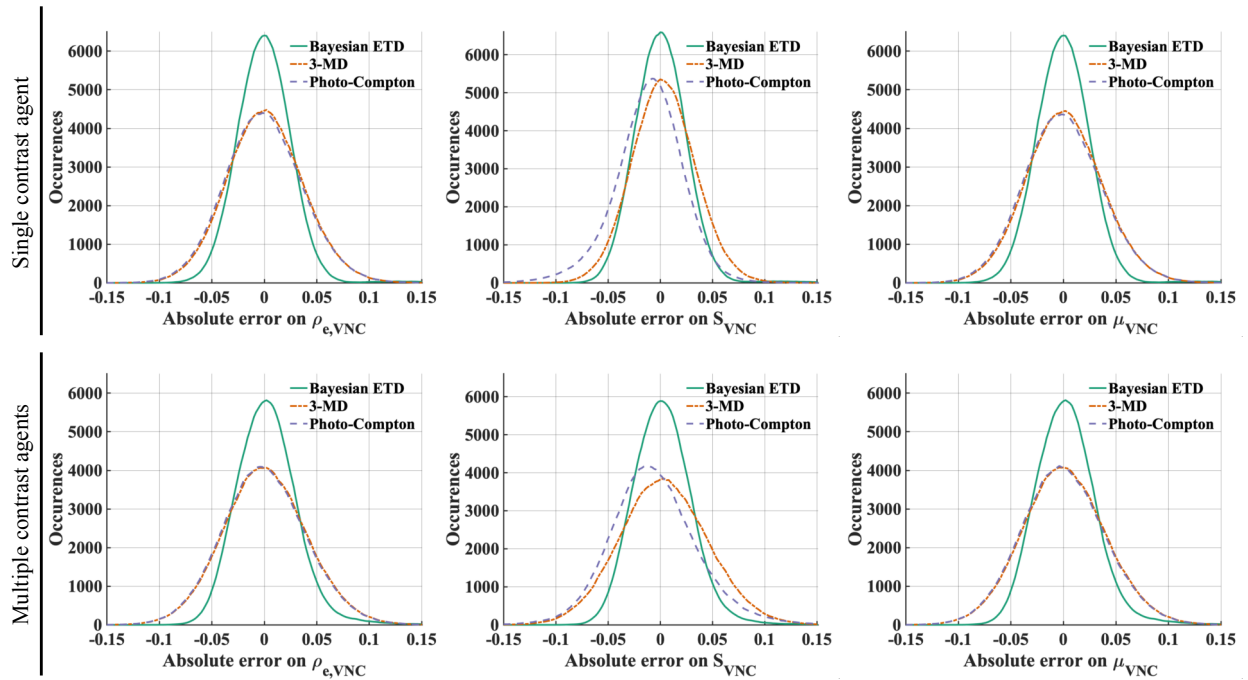


Figure 6.4.2. Distribution of absolute errors on radiotherapy-related parameters using PCCT with 4 bins and various methods for the ideal CT number simulation framework. Results are shown for single (top) and multiple (bottom) contrast agents simulation. From left to right, the accuracy for $\rho_{e,VNC}$, S_{VNC} for 200 MeV protons, and μ_{VNC} for 1.25 MeV photons are presented.

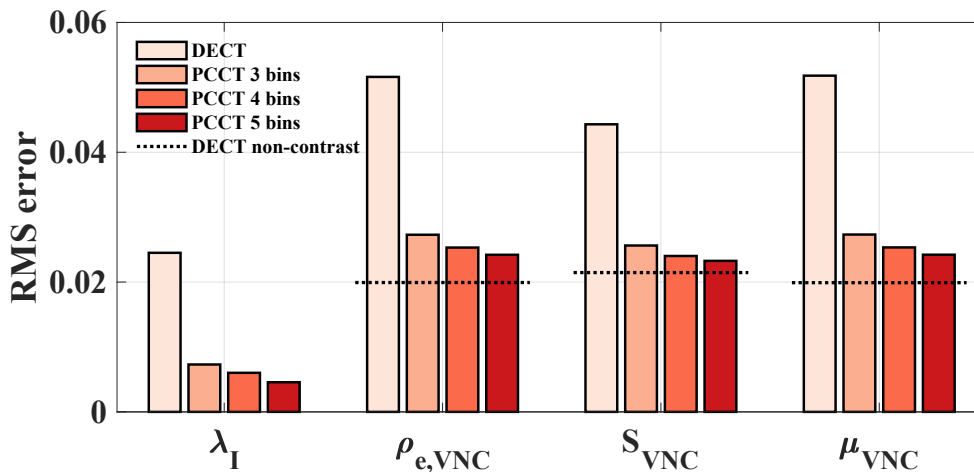


Figure 6.4.3. RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies. Data is generated using the ideal CT number simulation framework with a single contrast agent (Omnipaque-240), and is analyzed with Bayesian ETD. RMS errors are presented for soft tissues and bone together. The dashed lines represent the performance achievable with DECT in the absence of contrast agent.

is observed when using up to 4 eigentissues [19]. Differences between modalities in this framework are mostly explained by an enhanced tissue type classification performance with BETD when using PCCT instead of DECT - while the classification rate of bones is $\geq 94\%$ for PCCT, it is 74% for DECT (not shown for brevity).

6.4.2. Virtual patient

Using the patient geometry detailed in section 6.3.2, the benefits of PCCT can be evaluated in a realistic context. Figure 6.4.4 compares the estimated iodine fraction maps and corresponding absolute error maps for DECT and PCCT with 4 bins in one slice of the virtual patient. Figure 6.4.5 shows error maps on radiotherapy-related parameters ($\rho_{e,VNC}$ and S_{VNC}) for DECT and PCCT with 4 bins. Tissue classification maps obtained with BETD are also presented.

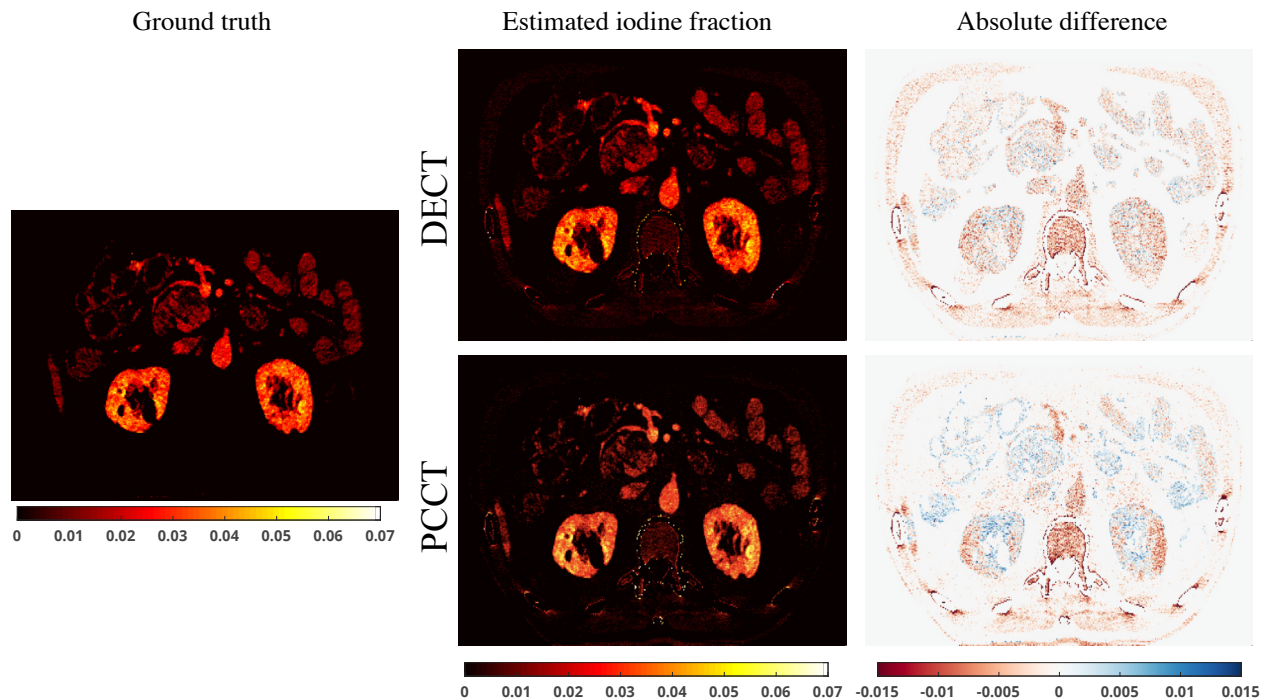


Figure 6.4.4. Performance of iodine quantification on the simulated virtual patient with Bayesian ETD using DECT (top) and PCCT with 4 bins (bottom). From left to right, the ground truth, estimated values and absolute difference with ground truth on Omnipaque-240 fractions are presented.

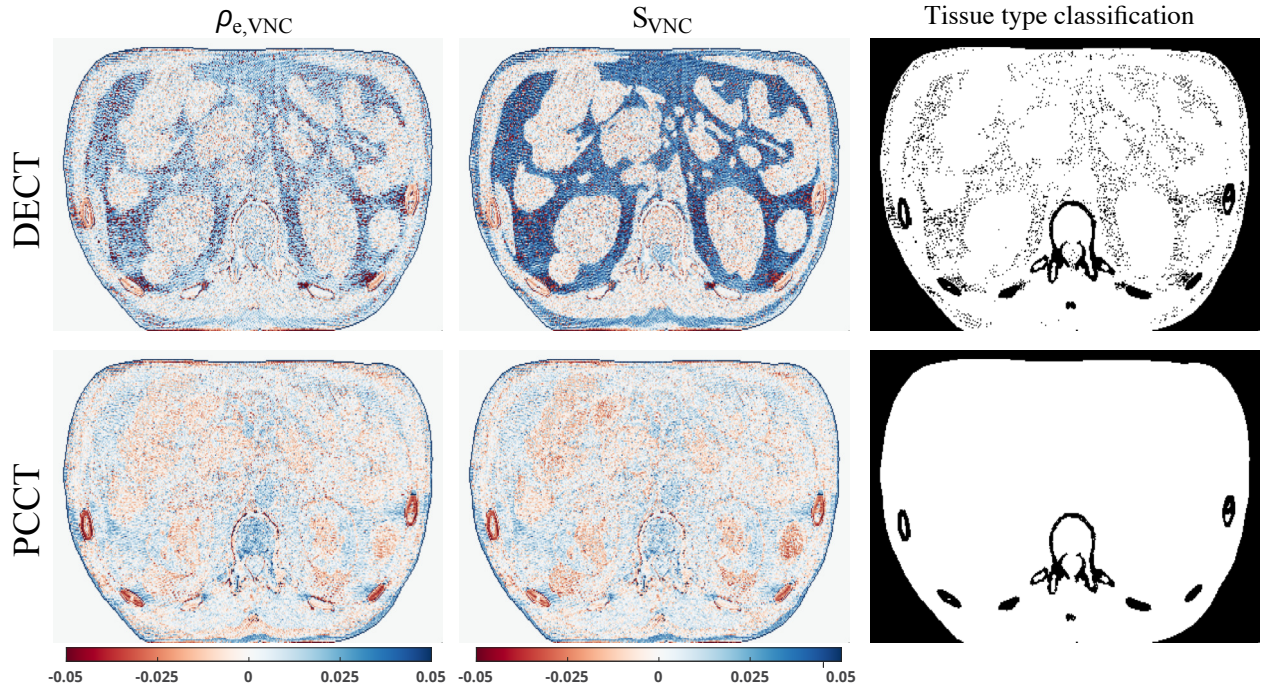


Figure 6.4.5. Accuracy of radiotherapy-relevant tissue parameters estimated with Bayesian ETD using DECT (top) and PCCT with 4 bins (bottom). From left to right, absolute error maps on VNC electron density and S_{VNC} are presented, as well as the classification of tissue types (soft tissue is white).

Finally, to produce a more quantitative analysis and enable a comparison with the ideal CT numbers framework, the RMS error on all physical parameters of interest in the virtual patient is evaluated as a function of the number of energies. Specifically, the RMS error is calculated over all pixels in figure 6.4.6, and is calculated only over significantly contrast-enhanced tissues (Kidney1, Kidney2, Bloodwhole) in figure 6.4.7 to evaluate the potential gains in highly enhanced regions.

Figure 6.4.6 shows a similar increase in accuracy for $\rho_{e,VNC}$, S_{VNC} and μ_{VNC} for PCCT when averaging over all voxels of the patient, as in the ideal CT number framework (figure 6.4.3). However, the RMS error on iodine fraction is relatively constant as the number of energies increases. Similar trends are observed when only taking into account highly contrast-enhanced soft tissues (figure 6.4.7), although the amplitude of the gains are reduced compared to the case where all voxels are considered (figure 6.4.6).

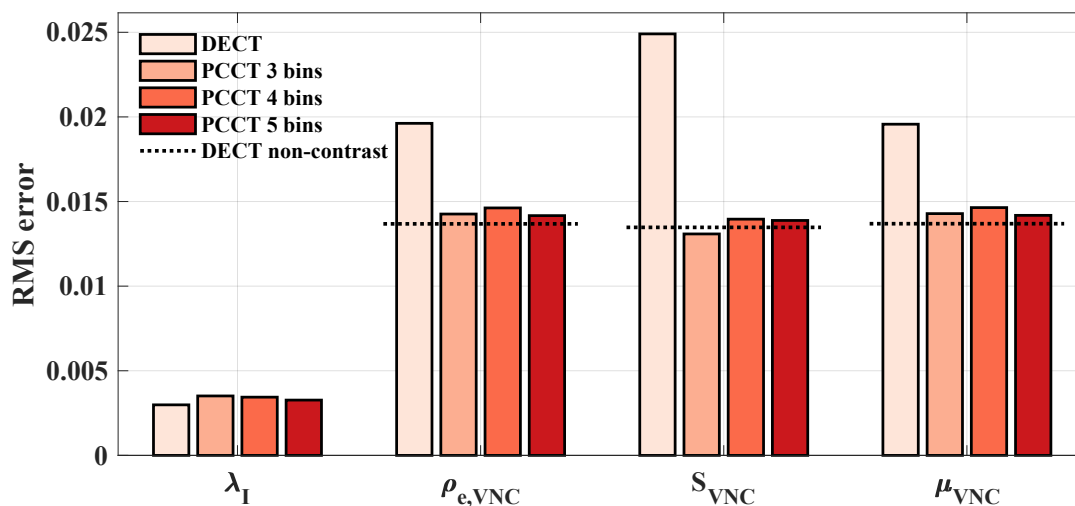


Figure 6.4.6. All pixels : RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies. Data is generated using the virtual patient simulation framework with a single contrast agent (Omnipaque-240), and is analyzed with Bayesian ETD. RMS errors are calculated over all pixels. The dashed lines represent the performance achievable with DECT in the absence of contrast agent.

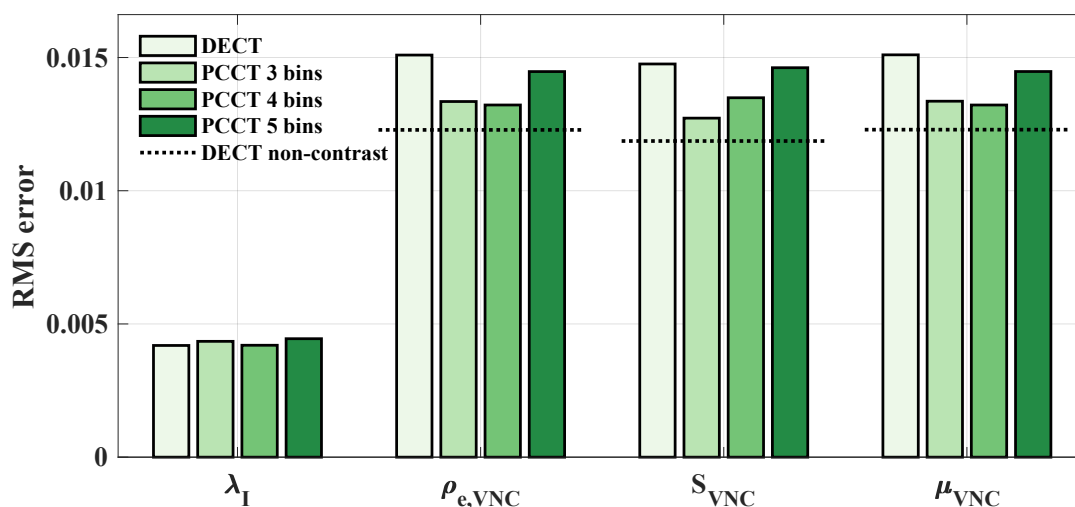


Figure 6.4.7. Restrained regions only (Kidney1, Kidney2 and Bloodwhole) : RMS errors on physical quantities of interest for contrast-enhanced MECT as a function of the number of energies. Data is generated using the virtual patient simulation framework with a single contrast agent (Omnipaque-240), and is analyzed with Bayesian ETD. The dashed lines represent the performance achievable with DECT in the absence of contrast agent.

6.5. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this study, we evaluate the performance of Bayesian ETD for quantitative contrast-enhanced MECT. We first present an adaptation of BETD in the presence of an arbitrary number of contrast agents. Two simulation schemes are presented. The first is an idealized CT number framework with image-based Gaussian noise and no artifacts. The second is a virtual patient framework, which adds projection-based Poisson noise and beam hardening artifacts. Both cases include density variation to reproduce intra-patient variability, and the first one adds elemental composition variations. The performance of BETD is compared against other methods with the first framework. Then using BETD, the accuracy of key physical parameters is evaluated as a function of the number of energy bins to explore the potential benefits of PCCT against DECT in both frameworks. The main comparison criteria is RMS errors averaged over regions of interest, which is an indication of general accuracy as this metric comprise the mean error and standard deviation, respectively evaluating the bias and precision.

The benefits of using BETD against maximum likelihood approaches is demonstrated in figures 6.4.1 and 6.4.2 for single and multiple contrast agents. Over all tissues, the estimation of contrast agent fractions is largely enhanced with the classification of tissue type embedded into BETD. For soft tissues only, the accuracy of λ_I (figure 6.4.1) is still increased with respect to the other methods, while the enhancement for λ_{Gd} is not as important in the multi-contrast agent case. It can be expected that with energy bin optimisation, such as the method presented by Meng *et al.* [181], the precision on λ_{Gd} might increase, as the electronic cross sections f_c of the ProHance contrast agent are similar for all energy bins used in this work.

For radiotherapy-related parameters shown in figure 6.4.2, the more accurate estimation of $\rho_{e,VNC}$ is mostly due to a better prediction of the contrast agent fractions. As Compton scattering is the dominant interaction at 1.25 MeV, accuracy on μ_{VNC} is dictated by the

one on $\rho_{e,VNC}$. For S_{VNC} , while $\rho_{e,VNC}$ is responsible for most of the variation in accuracy, the increased elemental fraction accuracy provided by ETD [16] also gives an advantage over other methods. Overall, the use of a maximum *a posteriori* method, as opposed to maximum likelihood, reduces the impact of noise, and this translates into more accurate estimates of all physical parameters. Furthermore, S_{VNC} for 3-MD is slightly biased, while there is no apparent bias for BETD. This highlights that the decomposition basis typically used for 3-MD cannot accurately reproduce the elemental composition of all tissues from the database, while BETD appears to be an optimal decomposition basis for human tissues.

In the case of ideal CT numbers, which includes Gaussian noise as well as density and elemental variation, PCCT is shown to outperform DECT for tissue characterization. RMS errors on radiotherapy-related parameters obtained for PCCT are comparable to that obtained in the non-contrast DECT scan, suggesting that VNC quantities estimated using PCCT in a contrast-enhanced scenario can be quantified with a similar accuracy to the non-contrast case with DECT. Thus, in an ideal scenario with no systematic errors on MECT data, the contrast-enhanced PCCT scan might be used instead of the non-contrast DECT scan at the same dose level. As non-contrast DECT leads to increased accuracy for radiotherapy-related parameters against the gold standard single energy CT [136, 182], contrast-enhanced PCCT can be expected to provide significant improvements for tissue characterization over standard procedures.

Based on RMS errors shown in figures 6.4.3, 6.4.6 and 6.4.7, it appears at first that the introduction of projection-based noise and systematic errors such as beam hardening does not impact the gain that PCCT provides for radiotherapy-related parameters, while the gains for λ_I with PCCT that is observed using ideal CT numbers disappears. The accuracy of radiotherapy-related parameters and λ_I are discussed separately.

Tissue classification maps for the virtual patient presented in figure 6.4.5 indicate that the classification performance for bones is improved for DECT, with respect to the ideal CT number case (74% of bones are well classified). This is most likely the result of a reduction in the likelihood term (equation 6.28) due to systematic errors on CT data, which increases the weight of the prior in the classification and leads to better overall classification performance. For the virtual patient, the large differences in RMS errors for radiotherapy-related parameters obtained with DECT and PCCT are thus not caused by misclassification, but are more likely the consequence of poor characterization of adipose tissues using DECT, as can be observed in the error maps for $\rho_{e,VNC}$ and S_{VNC} in figure 6.4.5. As adipose tissue is relatively different from other soft tissues, it is better decomposed using at least two eigentissues, and decomposing adipose using only one eigentissue and a contrast agent fraction as is the case for DECT leads to an inaccurate evaluation of its physical properties. As adipose tissue occupies a relatively important fraction of the voxels, it explains in part the results of figure 6.4.6. Readers should be aware that replacing the first eigentissue with adipose would not solve the issue, as other tissues such as muscle would suffer from inaccuracies - ETD provides the best compromise to decompose all soft tissues.

As the classification of bone with DECT is enhanced in the virtual patient, the RMS on λ_I averaged over all voxels is expected to be reduced, as noted in figure 6.4.6. While a slight gain in the accuracy of λ_I is observed for PCCT with 4 bins for highly-enhanced soft tissues (figure 6.4.7), this gain is washed out when considering all remaining tissues. Indeed, maps of λ_I in figure 6.4.4 show qualitatively few differences between DECT and PCCT. It appears that DECT generally overestimates λ_I , although resulting maps are less noisy than PCCT. In other words, PCCT appears less biased but slightly more imprecise than DECT, leading to an approximately constant accuracy through the modalities.

Considering both simulation frameworks, we conclude that PCCT with 3 or 4 energy bins does enhance the accuracy of radiotherapy-related parameters with respect to DECT, and that the increase in performance is similar to that of a non-contrast DECT scan. This confirms the potential of PCCT as an alternative to DECT for VNC imaging in radiotherapy. For the contrast agent fraction, because only a cupping correction is performed for reconstructed images and the accuracy of λ_I is reduced in the presence of systematic errors, it is expected that such errors might be mitigated with a more performant beam hardening correction algorithm, and that we evaluated the best (ideal CT numbers) and worst (virtual patient) case scenarios for λ_I . The real accuracy might lie somewhere between the two scenarios, and we conclude that PCCT is at least as performant as DECT in the quantification of contrast agent fractions.

Overall, the comparison of figure 6.4.3 against figures 6.4.6 and 6.4.7 demonstrate the weakness of image-based material decomposition methods. In the case where PCCT data is only corrupted by noise (figure 6.4.3), the accuracy of all parameters studied increase with the number of energies, and this sets an upper limit on the potential of the method. However, when sources of systematic errors are introduced in PCCT data (beam hardening artifacts, limited quantitative accuracy of beam hardening correction methods, and other projection-based effects such as streaks and partial volumes), it becomes more difficult for the maximum *a posteriori* approach to deal with both noisy and biased multi-energy data. In that case, PCCT can lose its advantage over DECT, depending on the number of energies used and the physical parameters studied. This implies that to harness the full potential of PCCT for quantitative applications highlighted in figure 6.4.3, image-based material decomposition methods should be more robust to systematic errors, or pre-reconstruction approaches might be mandatory.

Our conclusions contrast with those of Faby *et al.* [113], who claimed that with current photon counting technologies, the performance of PCCT does not reach that of DECT

for VNC imaging. Although both studies have similar data generation frameworks (same spectral distortion model, no pulse pileup effects, water pre-correction and similar doses across modalities), the approach of Faby *et al.* uses a simplified patient geometry composed of water and iodine and the same materials in the decomposition basis. As such, their work shows that a two-material decomposition does not benefit from the additional spectral information provided by PCCT against DECT, in the case where there are only two parameters to reconstruct (iodine and water fractions). This work uses tabulated human tissue information to generate PCCT data and a material decomposition method whose number of materials scale with the number of measurements, which allows to investigate simultaneously the benefits of the additional spectral information and the use of a more complete decomposition basis for PCCT. In this work, there are more parameters to reconstruct (full elemental composition) than the two of Faby *et al.*'s work, and PCCT provides the additional information required to reconstruct more accurately the set of unknown parameters. The different conclusion between our work and that of Faby *et al.* is thus explained by 1) the use of a maximum *a posteriori* framework that reduces the impact of noise and poor spectral resolution of PCCT, and 2) the possibility of reproducing more accurately the composition of human tissues using more than two measurements with the supplemental information provided by photon counting detectors. This leads to enhanced accuracy on radiotherapy-related parameters, as was observed in earlier work on eigentissue decomposition [19]. We suggest that, to fully extract the benefits of PCCT for human tissue characterization, a regularization step in image-based methods is necessary, as well as a decomposition method that takes advantage of the full dimensionality of human tissues.

Concerning the iodine fraction, the results obtained in this work are in agreement with those observed by Leng *et al.* [183], who noted that on iodine solutions, the overall accuracy of iodine fractions estimated with PCCT is comparable to that of DECT. Due to the high number of adjustable variables in this study, such as the value of the regularization parameter α , the choice of the energy bins (including the incident spectrum and detector

response model), the calibration method, the specific patient geometry, and the beam hardening correction algorithm, the enhanced accuracy obtained with PCCT might not represent the optimal scenario where each parameter has been optimized to provide a maximum performance for PCCT. Nonetheless, we still present a consistent methodology using empirically defined parameters that provide an advantage to PCCT over DECT.

This study has some limitations. The spectral distortion model does not include pulse pileup effects, which might provide additional spectral distortion for a clinical CT. Bayesian ETD is evaluated on tissues of similar composition as the database on which eigentissue decomposition is performed due to the absence of other exhaustive human tissue databases, which highlights the difficulties of performing simulation studies with a ground truth patient. However, it should be pointed out that our implementation of a density and composition variation scheme limits the impacts of reusing the database, and it is expected that our results represent the potential of PCCT in the context of current data available on human tissues. Furthermore, the conclusions of this study are limited to image-based material decomposition methods. Pre-reconstruction tissue characterization methods should be included in the comparison of PCCT against DECT, as such approaches are expected to provide better performance for low-energy bins which are the most affected by beam hardening effects. Finally, future work should evaluate how the gain on radiotherapy-related parameter translates to gains in dose calculation in proton therapy and megavoltage X-rays, and investigate if the functional information indirectly provided by iodine fraction maps obtained with PCCT can be incorporated for better treatment planning [116].

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge financial support by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC RGPIN/04178-2015) and the Fonds de recherche du Québec - Nature et Technologies (FQRNT).

Chapitre 7

VALIDATION EXPÉRIMENTALE DES ALGORITHMES DÉVELOPPÉS : INTRODUCTION À L'ARTICLE 3

7.1. MISE EN CONTEXTE ET OBJECTIFS

Depuis 2016, plusieurs articles ont illustré, via des études de simulation effectuées à divers degrés de réalisme, comment la méthode ETD permet d'améliorer la caractérisation des tissus en CT à comptage de photons pour des applications en radiothérapie [16, 19, 157, 176]. L'ensemble de ces articles illustre que le CT à comptage de photons peut mener à de légers bénéfices en caractérisation des tissus par rapport au DECT. Ces conclusions s'appliquent spécifiquement à deux scénarios en radiothérapie : la caractérisation des tissus pour la protonthérapie [176] et l'imagerie VNC [157]. Les études de simulation représentent un environnement contrôlé; une validation expérimentale des résultats obtenus est donc nécessaire. Le but principal de l'article présenté au chapitre 8 est d'effectuer cette validation.

Pour ce faire, la technologie de CT à comptage de photons de la compagnie MARS Bioimaging (pour *Medipix All Resolution System*) a été considérée. La compagnie MARS a été fondée en 2007 dans le but de commercialiser le détecteur à comptage de photons Medipix 3 [51] pour des applications en imagerie médicale. La compagnie possède d'ailleurs une licence exclusive du Conseil européen pour la recherche nucléaire (CERN) pour l'exploitation du

Medipix 3 dans ce domaine. Le détecteur a été développé au Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN) et est notamment utilisé dans l'expérience ATLAS au CERN pour fournir de l'information indépendante et en temps réel sur la radiation environnante suite aux collisions entre protons [51, 184]. La compagnie MARS fait donc le pont entre la physique fondamentale et la physique médicale.

Lors de la conception de cette étude, la compagnie MARS ne possédait pas de système commercial disponible pour imager des objets de la taille d'un patient. Cependant, la collaboration avec la compagnie est allée de l'avant avec un prototype de micro-CT (semblable au système commercial actuellement vendu) installé dans les locaux de la compagnie. Le détecteur Medipix 3 possède des pixels de $55 \times 55 \mu\text{m}^2$, et chaque détecteur est constitué de 256×256 pixels, pour une aire totale d'approximativement $1.4 \times 1.4 \text{ cm}^2$. Le système de détection consiste en un assemblage vertical de 7 détecteurs Medipix 3, pour un système de détection ayant une aire totale (et donc un champ de vue) de $1.4 \times 9.8 \text{ cm}^2$. La figure 7.1.1 présente quelques images du prototype SPCCCT utilisé, et la figure 7.1.2 montre le système de détection.

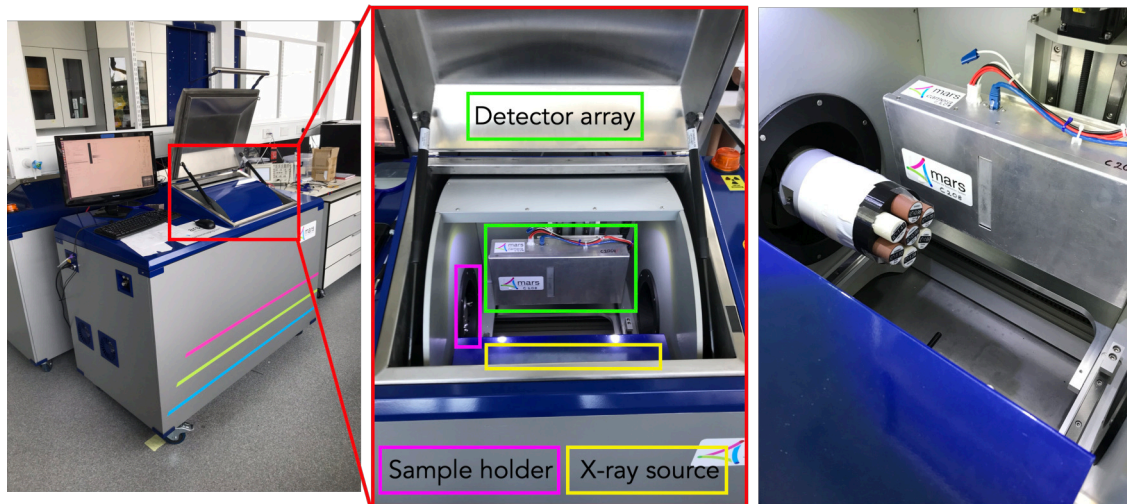


FIGURE 7.1.1. Prototype SPCCCT de MARS Bioimaging. À gauche, le système complet est présenté. Au centre, les positions relatives du porte-échantillon, de la source et du système de détection sont illustrées. Lors d'une mesure, l'objet reste en place et le système source + détecteur se déplace autour de l'objet. L'image de droite montre sept insertions du fantôme Gammex 467 dans le porte-échantillon du système MARS.

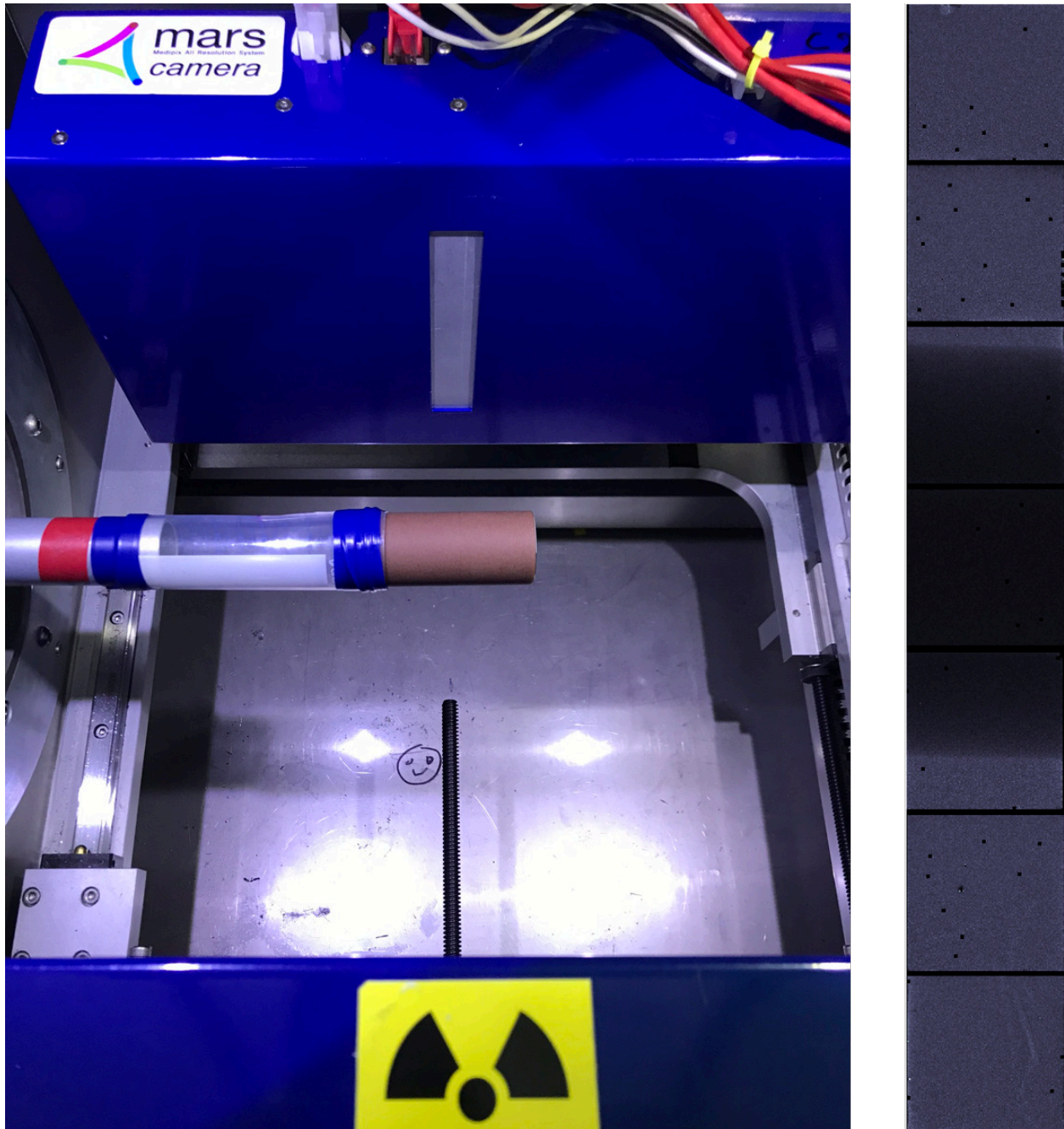


FIGURE 7.1.2. Système de détection du prototype de MARS Bioimaging. À gauche, une unique insertion du Gammex 467 est installée dans le système, et les détecteurs Medipix sont situés derrière la fente en plomb. La figure de droite montre la radiographie résultante sur le système de détection composé de 7 détecteurs Medipix.

Le détecteur Medipix 3 possède quatre canaux énergétiques opérant en mode de partage de charge, ce qui limite notamment l'effet du partage de charge (photon #2 à la figure 2.1.9)

qui contribue à la distorsion spectrale en SPCCT. Ces quatre canaux ont été utilisés.

Certaines limitations empêchent pour le moment d'effectuer une comparaison de la caractérisation des tissus humains entre le DECT et le SPCCT, et de valider directement les résultats des études numériques. En effet, une étude comparant la performance quantitative du DECT et du SPCCT à l'aide de la méthode ETD nécessite, par définition, d'être effectuée sur des tissus humains, puisque la base des eigentissues a été dérivée pour ceux-ci. Comme il n'existe pas de manière simple, non destructrice de vérifier avec une très haute précision les propriétés physiques (densité et composition) des tissus humains et que le système MARS peut seulement accueillir des objets de moins d'une dizaine de centimètres, il a été décidé que l'étude se ferait sur un ensemble de matériaux substitués à des tissus humains, et dont les propriétés sont connues ou facilement calculables à partir des informations fournies par le vendeur.

Un total de 47 objets ont été utilisés pour l'étude. Les 13 insertions du Gammex 467 ont été utilisées pour représenter des tissus humains (8 substitués de tissus mous et 5 d'os). Les 14 insertions du fantôme Gammex 472 ont été utilisées. Celui-ci possède 7 substitués d'os à différentes concentrations de calcium et 7 substitués de tissus humains avec différentes concentrations d'iode. Enfin, 20 solutions d'eau avec divers agents de contraste utilisés en imagerie (8 à base d'iode, 8 à base de gadolinium, et 4 mixtes) ont été créées afin d'évaluer la performance des systèmes en imagerie VNC.

En conséquence, pour décrire les 27 insertions des Gammex 467 et 472, la composition des eigentissues a été recalculée en utilisant les 27 matériaux de ces fantômes comme base de données, plutôt que les tissus White et Woodard. Dans l'article, la base de décomposition est rebaptisée comme eigenmaterials (matériaux propres). La caractérisation des 20 solutions d'agents de contraste à différentes concentrations est effectuée avec l'approche de l'article du chapitre 6 pour tout de même produire une validation expérimentale du formalisme.

Dans ce cas, la densité électronique VNC réelle (celle de l'eau) est bien connue.

Ainsi, plutôt que d'évaluer directement la performance de la base des eigentissues, les concepts généraux des algorithmes développés jusqu'à présent (base de décomposition optimale dans le contexte d'un estimateur MAP) sont évalués. Ceci illustre la difficulté de valider expérimentalement l'exactitude de l'estimation des paramètres physiques des tissus humains en MECT.

Les buts spécifiques de l'article sont donc :

1. Développer une méthode de caractérisation des matériaux utilisant l'estimateur MAP de Lalonde et coll. [19] et une base de décomposition optimisée [16] pour les matériaux substitués aux tissus humains afin de permettre une comparaison expérimentale de la performance du DECT et du SPCCT.
2. Évaluer expérimentalement l'impact du SPCCT sur l'estimation de la densité électronique, du SPR et des fractions élémentaires des matériaux substitués.
3. Évaluer expérimentalement l'impact du SPCCT en imagerie VNC à l'aide de la méthode de caractérisation des tissus présentée à l'article #2.
4. Comme but secondaire, évaluer expérimentalement la méthode de caractérisation des tissus de l'article #2 dans le contexte de l'imagerie des *K edge* avec deux agents de contraste en SPCCT. Dans ce contexte, quantifier l'impact de l'estimateur MAP par rapport à un estimateur de maximum de vraisemblance.

7.2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS ET IMPACT

Les résultats associés au but #2 sont présentés aux figures 8.3.1 et 8.3.2. L'erreur RMS sur le SPR calculé sur les 13 insertions du Gammex 467 est de 1.13% pour le DECT comparativement à 1.03% pour le SPCCT, une amélioration de l'ordre de 0.1 point de pourcentage. Lorsque les insertions du Gammex 472 sont également considérées, l'erreur RMS sur le SPR passe de 1.93 à 0.89%. Ceci illustre que le SPCCT performe mieux lorsque

la dimensionnalité des données augmente. Les bénéfices les plus apparents sont au niveau de l'estimation de la composition élémentale des insertions. Par exemple, en considérant les 27 insertions Gammex, l'estimation de la fraction de H, C, N, O et Ca s'améliore d'au moins 0.4 point de pourcentage à l'aide du SPCCT.

Au niveau de l'imagerie VNC, l'erreur RMS sur la densité électronique VNC calculée sur les 8 solutions d'agent de contraste à base d'iode est de 0.40% pour le DECT et de 0.20% pour le SPCCT. À l'aide du SPCCT, l'erreur RMS sur la concentration d'iode est réduite de 0.27 à 0.12 mg/mL. Pour la concentration d'iode, ces résultats sont à l'opposé de ceux de l'article du chapitre 6, qui a retrouvé une performance comparable du SPCCT et du DECT. Cette différence pourrait s'expliquer par un recouvrement spectral moins important avec le système MARS que celui considéré dans l'article du chapitre 6, ce qui pourrait permettre de mieux résoudre le *K edge* de l'iode.

L'impact majeur de ces résultats est la démonstration du potentiel quantitatif de la technologie utilisée dans le micro-SPCCT MARS pour la caractérisation des tissus en radiothérapie. L'étude établit expérimentalement les avantages du SPCCT pour l'imagerie quantitative, de manière cohérente avec l'étude simulée de Lalonde et coll. [176] pour la protonthérapie, ainsi que l'article du chapitre 6 de cette thèse pour l'imagerie VNC. Plus spécifiquement, l'article du chapitre 8 a été cité en exemple afin d'illustrer que le SPCCT peut être utilisé dans le but de dériver de l'information quantitative plus exacte que le DECT [185], et en tant que preuve que le SPCCT contribue à améliorer la capacité de discrimination entre les matériaux en tomodynamométrie [186].

Le gain en quantification le plus élevé concerne l'estimation des fractions élémentales des matériaux substitués évalués. Ceci suggère que le SPCCT peut contribuer à améliorer le

calcul de dose basé sur l'approche Monte Carlo, qui requiert une estimation de la composition des tissus. Des études subséquentes sont requises pour évaluer l'impact en calcul de dose.

Enfin, la figure 8.3.6 illustre le potentiel d'un estimateur MAP pour l'imagerie des *K edge*. L'exactitude de la concentration d'iode, de gadolinium et la densité électronique VNC a été améliorée de respectivement 0.13 mg/mL, 0.47 mg/mL et 0.10% par rapport à une estimation de maximum de vraisemblance. De plus, les erreurs d'assignation des matériaux (par exemple, la fraction de gadolinium dans les fioles uniquement remplies d'iode) sont fortement réduites à l'aide de l'approche MAP. Dans un souci visuel, des cartes de la concentration d'iode, de gadolinium et de la densité électronique VNC dans les 20 solutions d'agents de contraste sont montrées à la figure 7.2.1. La liste des 20 solutions et de leur contenu est résumée à la table 8.2.2.

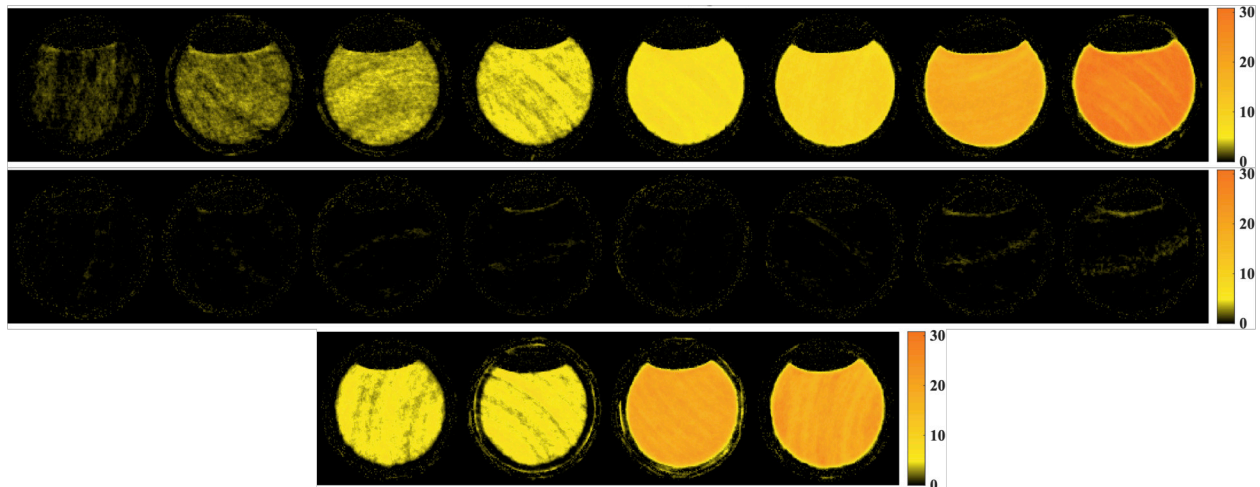


FIGURE 7.2.1. Fraction d'iode des 20 solutions d'agents de contraste. La ligne du haut représente les 8 solutions d'iode, de concentration croissante. La ligne du centre représente les 8 solutions de gadolinium, de concentration croissante. La ligne du bas représente des solutions mixtes, avec les deux agents de contraste.

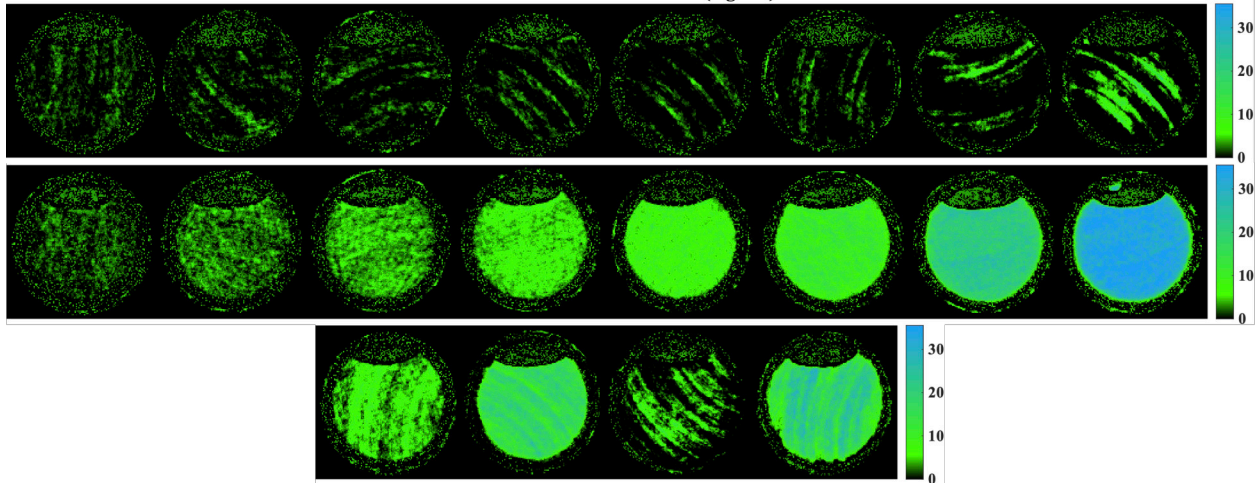


FIGURE 7.2.2. Fraction de gadolinium des 20 solutions d’agents de contraste. La ligne du haut représente les 8 solutions d’iode, de concentration croissante. La ligne du centre représente les 8 solutions de gadolinium, de concentration croissante. La ligne du bas représente des solutions mixtes, avec les deux agents de contraste.

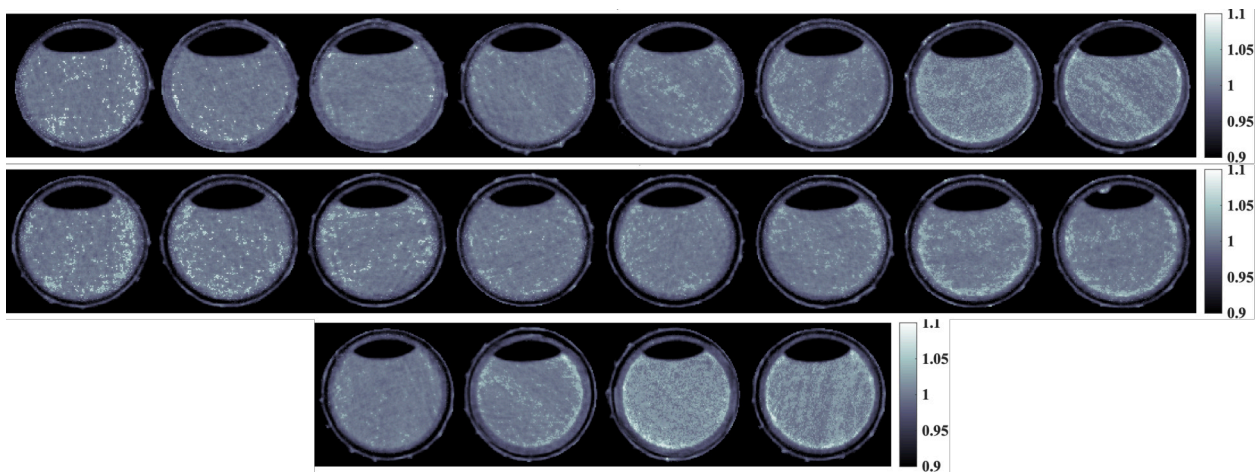


FIGURE 7.2.3. Densité électronique VNC des 20 solutions d’agents de contraste. La ligne du haut représente les 8 solutions d’iode, de concentration croissante. La ligne du centre représente les 8 solutions de gadolinium, de concentration croissante. La ligne du bas représente des solutions mixtes, avec les deux agents de contraste.

Ces figures illustrent la capacité de l’imageur MARS combiné à la méthode de caractérisation des tissus introduite à l’article #2 pour différencier divers agents de contraste, tout en retrouvant adéquatement la densité électronique VNC. Bien que l’impact de ce résultat est limité puisque le domaine de l’imagerie des *K edge* est déjà bien établi depuis plusieurs années [171], la méthode MAP peut tout de même apporter un gain en précision appréciable au niveau des fractions d’agent de contraste.

Chapitre 8

QUANTITATIVE IMAGING PERFORMANCE OF MARS SPECTRAL PHOTON-COUNTING CT FOR RADIOTHERAPY

Cet article a été publié en avril 2020 dans la revue *Medical Physics* [156]. Ce projet a été retenu pour une présentation orale à une conférence internationale (le congrès annuel de l'ESTRO 2020).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Mikaël Simard

- Idée originale du projet
- Développement du formalisme mathématique.
- Mesures expérimentales dans les laboratoires de MARS Bioimaging
- Développement de la plateforme de calcul numérique sur MATLAB
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Raj Kumar Panta

- Support scientifique sur l'appareil d'imagerie MARS
- Support pour les mesures expérimentales

- Révision de l'article
- 3. Stephen T. Bell
 - Support pour les mesures expérimentales
 - Révision de l'article
- 4. Anthony P.H. Butler
 - Support scientifique sur l'appareil d'imagerie MARS
 - Révision de l'article
- 5. Hugo Bouchard
 - Direction du projet
 - Idée originale du projet
 - Mise en place de la collaboration avec MARS Bioimaging
 - Contribution au formalisme mathématique
 - Analyse des résultats
 - Révision de l'article

Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy

Mikaël Simard^{1,2}, Raj Kumar Panta^{3,4,5}, Stephen T. Bell³,
Anthony P.H. Butler^{3,4,5,6}, Hugo Bouchard^{1,2,7}

¹ *Département de physique, Université de Montréal, Complexe des sciences,
1375 Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal, Québec H2V 0B3, Canada.*

² *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900
Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 3H8, Canada.*

³ *MARS Bioimaging Ltd, Christchurch, New Zealand*

⁴ *Department of Radiology, University of Otago, Christchurch, New Zealand*

⁵ *European Organisation for Nuclear Research (CERN), Geneva,
Switzerland*

⁶ *School of Physical and Chemical Sciences, University of Canterbury,
Christchurch, New Zealand*

⁷ *Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de
Montréal (CHUM), 1051 rue Sanguinet, Montréal, Québec H2X 3E4,
Canada.*

Abstract

Purpose: To evaluate the quantitative imaging performance of a spectral photon-counting CT (SPCCT) scanner for radiotherapy applications. An experimental comparison of the

quantitative performance of a Siemens dual-energy CT (DECT) and a MARS SPCCT scanner is performed to estimate physical properties relevant to radiotherapy of human substitute materials and contrast agent solutions. In human substitute materials, the accuracy of quantities relevant to photon therapy, proton therapy and Monte-Carlo simulations, such as the electron density, proton stopping power and elemental composition is evaluated. For contrast agent solutions, the accuracy of the contrast agent concentrations and the virtual non-contrast (VNC) electron density is evaluated.

Methods: Human tissue substitute phantoms (Gammex 467 and 472) as well as diluted solutions of contrast agents (iodine and gadolinium based) are scanned with two commercial systems: a Siemens dual-source CT (SOMATOM Definition Flash, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) and a MARS spectral photon-counting micro-CT (MARS V5.2, MARS Bioimaging Ltd., Christchurch, New Zealand). Material decomposition is performed in a maximum *a posteriori* framework with an optimized material basis tailored to characterize either human substitute materials or contrast agents in the context of experimental multi-energy CT data.

Results: The root-mean-square error (RMSE) of the electron density calculated over all Gammex inserts is reduced from 1.09 to 0.89% when going from DECT to SPCCT. For the proton stopping power, the RMSE is reduced from 1.92 to 0.89%. Elemental mass fractions of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen and calcium are more accurately estimated with the MARS scanner. The RMSE on the iodine-based contrast agents concentration is reduced from 0.27 to 0.12 mg/mL with SPCCT, and the VNC electron density from 0.40 to 0.22%.

Conclusion: In the present phantom study, a MARS photon-counting scanner provides superior accuracy compared to a Siemens SOMATOM Definition Flash DECT scanner to quantify physical parameters relevant to radiotherapy. This work experimentally demonstrates the benefits of using more energies to characterize human tissue equivalent materials. This highlights the potential of SPCCT for particle therapy, where more accurate tissue characterization is needed, as well as for Monte-Carlo based planning, which requires accurate elemental mass fractions.

Keywords: Spectral photon-counting CT, dual-energy CT, radiotherapy, Medipix, quantitative imaging, contrast-enhanced CT.

8.1. INTRODUCTION

Material characterization in X-ray computed tomography (CT) is being refined with the advent of multi-energy CT (MECT), also known as spectral CT. By providing estimators of the attenuation coefficient at two or more effective energies, MECT opens the possibility to accurately quantify the composition of a sample. Quantification can be achieved using parametric models that relate physical properties of the scanned object to its energy-dependent attenuation coefficient [18], or by decomposing the attenuation coefficient as contributions from basis materials [135].

Dual energy CT (DECT) has been the most commonly used MECT modality in the last decade. With two measurements of the attenuation coefficient, materials are typically characterized in terms of density and an effective atomic number, which is a bulk quantity that represents the elemental composition of a sample [70, 71, 187]. Alternatively, in contrast-enhanced imaging, tissues can be decomposed in iodine and soft tissues using constraints [132, 188]. The additional information given by DECT can provide better tissue characterization to perform more accurate radiotherapy (RT) dose calculations [103, 136], to enhance lesion evaluation or tissue functionality assessment with iodine maps [189, 190, 116], or to virtually remove the contribution of materials to produce virtual non-contrast (VNC) maps for various applications [191, 21, 114].

Recently, the usefulness of using more than two energies to characterize materials has been investigated with spectral photon-counting CT (SPCCT), usually with a single source and energy-resolving photon-counting detectors. While an early simulation study showed that spectral overlap and high image noise in SPCCT made it inferior to DECT for quantitative analysis [113], recent work has illustrated that SPCCT can outperform DECT with proper

modifications [19, 176, 157, 192]. For instance, a recent experimental study has shown that a dual-source setup with photon-counting detectors can provide more accurate iodine estimation than DECT due to reduced spectral overlap [192]. Furthermore, simulation studies have shown that the impact of high noise and spectral overlap can be mitigated by performing material decomposition in a maximum *a posteriori* framework with an optimized material decomposition basis. For human tissues, this approach is called Bayesian eigentissue decomposition, or BETD [19]. In that case, SPCCT can outperform DECT, notably for proton beam range prediction [176] and contrast-enhanced imaging for RT [157].

This study has two main aims. The first is to demonstrate experimentally that SPCCT can outperform DECT to characterize human substitute materials when using the image-based maximum *a posteriori* framework used with BETD to estimate material parameters, and thus validate experimentally the findings reported in recent work [176, 157]. This is achieved by comparing a commercially-available micro SPCCT (MARS Bioimaging Ltd., Christchurch, New Zealand) equipped with a Medipix 3RX detector array and a commercially-available DECT (Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT, Siemens Healthineers, Forchheim, Germany). The second aim is to evaluate the performance of the MARS for quantitative imaging, especially applied to radiotherapy, by comparing it to a commercial DECT system. While the MARS has shown its potential as a tool towards diagnostic imaging [193, 194, 174, 195, 196, 197, 198], this study focuses on the quantitative capabilities of the system. Specifically, for both aims, the two scanners are compared for their accuracy to estimate RT-related parameters (electron density and proton stopping power) and the full elemental composition of human-substitute phantoms. For the second aim, various contrast agent solutions (iodine and gadolinium based) are also scanned to compare the quantitative accuracy of the estimated contrast agent concentration and the VNC electron density.

8.2. MATERIALS AND METHODS

8.2.1. Analyzed materials

To compare the quantitative accuracy of both scanners, inserts of human substitute materials with known physical properties are scanned. The Gammex 467 and Gammex 472 (Gammex Inc., Middleton, WI) inserts are used in this work. The Gammex 467 is composed of 13 human organ substitute inserts, while the 472 contains 7 bone substitutes inserts of variable calcium concentration, and 7 iodine-enhanced soft tissue substitutes with various iodine concentrations. For both imaging modalities, the Gammex inserts are scanned seven at a time in a custom 3D-printed insert holder (diameter of 10 cm) to accommodate the field of view of the MARS scanner ($12 \times 12 \text{ cm}^2$). The specifications of each insert are provided by the manufacturer and given in table 8.2.1. The insert holder is 3D printed using PLA plastic (MakerBot Industries, Brooklyn, NY) of density $\approx 1.3 \text{ g/cm}^3$. A hexagonal infill pattern was used with a 10% filling factor. This results in an equivalent thickness of less than 5 mm of PLA for all projections.

For contrast agents, 20 diluted solutions of 50 mL are made using two different contrast agents at various concentrations, and scanned three at a time using the 3D-printed insert holder. The same vials are scanned with DECT and SPCCT. SPCCT images of vials show a meniscus-like shape on the top because the 50 mL solutions do not fill the entire volume of the vial with liquid. For DECT, this shape is not apparent, because the vials were tilted in the scanner to remove the shape. The SPCCT sample holder did not allow the 3D-printed phantom to be tilted. Contrast agents used in this work are Omnipaque-240 (GE Healthcare, Piscataway, NJ) and ProHance (Bracco Diagnostics, Princeton, NJ). Omnipaque-240 is an aqueous iodine-based contrast agent with 240 mg/mL of iodine bound in iohexol, with a mass density $\rho = 1.276 \text{ g/cm}^3$ and relative electron density $\rho_e = 1.204$. ProHance is a gadolinium-based contrast agent bound to gadoteridol of concentration of 279.3 mg/mL, with $\rho = 1.138 \text{ g/cm}^3$ and $\rho_e = 1.111$. The contrast agent content of the 20 solutions is given in table 8.2.2. For simplicity, the solutions are further referred to as iodine and gadolinium solutions instead

Table 8.2.1. Electron density relative to water ρ_e , mass density ρ and elemental composition (%) of tissue substitute materials for the Gammex 467 (first 13 materials) and 472 (last 14 materials) phantoms.

| Phantom material | ρ_e | ρ (g cm ⁻³) | H | C | N | O | Mg | Si | P | Cl | Ca | I |
|-----------------------------|----------|------------------------------|------|------|-----|------|------|-----|-----|-----|------|-----|
| LN300 lung | 0.292 | 0.300 | 8.5 | 59.4 | 2.0 | 18.1 | 11.2 | 0.8 | - | 0.1 | - | - |
| LN450 lung | 0.477 | 0.490 | 8.47 | 59.6 | 2.0 | 18.1 | 11.2 | 0.6 | - | 0.1 | - | - |
| BR12 breast | 0.957 | 0.980 | 8.6 | 70.1 | 2.3 | 17.9 | - | - | - | 0.1 | 1.0 | - |
| AP6 adipose tissue | 0.930 | 0.948 | 9.1 | 72.3 | 2.3 | 16.3 | - | - | - | 0.1 | - | - |
| Water | 1.000 | 1.000 | 11.2 | - | - | 88.8 | - | - | - | - | - | - |
| LV1 liver | 1.061 | 1.092 | 8.1 | 67.0 | 2.5 | 20.0 | - | - | - | 0.1 | 2.3 | - |
| SR2 brain | 1.047 | 1.051 | 10.8 | 72.5 | 1.7 | 14.9 | - | - | - | 0.1 | - | - |
| CT solid water | 0.988 | 1.017 | 8.0 | 67.3 | 2.4 | 19.9 | - | - | - | 0.1 | 2.3 | - |
| IB3 inner bone | 1.089 | 1.136 | 6.7 | 55.6 | 2.0 | 23.5 | - | - | 3.2 | 0.1 | 8.9 | - |
| B200 mineral bone | 1.101 | 1.149 | 6.7 | 55.5 | 2.0 | 23.6 | - | - | 3.2 | 0.1 | 8.9 | - |
| CB2 - 30% CaCO ₃ | 1.280 | 1.334 | 6.7 | 53.5 | 2.1 | 25.6 | - | - | - | 0.1 | 12.0 | - |
| CB2 - 50% CaCO ₃ | 1.471 | 1.561 | 4.8 | 41.6 | 1.5 | 32.0 | - | - | - | 0.1 | 20.0 | - |
| SB3 cortical bone | 1.696 | 1.823 | 3.4 | 31.4 | 1.8 | 36.5 | - | - | - | - | 26.8 | - |
| I - 2 mg/mL | 1.001 | 1.025 | 8.6 | 69.6 | 2.2 | 17.6 | - | - | - | 0.1 | 1.9 | 0.2 |
| I - 2.5 mg/mL | 1.002 | 1.026 | 8.6 | 69.5 | 2.1 | 17.5 | - | - | - | 0.1 | 1.9 | 0.3 |
| I - 5 mg/mL | 1.003 | 1.028 | 8.6 | 69.4 | 2.1 | 17.4 | - | - | - | 0.1 | 1.8 | 0.5 |
| I - 7.5 mg/mL | 1.003 | 1.029 | 8.6 | 69.3 | 2.1 | 17. | - | - | - | 0.1 | 1.8 | 0.7 |
| I - 10 mg/mL | 1.005 | 1.031 | 8.6 | 69.1 | 2.1 | 17.3 | - | - | - | 0.1 | 1.8 | 1.0 |
| I - 15 mg/mL | 1.007 | 1.035 | 8.5 | 68.9 | 2.1 | 17.1 | - | - | - | 0.1 | 1.8 | 1.5 |
| I - 20 mg/mL | 1.009 | 1.038 | 8.5 | 68.6 | 2.1 | 17.0 | - | - | - | 0.1 | 1.8 | 1.9 |
| Ca - 50 mg/mL | 1.127 | 1.170 | 7.1 | 62.7 | 2.7 | 17.0 | - | - | - | 0.1 | 4.4 | - |
| Ca - 100 mg/mL | 1.191 | 1.245 | 6.3 | 57.2 | 2.4 | 23.1 | - | - | - | 0.1 | 8.2 | - |
| Ca - 200 mg/mL | 1.319 | 1.396 | 5.1 | 48.1 | 1.9 | 25.7 | - | - | - | 0.1 | 14.6 | - |
| Ca - 300 mg/mL | 1.447 | 1.546 | 4.0 | 40.1 | 1.5 | 30.2 | - | - | - | 0.1 | 19.8 | - |
| Ca - 400 mg/mL | 1.576 | 1.698 | 3.2 | 34.8 | 1.2 | 33.8 | - | - | - | 0.1 | 24.0 | - |
| Ca - 500 mg/mL | 1.707 | 1.851 | 2.5 | 29.7 | 1.0 | 36.8 | - | - | - | - | 27.6 | - |
| Ca - 600 mg/mL | 1.842 | 2.010 | 1.9 | 25.4 | 0.7 | 39.2 | - | - | - | - | 30.6 | - |

of the commercial names. Eight solutions only contain iodine (named I1 to I8), eight other only contain gadolinium (G1 to G8) and the four remaining are mixtures of both contrast agents (M1 to M4). To make diluted solutions, appropriate volumes of water and contrast agent are mixed to obtain 50.0 mL solutions with the concentrations of table 8.2.2. The concentration of vials I1-I7 are biologically relevant [116, 157, 192, 199], and I8 is added to evaluate the performance of VNC imaging on a wider range of ρ_e .

Table 8.2.2. Omnipaque-240 concentration [I], ProHance concentration [Gd] (both in mg/mL) and relative electron density ρ_e of the contrast agent solutions used in the present study.

| Sample | [I] | [Gd] | ρ_e |
|--------|------|------|----------|
| I1 | 1.2 | - | 1.001 |
| I2 | 2.4 | - | 1.002 |
| I3 | 3.6 | - | 1.003 |
| I4 | 4.8 | - | 1.004 |
| I5 | 7.2 | - | 1.006 |
| I6 | 9.6 | - | 1.008 |
| I7 | 19.2 | - | 1.016 |
| I8 | 28.8 | - | 1.024 |
| G1 | - | 1.4 | 1.001 |
| G2 | - | 2.8 | 1.001 |
| G3 | - | 4.2 | 1.002 |
| G4 | - | 5.6 | 1.003 |
| G5 | - | 8.4 | 1.004 |
| G6 | - | 11.2 | 1.005 |
| G7 | - | 22.3 | 1.010 |
| G8 | - | 33.5 | 1.015 |
| M1 | 4.8 | 5.6 | 1.007 |
| M2 | 4.8 | 22.3 | 1.015 |
| M3 | 19.2 | 5.6 | 1.019 |
| M4 | 19.2 | 22.3 | 1.027 |

8.2.2. Image acquisition

For both imaging modalities, all materials (Gammex inserts and contrast agent vials) were scanned using the 3D-printed insert holder and in the same configuration (number of materials per scan and their relative position). DECT data is acquired with the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT (Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) using spectra of 80 and 140 kVp with a tin filter and exposures of 400 and 155 mAs, respectively. A voxel size of $0.29 \times 0.29 \times 1.0 \text{ mm}^3$ and a volume size of $512 \times 512 \times 17$ voxels is used. Images are reconstructed using a filtered backprojection algorithm with a D30s kernel. SPCCT data is acquired with a commercially available SPCCT (MARS V5.0, MARS Bioimaging Ltd., Christchurch, New Zealand) equipped with a 120 kVp source, 0.375 mm brass filtration, and a detector array composed of seven Medipix 3RX chips each containing a CZT semiconductor sensor. The data is acquired with five energy bins in charge summing mode, with thresholds

set at 7.0, 29.0, 48.0, 53.0, and 73.0 keV to leverage the K-edge of gadolinium (50.2 keV) while preserving similar photon fluence across bins. For tissue characterization, the brass filter limits the number of photons in the energy window of 7 to 29 keV. As such, only the four highest energy bins are considered. An exposure of 0.0091 mAs is used to limit pulse pileup. The reconstructed voxel size is $0.25 \times 0.25 \times 0.25 \text{ mm}^3$ ($448 \times 448 \times 80$ voxels), which is larger than the intrinsic pixel size of the Medipix 3RX detectors ($110 \mu\text{m}$) and is chosen to roughly match the DECT voxel size. Image reconstruction is performed with an ordered subset expectation maximization algorithm [200, 196], without beam hardening correction. Example CT scans at selected energy bins are shown for each modality in figure 8.2.1 to illustrate the general image quality as well as the phantom geometry and disposition of the inserts (the first seven inserts of table 8.2.1 are shown).

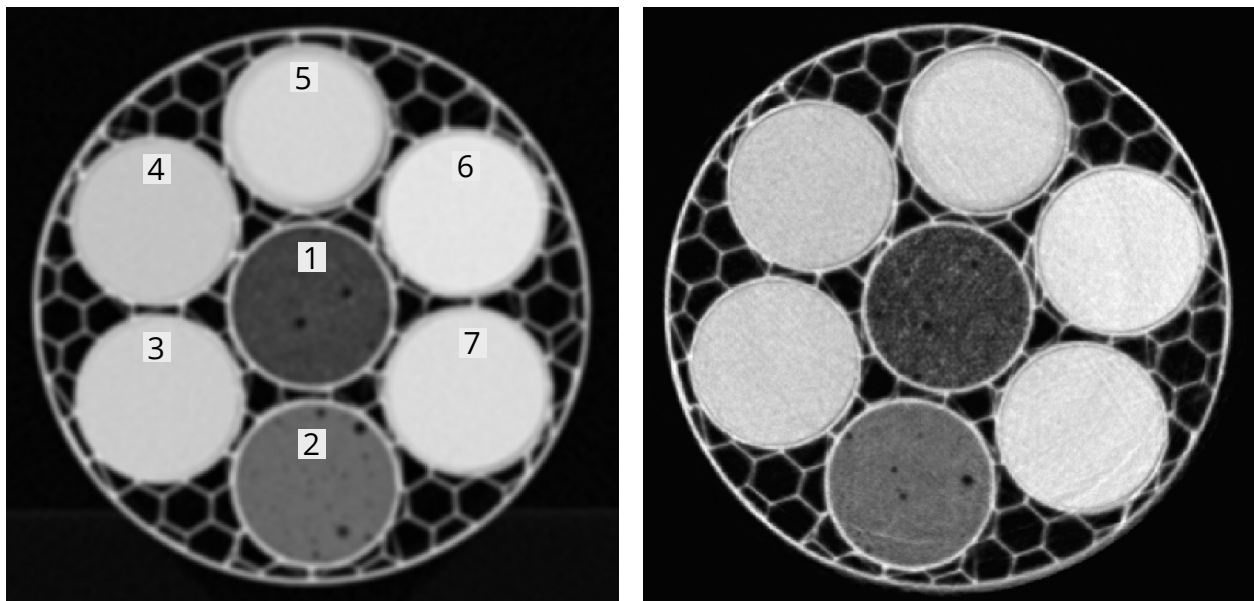


Figure 8.2.1. CT scans for 140 Sn kVp spectrum of DECT (left) and the 53 to 73 keV energy bin of SPCCT (right). Range of CT numbers is -1023 to 200 HU. The images show the 3D printed phantom geometry and the position of the inserts. Inserts labelled 1 to 7 in the DECT image refer, in order, to the first seven inserts in table 8.2.1.

8.2.3. Material characterization

Accurate estimation of RT-related parameters requires the evaluation of ρ_e and the elemental composition of materials. Section 8.2.3.1 describes how to obtain, using principal component

analysis (PCA), an optimized material decomposition basis for the evaluation of ρ_e and elemental fractions. The obtained basis materials are referred to as eigenmaterials, and the material decomposition approach is called eigenmaterial decomposition. In section 8.2.3.2, we provide details on how to derive different sets of eigenmaterials to characterize 1) human substitute materials and 2) contrast agent solutions. Then, to efficiently extract physical parameters using eigenmaterial decomposition for noisy and spectrally overlapping multi-energy measurements, a maximum *a posteriori* (MAP) framework is introduced in section 8.2.3.3. Sections 8.2.3.4 and 8.2.3.5 provide practical details on calibration and numerical optimization for the MAP framework.

8.2.3.1. Eigenmaterial decomposition

The CT number (in Hounsfield Units, HU) of a given medium, for an energy spectrum denoted by n , is, by definition,

$$\text{HU}^{(n)} = 1000 \left(\frac{\mu_{\text{med}}^{(n)}}{\mu_w^{(n)}} - 1 \right) \equiv 1000 \left(u_{\text{med}}^{(n)} - 1 \right). \quad (8.1)$$

Here, $\mu_{\text{med}}^{(n)}$ and $\mu_w^{(n)}$ are respectively the photon attenuation coefficient of the medium and water for energy spectrum n . $u_{\text{med}}^{(n)}$ is called the reduced HU, and can be decomposed as contributions from the elements within the medium [70]:

$$u_{\text{med}}^{(n)} = \rho_{e,\text{med}} \sum_{m=1}^M \lambda_m f_m^{(n)} \equiv \sum_{m=1}^M x_m f_m^{(n)}. \quad (8.2)$$

M is the number of elements present in the mixture, $\rho_{e,\text{med}}$ is the electron density of the mixture relative to water, λ_m and $f_m^{(n)}$ are respectively the electron fraction and electron cross section relative to water (averaged over the n^{th} energy spectrum) of the m^{th} element in the mixture. Each $x_m = \rho_{e,\text{med}} \lambda_m$ is the partial electron density of the m^{th} element in the medium; by construction, $\sum_m x_m = \rho_{e,\text{med}}$. The x_m can be mapped back to mass fractional weights w_m using equations 1, 2 and 8 of Lalonde and Bouchard [16]. As the x_m span ρ_e and elemental composition, full material characterization implies the estimation of all x_m .

However, as the number of energies N acquired in MECT is typically less than M , equation 8.2 cannot be used directly for material decomposition. To solve this, dimensionality reduction can be applied to the elemental basis to make the problem compatible with MECT.

Dimensionality reduction was performed previously for human tissues. Lalonde and Bouchard [16] observed that there is redundancy in the set of partial densities x_m from a database of 71 human tissues [63], as elements are correlated within tissues - hence, the elemental basis is not optimal to describe human tissues. By applying PCA on the set of x_m , a more optimal basis can be extracted, where most of the elemental composition variability can be contained within a novel basis of $K < M$ materials. The virtual materials of the new basis are linear combinations of the original basis, and can thus be seen as having their own elemental composition. Generally, they are called eigenmaterials. In the case where PCA is applied to a database of human tissues, extracted materials are called eigentissues, and eigentissue decomposition (ETD) is performed. In this work, different eigenmaterials are obtained to optimally describe human substitute materials of the Gammex phantoms, as detailed in section 8.2.3.2. Partial electron densities expressed in this new basis are denoted y_k . The attenuation model for eigenmaterial decomposition is:

$$u_{\text{med}}^{(n)} = y_0 f_0^{(n)} + \sum_{k=1}^K y_k f_k^{(n)}. \quad (8.3)$$

Specifically, y_k denotes the partial electron density of the k^{th} eigenmaterial in the medium, and $f_k^{(n)}$ is its electron cross section relative to water, for the n^{th} energy spectrum. The terms y_0 and $f_0^{(n)}$ denote the contribution of the remaining $M - K$ eigenmaterials, referred to as the residual eigenmaterial, which is assumed to be constant in all media [16]. The y_k would typically be extracted from the measured $u_{\text{med}}^{(n)}$ by inverting the system of N equations 8.3. However, as direct inversion causes noise and conditioning issues in MECT [19], a MAP framework (described in section 8.2.3.3) is used to solve for y_k . Then, ρ_e is estimated as $\rho_e \approx y_0 + \sum_k y_k$, and the x_m are obtained with the PCA transformation matrix (equations

27 and B.11 of Lalonde and Bouchard [16]), which can be mapped back to the elemental fractions.

8.2.3.2. *Adapting a database to generate eigenmaterials*

Since this study uses human substitute materials and that their chemical composition differs from human tissues [63], the optimized decomposition basis obtained for human tissues, eigentissues, is not ideal to characterize Gammex inserts. However, similarly to human tissues, there is redundancy in the elemental composition of human substitute materials. Therefore, PCA can be applied on the set of partial electron densities x_m of the Gammex materials, which can be calculated from table 8.2.1. In this work, we use eigenmaterials derived by performing PCA either on all 27 materials of table 8.2.1, or only on the Gammex 467 inserts; practical details are provided in section 8.2.4.

To characterize contrast agent solutions, we use an adaptation of the eigentissue basis combined with the MAP framework (detailed in section 8.2.3.3) for contrast-enhanced imaging. The adaptation is detailed in sections 2.3.3 and 2.4 of previous work [157]. However, the method is slightly altered in this study by adding water to the database of reference human soft tissues when deriving eigentissues. Also, instead of performing PCA with an equal weight on all \mathcal{P} tissues of the database, a weighted PCA is proposed, where the weights of human tissues are set to $W_p = 1$ and the weight of water is set to the number of tissues in the database ($W_p = \mathcal{P} = 71$). Both alterations ensure an accurate reconstruction of ρ_e for water. For simplicity, weights W_p are normalized such that $\sum_p W_p = 1$. Thus, W_p are normalized to $\frac{1}{2\mathcal{P}}$ for tissues and $\frac{1}{2}$ for water. Weighted PCA is similar to conventional PCA, with two modifications, which are discussed in the context of appendix A of Lalonde and Bouchard [16], where the complete procedure to extract eigentissues by performing PCA on a partial electron density matrix \mathbf{X} is provided. Their notation is also used here. \mathbf{X} is a $\mathcal{P} \times M$ matrix with elements x_{pm} representing the partial electron density of the m^{th} element in the p^{th} material of the database. The p^{th} row is \mathbf{x}_p^T , where \mathbf{x}_p is a $M \times 1$ vector containing the set of all partial elemental densities of the p^{th} material, *i.e.* the set $(x_{p1} \dots x_{pM})$. For the first

modification, the data is centred by subtracting the weighted mean to each \mathbf{x}_p instead of the mean, as is typically done for PCA. Mathematically, this means that the partial density matrix \mathbf{X} of equation A.1 in Lalonde and Bouchard is re-defined as $\mathbf{X} = (\mathbf{x}_1^c \dots \mathbf{x}_P^c)^T$, where each $\mathbf{x}_p^c = \mathbf{x}_p - \mathbf{x}^*$ is a $M \times 1$ vector representing the set of centred partial elemental densities of the p^{th} material. The $M \times 1$ vector \mathbf{x}^* is the weighted average of all \mathbf{x}_p , *i.e.* with elements equal to $x_{pm}^* = \sum_{p=1}^P W_p x_{pm}$. For the second modification, the eigenvalue problem is applied on the weighted covariance matrix instead of the original covariance matrix. Mathematically, the covariance matrix \mathbf{C}_X of equation A.3 in reference [16] is replaced by $\mathbf{C}_X = \frac{1}{1 - \sum_{p=1}^P W_p^2} \mathbf{X}^T \mathbf{W} \mathbf{X}$. Here, \mathbf{W} is a diagonal matrix of the normalized weights W_p .

8.2.3.3. Maximum a posteriori framework

The MAP framework is used to generate a cost function to solve the eigenmaterial decomposition problem of equation 8.3. In essence, it finds an estimator of the partial densities $\hat{\mathbf{y}} = (y_1 \dots y_K)^T$ that maximizes data fidelity through a likelihood term, while penalizing physically unrealistic solutions with a prior. This generally helps improving material decomposition in the presence of noisy and poorly conditioned data [19]. In the eigenmaterial decomposition framework, as PCA is performed on a set of known partial elemental densities x_m of selected materials, one also obtains an estimate of their partial eigenmaterial densities y_k , which are used in the prior to constrain the solution.

The voxel-wise MAP approach is formalized as follows. For N attenuation measurements $\mathbf{u} = (u^{(1)} \dots u^{(N)})^T$, the MAP estimator of partial densities, $\hat{\mathbf{y}}$, is the one maximizing the posterior probability $P(\mathbf{y}|\mathbf{u})$. Using Bayes' theorem, the posterior probability can be expressed as the product of likelihood and prior terms, *i.e.* $P(\mathbf{y}|\mathbf{u}) = P(\mathbf{u}|\mathbf{y})P(\mathbf{y})$. The likelihood and prior are respectively defined as [19]

$$P(\mathbf{u}|\mathbf{y}) = \left((2\pi)^N |\boldsymbol{\Sigma}_u| \right)^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\tilde{\mathbf{u}}(\mathbf{y}) - \mathbf{u})^T \boldsymbol{\Sigma}_u^{-1} (\tilde{\mathbf{u}}(\mathbf{y}) - \mathbf{u}) \right); \quad (8.4)$$

$$P(\mathbf{y}) = \frac{1}{\mathcal{P}} \sum_{p=1}^{\mathcal{P}} \left((2\pi)^N |\mathbf{H}| \right)^{-1/2} \exp \left(-\frac{1}{2} (\mathbf{y} - \mathbf{y}^{(p)})^T \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{y}}^{-1} (\mathbf{y} - \mathbf{y}^{(p)}) \right). \quad (8.5)$$

Here, $\tilde{\mathbf{u}}(\mathbf{y})$ is the model defined by equation 8.3. $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{u}}$ is the covariance matrix of the measured \mathbf{u} , given by equation 8.1, which takes into account spectral correlation between measurements. The diagonal elements are the square of the estimated noise level of each $u^{(n)}$ - see equation 23 of Lalonde *et al.* [19]. The prior, equation 8.5, is formulated as a kernel density estimator with centroids located at the partial electronic densities of each tissue from the reference database, denoted $\mathbf{y}^{(p)}$. This prior indicates that \mathbf{y} must lie in proximity of one of the \mathcal{P} tissues of the database, and the Gaussian kernel allows variability for the solution $\hat{\mathbf{y}}$ in terms of composition and density. The bandwidth of the kernel, \mathbf{H} , is a $K \times K$ diagonal matrix, with the diagonal elements defined as $\alpha \cdot \sigma_{y_k}^2$. Each σ_{y_k} is the standard deviation of the eigentissue fractions in dimension k , and α is a regularization parameter. More information on the calculation and choice of those parameters can be found in recent work [19, 157].

Combining eigentissue decomposition (ETD) with the MAP framework results in an approach called Bayesian ETD (BETD). In this work, contrast agents are characterized using BETD, as defined in the second paragraph of section 8.2.3.2, but with water incorporated in the materials database before calculating eigentissues. To characterize Gammex inserts, eigenmaterials are first derived by performing PCA on Gammex materials, as stated in the first paragraph of section 8.2.3.2, and eigenmaterial decomposition is performed within the MAP framework.

8.2.3.4. Calibration

In practice, as the source spectrum and detector response are not easily measurable, the electron cross section of the k^{th} eigenmaterial for energy n , introduced in equation 8.3 as $f_k^{(n)}$, is unknown. To estimate $f_k^{(n)}$ for eigenmaterials, the stoichiometric approach detailed in appendix C of Lalonde and Bouchard [16] is used. For contrast agents, a direct approach is used to obtain each contrast agent cross section, $f_c^{(n)}$. Based on equation 8.2, the attenuation

of a mixture of C contrast agents diluted in water is decomposed into contrast agents and water (with cross section $f_w^{(n)}$) fraction:

$$u_{\text{med}}^{(n)} = \rho_{e,\text{med}} \left[\sum_{c=1}^C \lambda_c f_c^{(n)} + \left(1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c \right) f_w^{(n)} \right]. \quad (8.6)$$

Each contrast agent cross section $f_c^{(n)}$ is estimated via a least-squares fit on equation 8.6 using a set of L contrast agent solutions, each of known electron density $\rho_{e,\text{med}}$ and electron fraction λ_c and whose attenuation $u_{\text{med}}^{(n)}$ is obtained by averaging the measured attenuation over a region of interest for each solution. To estimate each λ_c and $\rho_{e,\text{med}}$ for a solution of known concentration, the following system of equations is solved:

$$\rho_{e,\text{med}} = \left(\frac{1 - \sum_{c=1}^C \lambda_c}{\rho_{e,w}} + \sum_{c=1}^C \frac{\lambda_c}{\rho_{e,c}} \right)^{-1}, \quad \text{and} \quad \lambda_c = \frac{\rho_{e,c} [C]}{\rho_{e,\text{med}} [C_0]} \quad (8.7)$$

the first equation is a conservation of volumes constraint [157], and the second stems from the relationship between concentration and density [116]. $\rho_{e,c}$ and $[C_0]$ are respectively the pure contrast agent electron density and concentration (listed in section 8.2.1), $[C]$ is the diluted solution concentration (given in table 8.2.2), and $\rho_{e,w}$ is the relative electron density of water. For instance, to estimate $f_c^{(n)}$ of the iodine-based contrast agent ($C = 1$), solutions I1 to I8 ($L=8$) are used. For simplicity, concentrations of iodine- and gadolinium-based contrast agent are referred to as [I] and [Gd].

8.2.3.5. *Practical implementation*

Partial electron densities \mathbf{y} are found by maximizing the posterior probability $P(\mathbf{y}|\mathbf{u})$, defined as the product of equations 8.4 and 8.5, with respect to \mathbf{y} using a nonlinear solver. In this work, all methods used to perform tissue characterization are implemented in MATLAB R2019b (MathWorks, Natick, MA), and the nonlinear solver `fminsearch` is used. The regularization parameter α is set to 0.04 for both modalities in all experiments, consistently with previous work [157]. When calculating the proton stopping power (SPR), a proton energy of 200 MeV is used. For contrast-enhanced imaging, a prior is used for the contrast agent

electronic fractions. As defined in equations 31 and 32 of a previous study [157], the prior is uniform in the interval $[0,0.15]$ and zero elsewhere, to eliminate unrealistic values.

8.2.4. Quantitative performance evaluation

The quantitative performance of the MARS and DECT are compared in two main experiments. Experiment #1 consists of scans of both Gammex phantoms, and is further divided to analyze subsets of all materials scanned. Experiment #1a is focused on quantitative analysis performed solely on the inserts of the Gammex 467 phantom, while experiment #1b is focused on analysis performed on all inserts of the Gammex 467 and 472 phantoms. This is allows to evaluate how variations in the reference database used to derive eigenmaterials affect the results. Experiment #2 consists of scans of all 20 contrast agent solutions presented in table 8.2.2. Similarly to the previous experiment, #2a performs analyses using eigentissues and iodine only for material decomposition, while #2b uses iodine and gadolinium.

Concerning the material decomposition algorithms used for each experiment, experiment #1 uses the general eigenmaterial decomposition approach detailed in section 8.2.3.1, with different databases for #1a (Gammex 467) and #1b (Gammex 467+472), as described in the first paragraph of section 8.2.3.2. Two and four eigenmaterials are respectively used for DECT ($K = N = 2$) and SPCCT ($K = N = 4$). For experiment #2, the material decomposition approach described in paragraph 2 of section 8.2.3.2 is used, while calibration is performed following section 8.2.3.4. For a MECT system with N energies, experiment #2a is analyzed using $K = N - 1$ eigentissues and iodine, while for experiment #2b, $K = N - 2$ eigentissues with iodine and gadolinium as the remaining basis materials are used. For both modalities, material decomposition is performed with the MAP framework detailed in section 8.2.3.3.

In experiment #1, the accuracy of ρ_e , SPR and elemental fractions is investigated. After obtaining partial eigenmaterial densities \mathbf{y} with the MAP framework, equations 1, 2, 8,

27 and B.11 of reference [16] are used to obtain ρ_e and elemental fractions. The SPR is obtained using Bethe’s formula and the Bragg additivity rule for the mean excitation energy, respectively equations 31 and 32 of Lalonde and Bouchard [16]. For experiment #2, contrast agent concentrations and VNC electron density are evaluated following the methodology of section 2.3.3 in previous work [157].

Furthermore, to validate the performance of the eigenmaterial decomposition approach, the DECT datasets of experiments #1a and #1b are also analyzed with the highly accurate (ρ_e , Z) characterization method for DECT proposed by Bourque *et al.* [70], with a calibration order of $M = K = 4$. For experiment #2b, the MAP framework is compared to a maximum likelihood (ML) material decomposition approach which uses water, iodine and gadolinium as basis materials. The ML approach uses the model of equation 8.6 to estimate via least squares the partial densities of water, iodine and gadolinium, and uses calibrated cross sections following the procedure detailed in section 8.2.3.4. The procedure to perform ML decomposition from the model of equation 8.6 is provided in section 2.3 of previous work [157].

8.3. RESULTS

Figures 8.3.1 and 8.3.2 show the results of experiment #1, detailed in section 8.2.4, which investigates the accuracy of physical parameters of both Gammex phantoms using DECT and SPCCT. Specifically, the root mean square (RMS) error of RT-related quantities (ρ_e and SPR), calculated over all concerned inserts, are shown in figure 8.3.1, while figure 8.3.2 shows the RMS error of major elemental mass fractions (H, C, N, O, P, Ca and I). As C and O are strongly anticorrelated, the combined error on C+O is reported. In both figures, results of experiment #1a (using the Gammex 467 only) are shown on the left panel, and #1b (467 and 472) on the right panel. For figure 8.3.1, the RMS error is reported as a relative error (in %), while the RMS error in figure 8.3.2 is reported as an absolute error (in percentage points, or p.p.).

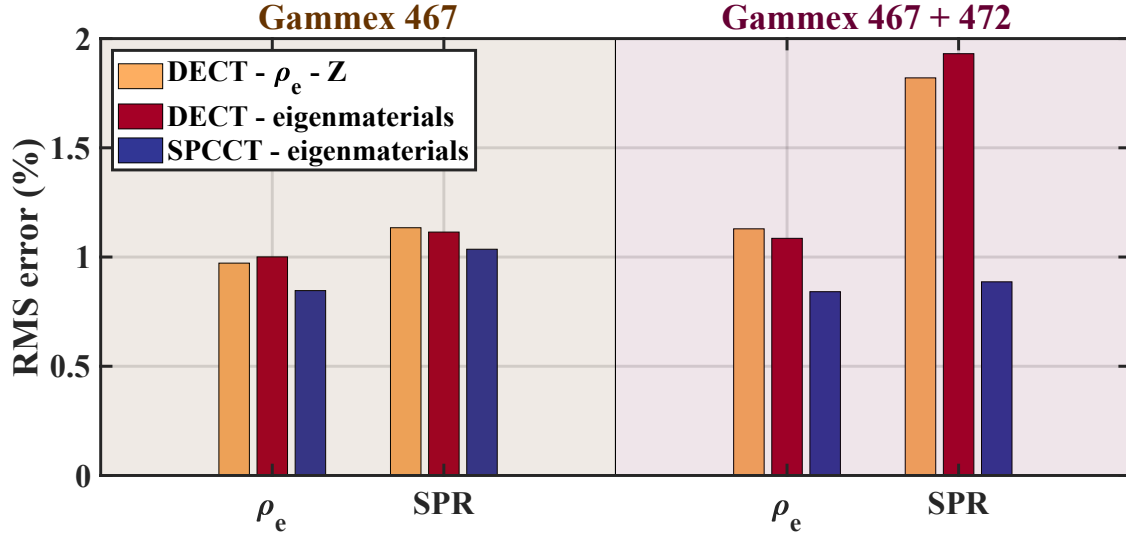


Figure 8.3.1. Accuracy of ρ_e and SPR for DECT (using eigenmaterials and ρ_e -Z characterization methods) and SPCCT (eigenmaterials method), using two subsets of the Gammex phantoms.

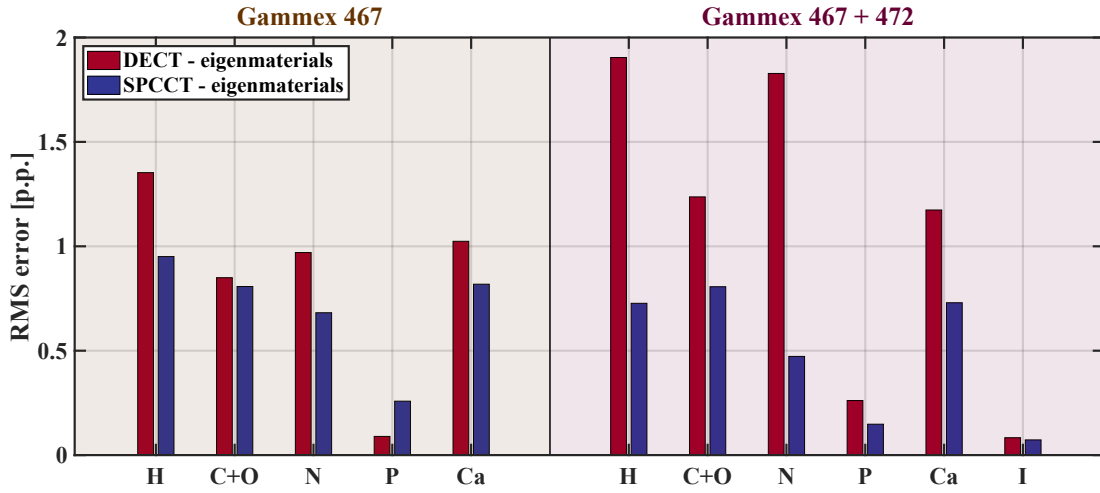


Figure 8.3.2. Accuracy of main elemental fractions estimated with DECT and SPCCT using two subsets of the Gammex phantoms. The error on the sum of C and O is reported due to their strong anticorrelation.

RMS errors for ρ_e , calculated over all Gammex 467 and 472 inserts are 1.12% (DECT, ρ_e - Z), 1.09% (DECT, eigenmaterials) and 0.84% (SPCCT, eigenmaterials). For SPR, RMS errors are respectively 1.82, 1.93 and 0.89%. Concerning elemental mass fractions, figure 8.3.2 shows that their accuracy is enhanced by using more energies for the two cases and all elements, except for P mass fractions analyzed only for the Gammex 467 inserts. For

instance, the RMS error calculated over all Gammex 467 and 472 inserts, for H, C+O and N are respectively reduced from 1.9 to 0.7 percentage points (p.p), from 1.2 to 0.8 p.p, and from 1.8 to 0.5 p.p. For P and Ca, errors are reduced from 0.3 to 0.1 p.p, and from 1.2 to 0.7 p.p. For I, the reduction is marginal, 0.08 to 0.07 p.p. While not shown in figure 8.3.2, the RMS error on C and O for experiment #1b are respectively reduced from 59.1 to 13.5 p.p., and from 60.1 to 13.9 p.p.. For experiment #1a, the RMS errors are reduced from 26.4 to 20 p.p., and from 27.1. to 20.2 p.p.

The analysis of experiment #1b is further detailed in figure 8.3.3, where the accuracy of ρ_e , SPR and calcium mass fractions for the 12 bone inserts is presented.

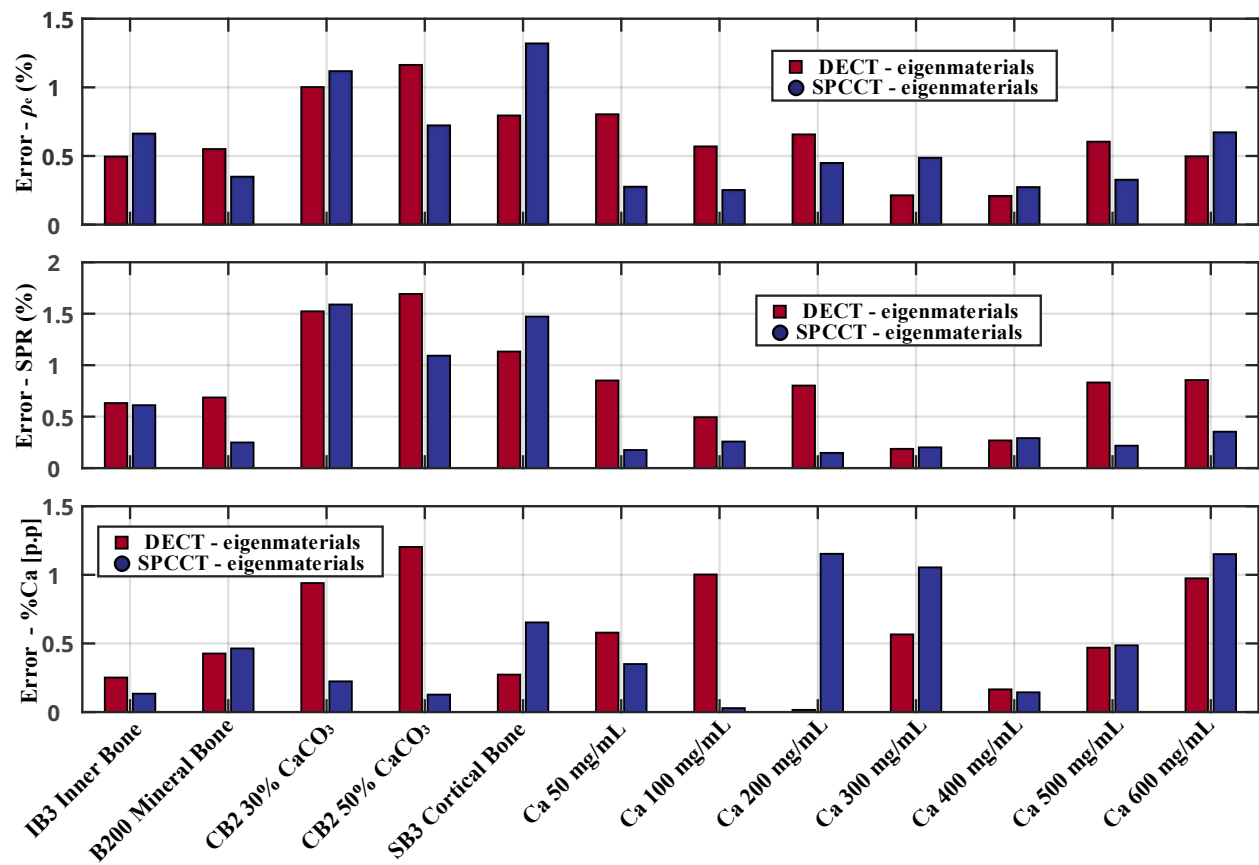


Figure 8.3.3. Bone quantitative analysis from the Gammex 467 and 472 using DECT and SPCCT. From top to bottom : relative error on ρ_e , SPR, and error on the calcium mass fraction. Absolute values of the errors are presented.

Based on figure 8.3.3, both modalities can characterize bones with a similar quantitative accuracy. RMS errors on ρ_e averaged over all bone inserts, for DECT and SPCCT, are 0.69 and 0.65%. For SPR, the RMS errors are 0.93 and 0.74%, while they are of 0.68 and 0.64 p.p. for the calcium mass fraction.

Remaining results focus on comparing the contrast-enhanced capabilities of both modalities (experiment #2). Results of #2a are given in figure 8.3.4, where the quantitative accuracy of [I] and the VNC electron density $\rho_{e,VNC}$ of the 8 iodine solutions is provided. For the same solutions, the visual quality of the parametric maps is shown in figure 8.3.5.

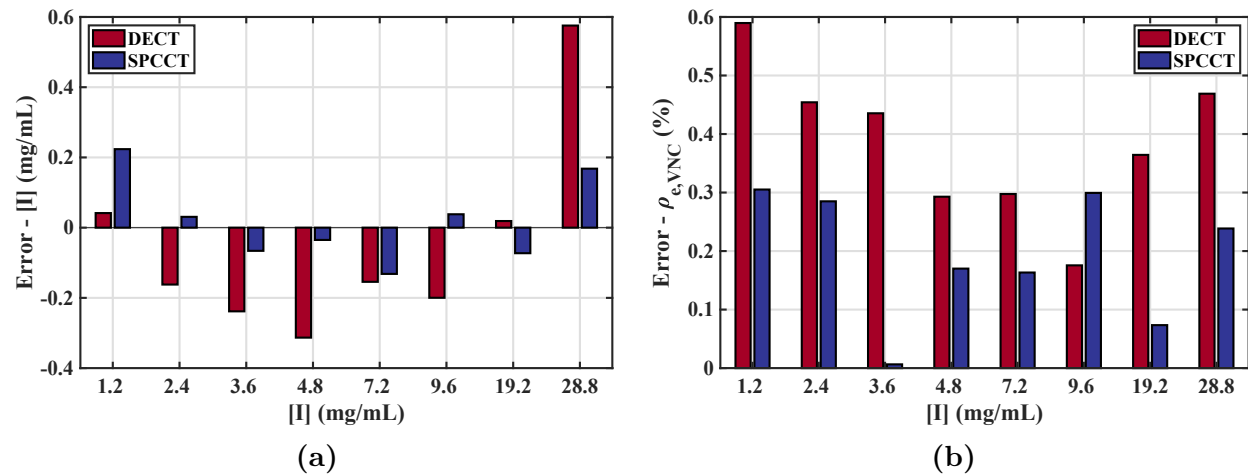


Figure 8.3.4. Quantitative accuracy of physical parameters from iodine-based contrast agent solutions with DECT and PCCT. The error on [I] and the absolute relative error on $\rho_{e,VNC}$ are presented respectively in subfigures (a) and (b).

The RMS error on [I], calculated over all 8 vials, is reduced from 0.27 to 0.12 mg/mL with SPCCT. For $\rho_{e,VNC}$, the RMS error is reduced from 0.40 to 0.22%. Finally, the results of experiment #2b, which illustrates the capabilities of the MARS scanner to perform quantitative analysis with two contrast agents (iodine and gadolinium based), are provided in figure 8.3.6, where the accuracy of $\rho_{e,VNC}$, [I] and [Gd] in all 20 contrast agent solutions is evaluated (in 2.3 cm circular regions of interest located at the center of each vial). The RMS error of [I] in iodine vials, for the MAP and maximum likelihood frameworks, is 0.26 and 0.39 mg/mL, respectively. For [Gd] in gadolinium vials, the RMS error is 0.23 and 0.70 mg/mL, respectively. For $\rho_{e,VNC}$, RMS errors are 0.43 and 0.53%, respectively.

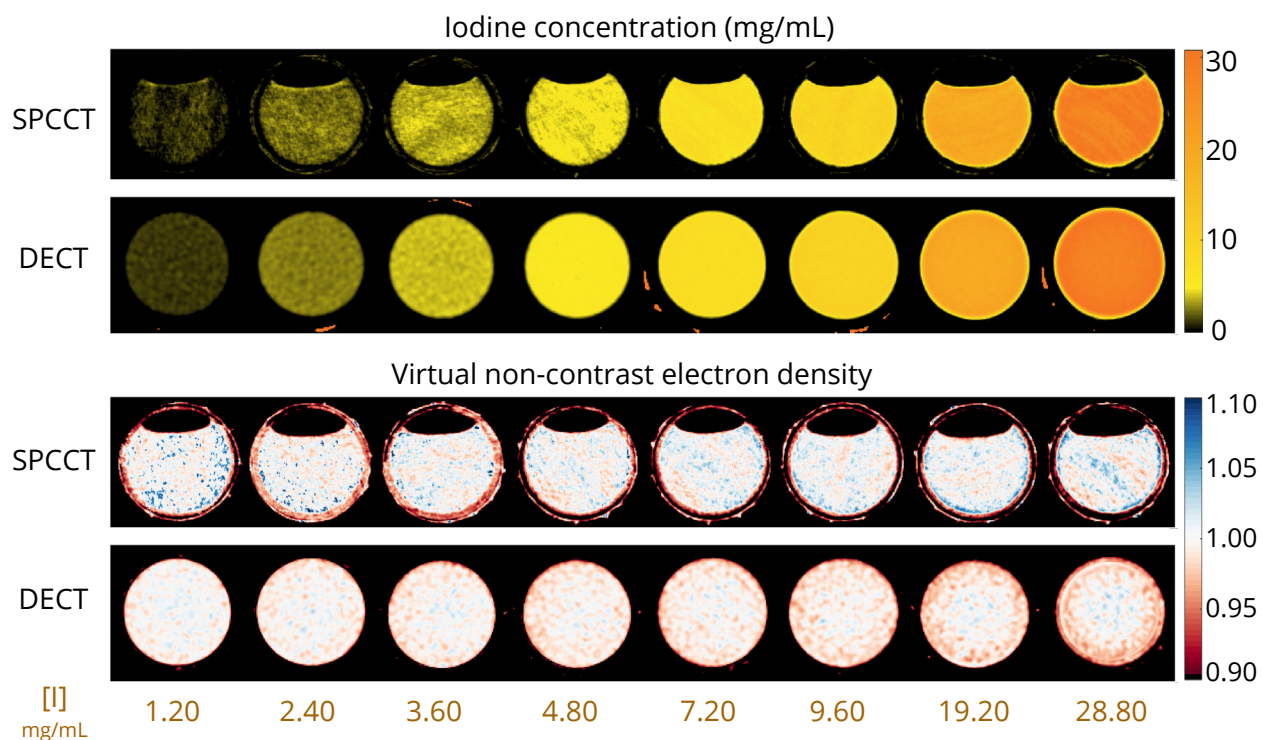


Figure 8.3.5. Parametric maps calculated with BETD on the 8 iodine vials for [I] (top) and $\rho_{e,VNC}$ (bottom). The ground truth for $\rho_{e,VNC}$ is 1.00 (water). Selected slices for both modalities are not the same, but close ones. As the vials are homogeneous, the comparison should not be affected. Although the same vials are used for both modalities, a meniscus-like shape is observed for SPCCT because the vials are not entirely filled with the solution and they could not be tilted, while the vials were tilted with DECT.

8.4. DISCUSSION

The results of experiments #1 and #2, presented in figures 8.3.1 to 8.3.5, indicate that the quantitative performance of the MARS SPCCT is comparable, and slightly superior to that of a commercial DECT scanner in terms of the quantification accuracy for the physical properties of human substitute materials and contrast agents diluted in water. These general conclusions are in agreement with recent experimental [140, 192] and simulation [176, 157] studies which investigated the relative performance of SPCCT and DECT modalities, and this work validates the MARS technology to perform quantitative imaging for radiotherapy.

Figures 8.3.1 and 8.3.2 highlight the superior performance of SPCCT to estimate radiotherapy-related parameters for human substitute materials, with lower RMS errors

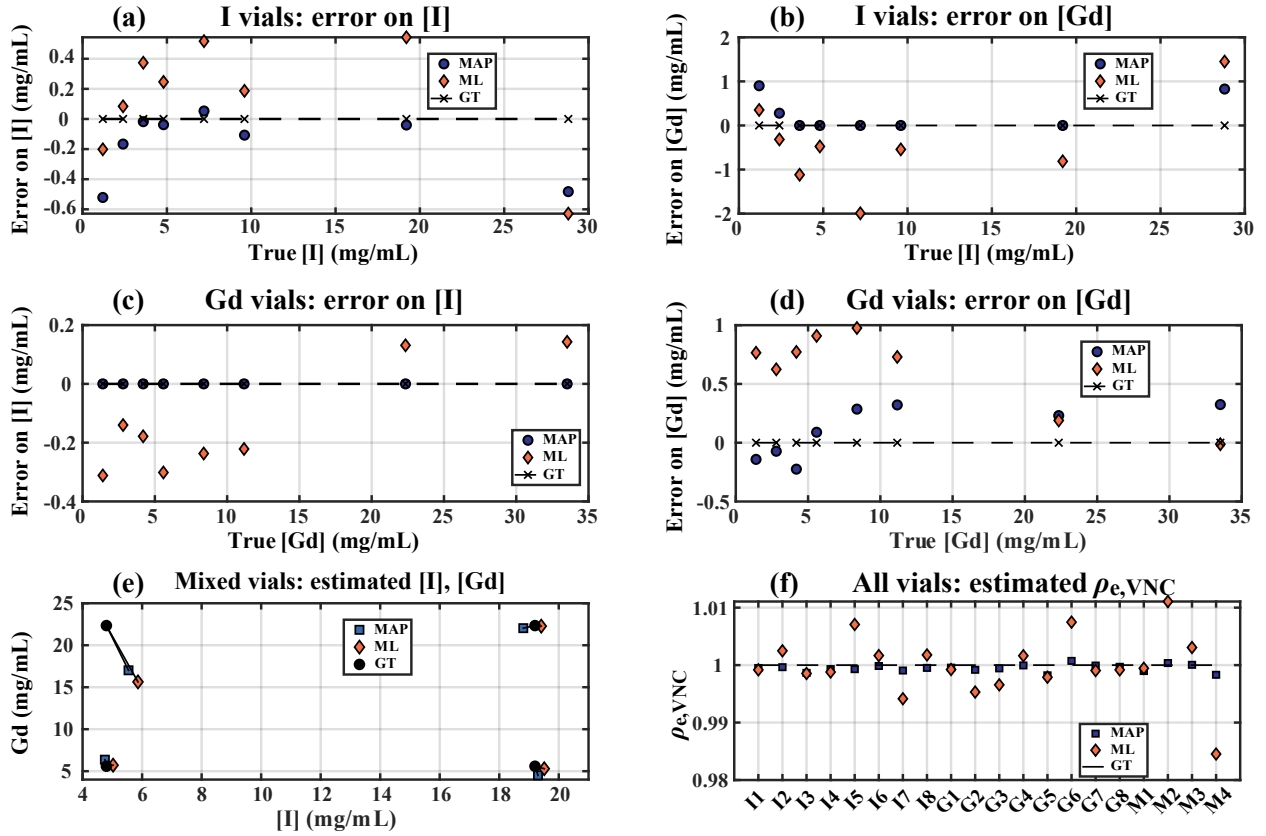


Figure 8.3.6. Performance of multi-contrast agent characterization with SPCCT. Errors on the estimated [I] (a) and [Gd] (b) for the 8 iodine only vials. Errors on the estimated [I] (c) and [Gd] (d) for the 8 gadolinium only vials. (e) shows the quantification accuracy of contrast agent concentrations in the four mixed solutions, with data points for the same vials joined by lines, and (f) shows estimated $\rho_{e,VNC}$ for all vials.

obtained for SPCCT in all cases. Better accuracy on ρ_e for human substitute materials can thus be obtained when using more than two energies. While the attenuation coefficient of most materials in the Gammex phantoms can be well approximated as a linear combination of two processes (or by decomposition into two eigenmaterials), additional measurements [201] and eigenmaterials [16] can provide higher accuracy, as the intrinsic dimensionality of low- Z materials cross sections for diagnostic imaging is higher than two [141]. However, the material decomposition algorithm should ideally be robust to noise and weak system conditioning to reach higher accuracy, which is the case with the presented MAP framework, as it constrains the physical parameters to vary within a specific range defined by the prior. For SPR, larger benefits are obtained with SPCCT, as the SPR requires estimates of the elemental mass fractions, which are inferred more accurately using additional basis

materials [16]. The results of figure 8.3.2 provide an experimental confirmation that using more adequately chosen basis functions leads to a better reconstruction of the elemental fractions of human substitute materials.

The RMS errors shown in the left panel of figure 8.3.1 are consistent with the work of Taasti *et al.* [140], who reported a RMS error of 1.0% on the SPR of 9 animal tissue samples for SPCCT with 4 energy bins, while their DECT approach provided a RMS error of 1.3%. For the Gammex 467 inserts, we obtained RMS errors of 1.13 and 1.03% for the SPR respectively with SPCCT and DECT (eigenmaterials). A simulation study has shown that improvements of this magnitude for the SPR can lead to a more accurate estimation of the range of proton pencil beams [176]. The improvement in SPR accuracy with SPCCT is more important when evaluated on all inserts of Gammex 467 and 472 combined, with RMS errors of 1.93 and 0.89% respectively for DECT (eigenmaterials) and SPCCT, for an improvement of 1.04 p.p. against the 0.10 p.p. improvement for the 467 phantom only. While these results illustrate again the advantages of SPCCT, they mostly point out that it is difficult to have a DECT method (with two basis materials) that performs well on a wide range of iodine concentrations, calcium concentrations and various human substitute materials ranging from lung to cortical bone. With SPCCT, which allows more basis materials, the full variability in chemical composition can be better captured.

The comparison of the eigenmaterial and $\rho_e - Z$ approaches for DECT shown in figure 8.3.1 validates the eigenmaterial formalism, which mostly performs similarly to the $\rho_e - Z$ method. It should be noted that the RMS error on the SPR for the $\rho_e - Z$ approach obtained in this study with the Gammex 467 inserts only is larger (1.13%) than the one obtained for the same inserts in the original study (0.78%) [70]. In the original study, a calibration order of $M = K = 6$ was used, while an order of 4 is used in this work, for all methods. While an order 6 provides better results on the calibration data itself, it provides lower robustness to noise, and a lower order is therefore preferred [108]. Because an order 4

will generalize better to noisy measurements, it provides a more realistic indication of the general performance of the method.

It is worth noting that, for human substitute materials, the eigenmaterial approach with the MAP framework (both for DECT and SPCCT) produces inaccurate C and O estimates on their own, with RMS errors ranging between 13 and 20 p.p. for SPCCT and 26 to 60 p.p. for DECT. However, the error on C+O is small, being ≤ 1.2 p.p. for both modalities. This is because, similarly to human tissues [63], C and O are strongly anticorrelated in human substitute materials (see table 8.2.1). Eigenmaterials naturally account for correlations, and errors in the partial eigenmaterial densities \mathbf{y} are amplified in individual fractions of C and O. Large errors in C and O have been observed in a previous simulation study by Landry *et al.* [124], who proposed a DECT-based method to quantify C and O content in human tissues. Errors of up to 20% were obtained for C and O in some simulated human tissues. The order of magnitude of their errors ($\approx 20\%$) is comparable with our experimental DECT results for the Gammex 467 inserts, with RMS errors of respectively 26 and 27% for C and O. As the eigenmaterial method tries to maximize the accuracy of all elemental fractions, it is expected that in some specific elements, such as C and O, it might underperform compared to other methods optimized for specific elements. Nonetheless, the approach presented here produces highly accurate estimates of all other elements. Overall, our results indicate that it is a difficult task to characterize simultaneously ρ_e and the fractions of H, C, N, O, P, Ca, and I from two measurements obtained in DECT, although appreciable benefits can be obtained with the four measurements provided by SPCCT. Further optimizing the estimation of C and O is left for future work.

Figure 8.3.3 shows that, for bone inserts of both Gammex phantoms, the quantitative accuracy of DECT and SPCCT are comparable for ρ_e , SPR and the calcium fraction. Bones are investigated individually as they are a type of tissue whose SPR estimates can be biased in single-energy CT with current conversion methods [108], and where benefits

using multi-energy modalities are expected. Validating the MARS to perform quantitative analysis of bones is thus of high interest for particle therapy, and the obtained results confirm that high quantitative accuracy can be achieved with both DECT and SPCCT. However, there is no apparent benefit in using more than two energies to obtain more accurate radiotherapy-related quantities for bones. Indeed, >99% of the variability in human bones can be described with two parameters [16], and the benefits of using four instead of two basis materials are expected to be minimal.

For contrast-enhanced imaging, the results of figure 8.3.4 illustrate that the MARS can infer more accurately the iodine concentration and $\rho_{e,\text{VNC}}$ for the 8 iodine vials than the commercial DECT system. The advantages of a photon counting system to characterize iodine solutions have also been observed in another experimental study by Tao *et al.* [192], who have reported, for various iodine vials with concentrations between 0 and 15 mg/mL, iodine quantification errors ≤ 0.4 mg/mL for DECT (80/140 Sn kVp) and ≤ 0.3 mg/mL for SPCCT (80/140 Sn kVp, with each spectrum further divided into two bins). Our results of figure 11.2.3a are highly consistent with their results. Concerning $\rho_{e,\text{VNC}}$, our results are in agreement with a previous simulation study [157], where it was reported that SPCCT reduces the RMS error by ≈ 0.2 p.p. on $\rho_{e,\text{VNC}}$ against DECT for selected contrast-enhanced human tissues (kidneys and blood vessels, with an average iodine concentration of ≈ 5 mg/mL). This is in agreement with figure 8.3.4b, where the RMS error on $\rho_{e,\text{VNC}}$ over all vials is reduced from 0.40% (DECT) to 0.22% with SPCCT. The spectral information provided by SPCCT thus appears to provide a slightly more accurate estimation of [I] and of $\rho_{e,\text{VNC}}$, which is useful for contrast-enhanced imaging in radiotherapy.

Parametric maps of quantitative parameters for the 8 iodine vials presented in figure 8.3.5 show the general image quality of both MECT modalities. While SPCCT maps are generally more accurate than DECT, they appear noisier. This is mainly due to the lower exposure used for SPCCT (400/155 mAs for the 80/140 kVp spectra of DECT against 0.0091 mAs

for SPCCT), the smaller pixel size, and lack of noise reduction by the MARS reconstruction algorithms. Indeed, by averaging the standard deviation of the HU in a central region of interest of each iodine vial over all energy bins and vials, one obtains an estimated noise of 15 HU for DECT and 80 HU for SPCCT, 5.3 times higher than DECT. Therefore, noisier parametric maps are expected. However, the noise in parametric maps obtained by comparing the standard deviation of $[I]$ and $\rho_{e,VNC}$ in each vial between DECT and SPCCT is not increased by a factor of 5.3, which indicates that the propagation of noise in SPCCT datasets is reduced when using a MAP framework. Figure 8.3.5 shows the presence of ring artifacts in vials of high concentration, which is typical with current SPCCT technologies [15] and limits their quantitative accuracy in concerned regions. Thus, while SPCCT has the potential of providing highly accurate parametric maps, technical challenges (such as ring artifacts and pulse pileup) limit the clinical implementation of the technology.

Results presented in figure 8.3.6 show the quantitative performance of the MAP framework combined with the MARS SPCCT for multi-contrast agent imaging. Cross-talk between contrast agents (concentration of gadolinium in iodine vials, and vice-versa) is extremely limited with the MAP framework, as opposed to the ML estimation. The accuracy of $\rho_{e,VNC}$, $[I]$ in iodine vials and $[Gd]$ in gadolinium vials is always more accurate with the MAP framework. For the mixed vials, the MAP also largely outperforms the ML approach for $\rho_{e,VNC}$. Contrast agent fractions are estimated with high accuracy for 3 out of 4 mixed vials. Excluding the high $[Gd]$ and low $[I]$ mixture, the RMS error on $[I]$ and $[Gd]$ with the MAP method is 0.20 and 0.80 mg/mL, respectively. The RMS errors obtained for iodine and gadolinium are respectively slightly lower and comparable to those of another multi-contrast agent study by Tao *et al.* [199], although that study also investigated the quantification of bismuth in addition to iodine and gadolinium, and used a different range of concentrations for calibration. While performing ML multiple contrast agent decomposition in an iodine vial of 5 mg/mL, Tao *et al.* have reported an error of 0.2 mg/mL on $[I]$. This is in agreement with the error of ≈ 0.2 mg/mL for the 4.8 mg/mL iodine vial obtained

with our implementation of ML decomposition (figure 8.3.6a). The MAP framework provided an error less than 0.05 mg/mL. In the present study, both the MAP and ML methods are unable to recover accurately [Gd] in the high [Gd] and low [I] mixture. The gadolinium concentration in this mixture (22.34 mg/mL) is much higher than typically studied concentrations (between 4 and 10 mg/mL [199, 202]) and highlights difficulties in resolving contrast agent concentrations in mixed solutions where high concentrations are used.

While the present work validates the quantitative capabilities of the MARS scanner with respect to DECT, future developments are necessary to bring the technology from a micro-CT system to a clinical imaging device for radiotherapy. Furthermore, the results obtained with the MARS system are obtained with a specific set of image acquisition parameters, and the differences between DECT and the MARS system are only valid for this set of parameters, which might not be optimal for quantitative analysis of human substitute materials. Furthermore, it should be noted that the global accuracy of DECT and PCCT might be overestimated, because the calibration and performance evaluation is performed on the same materials. The impact of the choice of energy thresholds, pixel size [203], and reconstruction algorithm on the quantitative accuracy of radiotherapy-related parameters is left for future work. Finally, as DECT and MARS are compared using post-reconstruction characterization approaches, the impact of performing characterization on projection data should be assessed in future studies.

8.5. CONCLUSION

The quantitative accuracy of the MARS spectral photon-counting CT scanner for applications in radiotherapy has been validated experimentally using a carefully adapted maximum *a posteriori* framework to quantify the physical properties of human substitute materials. The accuracy of the SPCCT system is found slightly superior to that of a commercial DECT system to estimate radiotherapy-related parameters such as the electron density, the proton

stopping power, elemental fractions as well as contrast agent fractions and virtual non-contrast electron density. With SPCCT, the largest benefits are obtained for the estimation of the elemental mass fractions, which are useful for Monte-Carlo based dose calculation and particle therapy.

8.6. ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge financial support by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC RGPIN/04178-2015 and scholarship PGDS3-490047-2016). We also acknowledge Dr. Philip Wong and Dr. Julie Lafontaine at CRCHUM and Andréanne Lapointe for providing tools and insights to create the contrast agent solutions, as well as St ephane Bedwani for the DECT measurements. The MARS project was funded by the Ministry of Business, Innovation and Employment (MBIE), New Zealand under contract number UOCX1404, by MARS Bioimaging Ltd and the Ministry of Education through the MedTech CoRE. MARS authors would like to acknowledge the Medipix2, Medipix3, Medipix4 and MARS collaborations.

Chapitre 9

IMAGERIE PRÉ-RECONSTRUCTION ANALYTIQUE : INTRODUCTION À L'ARTICLE 4

9.1. MISE EN CONTEXTE ET OBJECTIFS

Ce chapitre est une opportunité de prendre du recul sur les résultats obtenus dans les articles 1 à 3. Le potentiel du SPCCT pour l'imagerie quantitative en radiothérapie a été évalué autant par simulations qu'expérimentalement, et un certain bénéfice est obtenu par rapport au DECT. Les études concernant ETD effectuées jusqu'à présent sont en caractérisation des tissus post-reconstruction.

Dans cette approche, les données brutes (radiographies, ou projections) \mathbf{p} sont obtenues au CT, et les cartes d'atténuation $\boldsymbol{\mu}$ sont reconstruites par FBP ou reconstruction itérative. L'estimation de paramètres physiques $\boldsymbol{\theta}$ est effectuée directement à partir des mesures d'atténuation $\boldsymbol{\mu}$ en analysant chaque voxel individuellement.

Avec $\boldsymbol{\theta} = \{\rho_e, Z\}$, l'approche est schématisée pour le DECT à la figure 9.1.1. Les cartes d'atténuation peuvent être biaisées par des artefacts de reconstruction tels que le durcissement du faisceau (BH), étant donné l'utilisation de l'approximation monoénergétique lors de la reconstruction. L'exactitude des paramètres $\boldsymbol{\theta}$ en caractérisation post-reconstruction est ainsi ultimement limitée par des erreurs systématiques dans $\boldsymbol{\mu}$ introduites au niveau de la reconstruction, puisque ces biais se propagent en partie lors de l'estimation des $\boldsymbol{\theta}$.

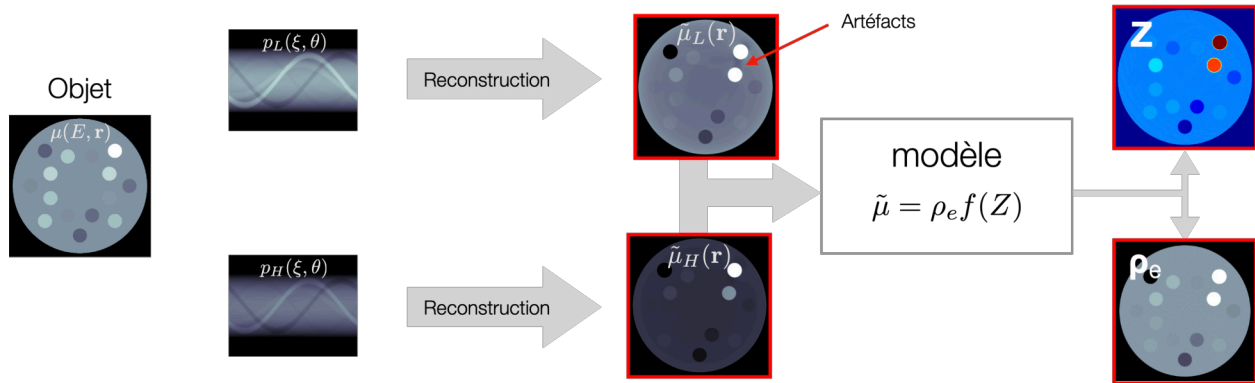


FIGURE 9.1.1. Schéma de la méthode post-reconstruction. La reconstruction introduit des artéfacts dans les images. Ces artéfacts se propagent par la suite dans l'estimation des paramètres physiques.

À l'opposé, la caractérisation des tissus pré-reconstruction, dont le principe de base a été introduit à la section 2.4.3, vise à limiter la propagation de ces artéfacts en modélisant la nature polyénergétique du spectre. Comme illustré à la figure 2.4.2, la résolution voxel par voxel se fait au niveau du sinogramme. Plutôt que de résoudre θ à partir de μ pour chaque voxel, on extrait la transformée de Radon des paramètres physiques dans θ à partir de la projection \mathbf{p} à chaque voxel de sinogramme, défini par un angle de projection θ et une position de détecteur ξ . Puisque le modèle reliant les projections à la transformée de Radon de θ inclut la nature polyénergétique du faisceau, il est possible par la suite de reconstruire les cartes de θ par FBP, qui seront exemptes d'artéfacts spectraux. En pré-reconstruction, il n'y a donc aucune reconstruction de μ ; on vise à obtenir directement des images quantitatives de θ .

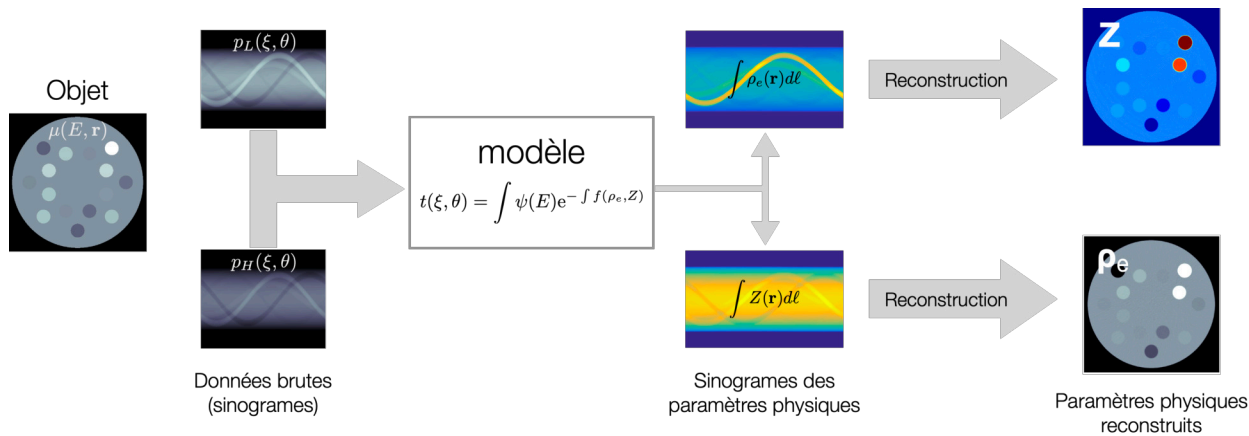


FIGURE 9.1.2. Schéma de la méthode pré-reconstruction.

Peu importe la précision atteignable par une approche MECT post-reconstruction telle qu'ETD, le biais sur $\bar{\mu}$ dû aux artéfacts peut facilement être le facteur limitant la performance de la caractérisation des tissus en MECT. Plusieurs auteurs suggèrent que le développement d'approches pré-reconstruction est la prochaine étape afin que le MECT atteigne son plein potentiel [204, 99, 205, 108, 19].

En addition aux artéfacts directement observables dans les images, le BH est responsable d'une autre limite des approches pré-reconstruction. Comme ces approches fonctionnent par étalonnage sur des fantômes, la taille du fantôme et la disposition de ses insertions mènent à un certain niveau de BH dans les images. La relation de calibration, qui relie μ à θ , est donc dérivée dans des conditions spécifiques de BH. La caractérisation des tissus est donc possiblement inconsistante dans le cas où les conditions de BH lors de la calibration et au moment d'un scan patient subséquent diffèrent. Par exemple, Wohlfahrt et coll. [206] illustrent les bénéfices d'effectuer une calibration différente selon de la taille du patient, ce qui ajoute un niveau de complexité aux méthodes post-reconstruction.

Les méthodes pré-reconstruction sont en développement depuis plus de 40 ans, notamment depuis la paramétrisation ρ_e et Z_{eff} d'Alvarez et Macovski [18], et la généralisation en décomposition à N matériaux de Lehmann et coll. [135]. Plus récemment, Roessl et Proska ont généralisé l'approche d'Alvarez et Macovski à l'imagerie des K edge [118]. Plusieurs études [207, 208, 209, 137] ont cependant établi que la paramétrisation d'Alvarez et Macovski est intrinsèquement limitée en précision pour décrire les tissus humains dans la gamme d'énergies diagnostiques. Plus récemment, Lalonde et Bouchard [16] ont illustré, à l'aide des eigentissues, qu'il est possible de dériver une base de décomposition plus optimale que les bases conventionnelles afin de décrire les tissus humains.

Ces études suggèrent que, dans le contexte de l'imagerie pré-reconstruction, les paramétrisations actuelles du coefficient d'atténuation $\mu(E)$ ne sont pas optimales pour la

caractérisation des tissus humains en MECT, et que des gains en précision pourraient être obtenus en adaptant la méthode ETD au contexte pré-reconstruction. Combiné au fait que les bénéfices d'ETD pour la caractérisation post-reconstruction en SPCCT ont été validés expérimentalement, le moment est idéal afin de débiter la transition vers l'imagerie pré-reconstruction. En ce sens, l'idée derrière cette étude est de reproduire l'article introduisant la méthode ETD post-reconstruction de Lalonde et Bouchard [16], mais dans un contexte d'imagerie pré-reconstruction, et en considérant le bruit dans les images. Les buts spécifiques sont :

1. Adapter la paramétrisation ETD au problème de caractérisation des tissus pré-reconstruction en MECT.
2. Comparer l'exactitude et la précision de la paramétrisation ETD par rapport aux méthodes conventionnelles en pré-reconstruction, pour le DECT et SPCCT.
3. Comparer la performance quantitative de la méthode ETD pré-reconstruction à l'aide du DECT et du SPCCT.

Il est à noter que l'étude n'évalue pas directement la capacité de la méthode développée à réduire les artefacts de BH. La capacité de l'approche proposée à réduire les artefacts de BH est intrinsèquement liée à la qualité de l'estimation du spectre de rayons-X $\psi(E)$ lors de la modélisation polyénergétique du sinogramme. Bien qu'il existe des dizaines de méthodes d'estimation du spectre dans la littérature [210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219], il a été décidé que l'étude porterait sur l'impact de la paramétrisation ETD plutôt que le potentiel de réduction du BH de la méthode, qui serait dépendant de la méthode d'estimation spectrale utilisée. Pour l'article présenté au chapitre 10, le même spectre est donc utilisé pour générer les images et pour caractériser les sinogrammes, ce qui élimine toute inconsistance menant au BH. Une méthode complète incluant une méthodologie d'estimation du spectre est laissée pour des travaux futurs. Cependant, une approche d'estimation du spectre a tout

de même été développée en parallèle à cet article ; les résultats préliminaires sont présentés à la section 11.1.

9.2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS ET IMPACT

Les résultats principaux comparant la méthode ETD pré-reconstruction, l'approche d'Alvarez et Macovski ainsi qu'une décomposition à deux matériaux sont illustrés à la table 10.3.1 de l'article. Pour le DECT et le SPCCT à 4 énergies, l'avantage principal de la méthode ETD est de pratiquement éliminer tout biais dans l'estimation de la densité électronique et du pouvoir d'arrêt des protons pour les tissus mous et les os. Pour les méthodes conventionnelles, le biais sur le SPR se situe entre 0.3 et 0.7%. Au niveau de l'erreur RMS, la méthode ETD performe toujours mieux ou également aux méthodes conventionnelles, ce qui illustre que la paramétrisation de $\mu(E)$ a un impact plus limité sur la propagation du bruit dans les paramètres physiques que sur l'exactitude de ceux-ci.

Au niveau de la comparaison entre DECT et SPCCT, les résultats diffèrent des conclusions en post-reconstruction. Tout d'abord, le faible conditionnement du système ne permet pas d'effectuer une décomposition à 4 eigentissues en pré-reconstruction, puisque l'estimation MAP ne peut pas être directement implémentée. En effectuant une décomposition à 2 eigentissues en SPCCT, il en résulte que le bruit dans les paramètres physiques estimés se propage moins en DECT qu'en SPCCT. Par exemple, l'erreur RMS sur le SPR des tissus mous et des os est respectivement 0.9 et 0.3% en DECT à l'aide de la méthode ETD, alors que ces erreurs augmentent à 1.3 et 0.4% en SPCCT.

L'impact principal de cet article est d'introduire une paramétrisation pré-reconstruction limitant le biais dans les paramètres physiques estimés des tissus humains. Ce biais est bien connu pour les méthodes conventionnelles ; il est possible de le corriger en partie à l'aide de régressions linéaires suite à la caractérisation des tissus [137]. L'approche présentée ici a le

potentiel d'éliminer toute correction subjective des paramètres physiques estimés.

À plus long terme, cet article établit les bases de l'approche ETD pré-reconstruction. L'article illustre qu'un estimateur de type maximum *a posteriori* est également nécessaire pour mitiger l'impact du bruit et du faible conditionnement afin d'améliorer la performance du SPCCT. La suite de ce travail est donc d'établir, à partir de la paramétrisation ETD, une forme d'estimation MAP qui passe nécessairement par des principes de reconstruction itérative [148].

Chapitre 10

PARAMETRIZATION OF MULTI-ENERGY CT PROJECTION DATA WITH EIGENTISSUE DECOMPOSITION

Cet article a été publié en mars 2020 dans la revue *Physics in Medicine and Biology* [220]. Ce projet a été retenu pour deux présentations orales à des conférences internationales (le 5th International Conference on Image Formation in X-ray Computed Tomography en 2018 et le congrès annuel de l’AAPM en 2017), et a été inclus partiellement dans trois présentations à titre de conférencier invité (Symposium interdisciplinaire sur la tomodensitométrie à faisceau cône au CRCHUM en 2019, à l’University of Canterbury en Nouvelle-Zélande en 2019, ainsi qu’au National Physical Laboratory au Royaume-Uni en 2018).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Mikaël Simard
 - Idée originale du projet
 - Développement du formalisme mathématique
 - Développement de la plateforme de calcul numérique sur MATLAB
 - Analyse des résultats
 - Rédaction de l’article
2. Arthur Lalonde

- Support scientifique
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

3. Hugo Bouchard

- Direction du projet
- Idée originale du projet
- Contribution au formalisme mathématique
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

Parametrization of multi-energy CT projection data with eigentissue decomposition

Mikaël Simard^{1,2}, Arthur Lalonde^{1,3}, Hugo Bouchard^{1,2,4}

¹ *Département de physique, Université de Montréal, Complexe des sciences, 1375 Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal, Québec H2V 0B3, Canada.*

² *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal, 900 Rue Saint-Denis, Montréal, Québec, H2X 3H8, Canada.*

³ *Department of Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.*

⁴ *Département de radio-oncologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), 1051 rue Sanguinet, Montréal, Québec H2X 3E4, Canada.*

Abstract

The purpose of this work is, firstly, to propose an optimized parametrization of the attenuation coefficient to describe human tissues in the context of projection-based material characterization with multi-energy CT. The approach is based on eigentissue decomposition (ETD). Secondly, to evaluate its benefits in terms of accuracy and precision of radiotherapy-related parameters against established parametrizations. The attenuation coefficient is parametrized as a linear combination of virtual materials, eigentissues, obtained by performing principal component analysis on a set of reference tissues in order to optimally represent human tissue

composition. Two implementations of ETD are compared with other pre-reconstruction formalisms established for dual-energy and photon-counting CT in a simulation framework. The first implementation uses a single set of eigentissues to describe all human tissues, while the second uses different sets of eigentissues to characterize soft tissues and bones, and includes a post-reconstruction classification step. The simulation framework evaluates the reconstruction accuracy of various radiotherapy-related quantities over a range of 71 human tissues for various noise levels. Compared to conventional parametrizations, the first implementation of ETD reduces the mean error and root-mean-square error (RMSE) in two radiotherapy-related quantities (the proton stopping power and the mass energy absorption coefficient of 21 keV photons from ^{103}Pd seeds used in brachytherapy) for all noise levels and modalities investigated. This illustrates that a decomposition basis selected with principal component analysis is superior to an arbitrary pair of materials to describe human tissues. The mean error on radiotherapy-related parameters can be further reduced with the classification-based approach. In the context of pre-reconstruction material characterization with multi-energy CT, parametrizing the attenuation coefficient with eigentissues provides a more accurate and precise evaluation of human tissues properties for radiotherapy. Accurate quantification can thus be achieved without the need to parametrize tissues using unphysical parameters, such as the energy-dependent effective atomic number.

Keywords: Dual-energy computed tomography, multi-energy computed tomography, tissue characterization, parametrization, projection-based.

10.1. INTRODUCTION

Tissue characterization using computed tomography (CT) allows the quantification of physical properties, such as the electron density (ED), from measurements of X-ray effective attenuation coefficients. One main field of application of tissue characterization is radiotherapy. During radiotherapy treatment planning, single-energy CT is used to provide patient-specific ED maps as an input for calculating radiation dose, typically using the gold

standard stoichiometric calibration of Schneider *et al.* [73]. Multiple recent investigations have shown that more accurate tissue characterization can be obtained using multi-energy CT (MECT), with an adequate parametrization of the attenuation. Specifically, promising benefits are expected for proton therapy and low-energy brachytherapy when using dual-energy CT (DECT) [221, 103, 110, 105, 155], and further gains might be possible with photon-counting CT (PCCT) [176, 140, 157].

One tissue characterization method introduced for MECT, eigentissue decomposition (ETD), introduced by Lalonde and Bouchard [16], can provide superior accuracy than commonly used $\rho_e - Z$ approaches and basis material decomposition to describe human tissues [16, 19, 110, 108, 21, 157]. This is because eigentissues are virtual tissues constructed in such a way that they optimally describe human tissues in terms of partial elemental electron densities. Furthermore, ETD leads to the direct calculation of the elemental composition and ED, without the need of artificial variables such as the effective atomic number, and can be used to provide inputs for Monte-Carlo based treatment planning systems. All studies in literature involving ETD have been performed in a post-reconstruction framework. As the quantitative accuracy of post-reconstruction methods is limited by systematic errors introduced in the reconstruction process (mostly beam hardening), as well as by the inherent accuracy of semi-empirical beam hardening correction methods, pre-reconstruction approaches for tissue characterization must be considered to reach the potential of quantitative MECT [110, 108]. Therefore, this work aims to extend ETD to a pre-reconstruction framework, and benchmark it against established pre-reconstruction tissue characterization methods, both for DECT and PCCT.

10.2. MATERIALS AND METHODS

10.2.1. Eigentissue decomposition

The energy and spatially- dependent mass attenuation coefficient $\frac{\mu_{\text{med}}(\mathbf{r}, E)}{\rho_{\text{med}}(\mathbf{r})}$ of a medium can be expressed as the weighted sum of the mass attenuation coefficients of the M elements that constitute the medium:

$$\frac{\mu_{\text{med}}(\mathbf{r}, E)}{\rho_{\text{med}}(\mathbf{r})} = \sum_{m=1}^M w_m(\mathbf{r}) \frac{\mu_m(E)}{\rho_m}. \quad (10.1)$$

$w_m(\mathbf{r})$ is the mass fraction of element m at location \mathbf{r} in the medium, $\rho_{\text{med}}(\mathbf{r})$ is the mass density of the medium, and $\frac{\mu_m(E)}{\rho_m}$ is the elemental mass attenuation coefficient of element m in the mixture. Equation 10.1 can be re-written using the electronic counterparts of $w_m(\mathbf{r})$, $\rho_{e,\text{med}}(\mathbf{r})$ and $\frac{\mu_m(E)}{\rho_m}$. The electronic counterparts are, respectively, the fraction of electrons of element m in the medium $\lambda_m(\mathbf{r})$, the ED of the medium relative to water $\rho_{e,\text{med}}(\mathbf{r})$, and the elemental electronic cross section, $\sigma_{e,m}(E)$. Dropping the spatial dependency for readability, each term is respectively defined as $\lambda_m = \frac{w_m(Z/A)_m}{(Z/A)_{\text{med}}}$ [16], $\rho_{e,\text{med}} = \frac{\rho_{\text{med}}(Z/A)_{\text{med}}}{\rho_w(Z/A)_w}$ [16] and $\sigma_{e,m}(E) = \frac{1}{N_A(Z/A)_m} \frac{\mu_m(E)}{\rho_m}$ [3]. Here, Z and A are respectively the atomic and mass numbers, the index w denotes physical properties of water, and N_A is the Avogadro number. Replacing each term, equation 10.1 can be simplified to

$$\mu(\mathbf{r}, E) = N_A \rho_w \left(\frac{Z}{A} \right)_w \rho_{e,\text{med}}(\mathbf{r}) \sum_{m=1}^M \lambda_m(\mathbf{r}) \sigma_{e,m}(E) \equiv \sum_{m=1}^M x_m(\mathbf{r}) g_m(E). \quad (10.2)$$

Here, $x_m(\mathbf{r}) = \lambda_m(\mathbf{r}) \rho_{e,\text{med}}(\mathbf{r})$ is the partial electronic density of element m in the medium. By definition, the partial electron densities sum up to the ED : $\rho_e = \sum_m x_m$. In equation 10.2, $g_m(E)$ can be identified as a quantity proportional to the electronic cross section of element m , $\sigma_{e,m}(E)$:

$$g_m(E) = \sigma_{e,m}(E) N_A \rho_w \left(\frac{Z}{A} \right)_w. \quad (10.3)$$

For simplicity, $g_m(E)$ is now referred to as the electronic cross section. For Monte Carlo dose calculation, one is interested in extracting the elemental compositions w_m and ρ_e . Including trace elements, human tissues are fully defined by $M = 13$ elements [63], leaving the number of unknowns to 13 (including ED). For MECT, where the number of energies acquired is $N \geq 2$, full tissue characterization is an underdetermined problem, as $N < M$. The elemental composition of human tissues is often redundant between tissues, or in some cases, such as carbon and oxygen in soft tissues or phosphorus and calcium in bones, some elements are strongly correlated [73, 16]. Thus, the elemental basis used to represent $\mu(\mathbf{r}, E)$ (equation 10.2) does not form an orthogonal basis and is sub-optimal. A similar amount of information on human tissues may be extracted by expressing tissues with an orthogonal basis and a reduced set of variables. In order to be mapped back to elemental composition, such new basis should be obtained through a base transformation of the elemental composition. To perform this transformation, Lalonde & Bouchard [16] applied principal component analysis (PCA) on a reference database of human tissues of known elemental composition [63]. This allows reducing the dimensionality of the problem by extracting new materials, called eigentissues, which are composed of elements in such a way that the most variability throughout human tissues information is contained in the first few eigentissues.

While M eigentissues are extracted when performing PCA, the highest variability in chemical composition is enclosed, by construction, within the first few eigentissues [16]. Furthermore, in the context of MECT, where N energy-resolved measurements are obtained per voxel, it is impossible to use all $M > N$ eigentissues in the decomposition, and a reduced set of $K \leq N$ eigentissues must be used. Thus, human tissues are represented as a linear combination of the K first eigentissues ($K < M$), and a supposition must be made with respect to the contribution of the remaining $(M - K)$ eigentissues. Since ETD performs PCA on centered data [16], it is assumed that the remaining $(M - K)$ eigentissues are invariant for all media, and equal to the average, over all tissues of the reference

database, of the contribution of all $(M - K)$ eigentissues. This approach produces the smallest error in the calculation of elemental fractions from a reduced set of K eigentissues [16]. Practically, this results in an additional quantity, the residual eigentissue, which appears as a constant term in the material decomposition process, and which is necessary to maximize the quantitative accuracy of reconstructed elemental fractions. This makes the approach compatible with MECT, as one extracts the partial electron density y_k of the K first eigentissues from N measurements obtained from MECT, while assuming that the remaining eigentissues, which describes only a limited amount of the variation in chemical composition, are assumed constant, and represented by the residual eigentissue partial electron density y_0 . For DECT, $K = N = 2$ is used. For PCCT, where $N > 2$, more than two eigentissues ($K > 2$) have been used in post-reconstruction studies [176, 157], although regularization is required to deal with weak conditioning. In this work, $K = 2$ is used both for DECT and PCCT.

The partial electron density of an eigentissue, y_k , is related to that of the elements, x_m , by a transformation matrix \mathbf{P} obtained from PCA [16], and elemental fractions w_m are then obtained from each x_m [16]. The bias introduced in the estimation of w_m is related to the truncation of the remaining $(M - K)$ eigentissues, and is reduced as N increases, if K is incremented accordingly. As K increases, the contribution of the residual eigentissue y_0 will tend towards 0. In the eigentissue basis, the attenuation coefficient is then expressed as

$$\mu(\mathbf{r}, E) = \sum_{k=1}^M y_k(\mathbf{r}) g_{e,k}^{\text{ET}}(E) \approx \sum_{k=1}^K y_k(\mathbf{r}) g_{e,k}^{\text{ET}}(E) + y_0 g_{e,0}^{\text{ET}}(E). \quad (10.4)$$

Equation 10.4 corresponds to eigentissue decomposition (ETD). Here, $g_{e,k}^{\text{ET}}(E)$ is the electronic cross section of the k^{th} eigentissue, calculated from its elemental composition. y_0 and $g_{e,0}^{\text{ET}}(E)$ respectively represent the residual eigentissue partial electron density and cross section. The estimator of the ED is $\hat{\rho}_e \approx y_0 + \sum_{k=1}^K y_k$. The calculation of the residual terms is detailed in equations 17 to 20 of Lalonde and Bouchard [16]. Briefly, y_0 is the average, over all tissues of the database, of the remaining $(M - K)$ eigentissue partial electron

densities weighted by the importance of each remaining eigentissue. Also note the spatial independence of y_0 , assumed constant for all media in the image.

10.2.2. Adaptation to sinogram space

The raw CT data is the transmission $t_n(\xi, \theta)$ produced by a ray of path $\ell(\xi, \theta)$ defined by a projection angle θ and detector location ξ . $t_n(\xi, \theta)$ represents the detected X-ray intensity normalized by a blank scan, using a normalized X-ray spectrum $\psi_n(E)$, and is modelled as

$$t_n(\xi, \theta) = \int \psi_n(E) \exp\left(-\int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(\mathbf{r}, E) d\ell\right) dE. \quad (10.5)$$

with the sinogram equal to $-\ln(t_n(\xi, \theta))$. $\psi(E)$ includes contributions of the source and detector response, and is referred to as the effective spectrum. Combining ETD (equation 10.4) with equation 10.5 and separating the energy and position dependent terms, an estimator of the transmission using the ETD formalism is given by

$$\hat{t}_n(\xi, \theta) = \int \psi_n(E) \exp\left(-\sum_{k=1}^K Y_k(\xi, \theta) g_{e,k}^{\text{ET}}(E) - Y_0(\xi, \theta) g_{e,0}^{\text{ET}}(E)\right) dE. \quad (10.6)$$

$Y_k(\xi, \theta) = \int_{\ell(\xi, \theta)} y_k(\mathbf{r}) d\ell$ is the 2D Radon transform of the partial electron density of the k^{th} eigentissue and $Y_0(\xi, \theta) = \int_{\ell(\xi, \theta)} y_0 d\ell$ is the 2D Radon transform of the residual eigentissue, and is pre-computed prior to reconstruction. Because y_0 is assumed constant for all media, its spatial representation is a constant image, with the value y_0 assigned to every voxel. Thus, $Y_0(\xi, \theta)$ is pre-calculated by performing the Radon transform of a square with dimensions of the reconstructed image and a value of y_0 at every voxel.

If $K = N$, the methodology introduced by Alvarez & Macovski [18] for two-step reconstruction is followed: $\hat{t}_n(\xi, \theta)$ is substituted in equation 10.6 by the measurements $t_n(\xi, \theta)$ and a numerical inversion of the equation is performed to obtain estimators of $Y_1(\theta, \xi), \dots, Y_K(\theta, \xi)$. In the case where the system is over-determined ($K < N$), the solution is obtained using the maximum likelihood approach proposed by Roessl and Proska [118]. Assuming that the measured data $t_n(\xi, \theta)$ forms a set of independent Poisson random variables, the likelihood of

measuring the transmission data $t_1(\xi, \theta), \dots, t_N(\xi, \theta)$ given the object's composition defined by the projections $Y_1(\theta, \xi), \dots, Y_K(\theta, \xi)$ is

$$P(t_1(\xi, \theta), \dots, t_N(\xi, \theta) | Y_1(\xi, \theta), \dots, Y_K(\xi, \theta)) = \prod_{n=1}^N \frac{(\hat{t}_n(\xi, \theta))^{t_n(\xi, \theta)}}{t_n(\xi, \theta)} \exp(-\hat{t}_n(\xi, \theta)) \quad (10.7)$$

The dependency with $Y_k(\xi, \theta)$ on the right hand side is implicit within $\hat{t}_n(\xi, \theta)$. The negative log-likelihood $-\log(P(t_1(\xi, \theta), \dots, t_N(\xi, \theta) | Y_1(\xi, \theta), \dots, Y_K(\xi, \theta)))$ is then minimized with respect to $Y_1(\xi, \theta), \dots, Y_K(\xi, \theta)$ to obtain the maximum likelihood estimators [118, 62]. After obtaining the set of $Y_k(\xi, \theta)$, partial electron density maps $y_k(\mathbf{r})$ are reconstructed with a filtered back projection, and maps of ED and elemental fractions $w_m(\mathbf{r})$ are obtained from $y_k(\mathbf{r})$ according to the relationships described in section 10.2.1.

10.2.3. Classification approach

PCA can be performed on the entire set of human tissues from the database (which includes soft tissues and bones) to derive one set of eigentissues and their associated basis functions $g_{e,k}^{\text{ET}}(E)$. Using the pre-reconstruction formalism presented in section 10.2.2, this approach allows a direct estimation of the electron density and elemental composition for human tissues. This method, with PCA performed on all tissues of the database, is referred to as ETD - all tissues.

Practically, there are important differences between the elemental composition of soft tissues and bones. To minimize the bias of reconstructed elemental fractions, it is beneficial to perform PCA separately on subsets of the reference database, namely on the soft tissues and bones, and extract two distinct sets of eigentissues [16], referred to as soft and bone eigentissues. Therefore, a second implementation of ETD, referred to as ETD - classification, is proposed, as a classification step is required to determine if a voxel is more likely to be soft tissue or bone in order to select the adequate decomposition basis. For this method, the pre-reconstruction material decomposition problem (equation 10.6) is

solved twice; once with the soft eigentissue basis and the other with the bone eigentissue basis, yielding two sets of electron density and elemental composition maps. Then, the most likely decomposition basis (soft tissue or bone) is selected on a voxel-wise basis with an image-based classification approach, and the corresponding physical parameters (electron density and elemental composition) are assigned. The classification step is formalized below.

Tissue types are identified with the labels \mathbf{s} (soft tissues) and \mathbf{b} (bones). Performing PCA independently on each tissue type results in two distinct sets of eigentissues, which are represented by different values of $g_{e,k}^{\text{ET}}(E)$, $g_{e,0}^{\text{ET}}(E)$ and y_0 in equation 10.4. To assign the most likely decomposition basis \mathbf{i} ($\mathbf{i} \in \{\mathbf{s}, \mathbf{b}\}$) for each image voxel, partial electron density maps are first obtained by solving equation 10.6 separately for each decomposition basis. This yields, for each image voxel, two $K \times 1$ vectors of partial electron densities, labelled $\mathbf{y}_{\mathbf{s}}$ and $\mathbf{y}_{\mathbf{b}}$, respectively obtained using soft and bone eigentissues. The set of partial electron densities of the soft tissues and bones in the reference database, labelled $\{\mathbf{y}_{\mathbf{s}}^{(t)}\}$ and $\{\mathbf{y}_{\mathbf{b}}^{(t)}\}$ (t denotes a specific tissue), are considerably different. To assign the correct set of partial electron densities on a voxel-wise basis, the similarity between each $\mathbf{y}_{\mathbf{i}}$ and the corresponding distribution $\{\mathbf{y}_{\mathbf{i}}^{(t)}\}$ is evaluated, and the most likely class \mathbf{i} is assigned. A kernel density estimator (KDE) with a multivariate Gaussian kernel [19] is used to provide a probability density function for the partial electron density of soft tissues and bones. The probability $p_i(\mathbf{y}_{\mathbf{i}})$ that a set of partial electron densities $\mathbf{y}_{\mathbf{i}}$ at a given voxel belongs to class \mathbf{i} is:

$$p_i(\mathbf{y}_{\mathbf{i}}) = \frac{1}{P} \sum_{t=1}^T \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^K |\boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{i}}|}} e^{-\frac{1}{2}(\mathbf{y}_{\mathbf{i}} - \mathbf{y}_{\mathbf{i}}^{(t)})^T \boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{i}}^{-1} (\mathbf{y}_{\mathbf{i}} - \mathbf{y}_{\mathbf{i}}^{(t)})}. \quad (10.8)$$

The assigned class is the one which maximises $p_i(\mathbf{y}_{\mathbf{i}})$. The probability density function is modelled as a sum of Gaussians, each centred around a tissue of the database, and $\boldsymbol{\Sigma}_{\mathbf{i}}$ is the diagonal covariance matrix of the eigentissues, whose calculation is detailed in section II.B. of Lalonde *et al.* [19]. This classification approach is particularly well suited for ETD, as prior knowledge on the expected distribution of the partial electron densities for human tissues arises from PCA. The pre-reconstruction ETD - classification framework is summarized

in figure 10.2.1, which shows the steps from projection data to the estimation of ρ_e , the photon mass energy absorption coefficient (EAC) and the stopping power relative to water (SPR).

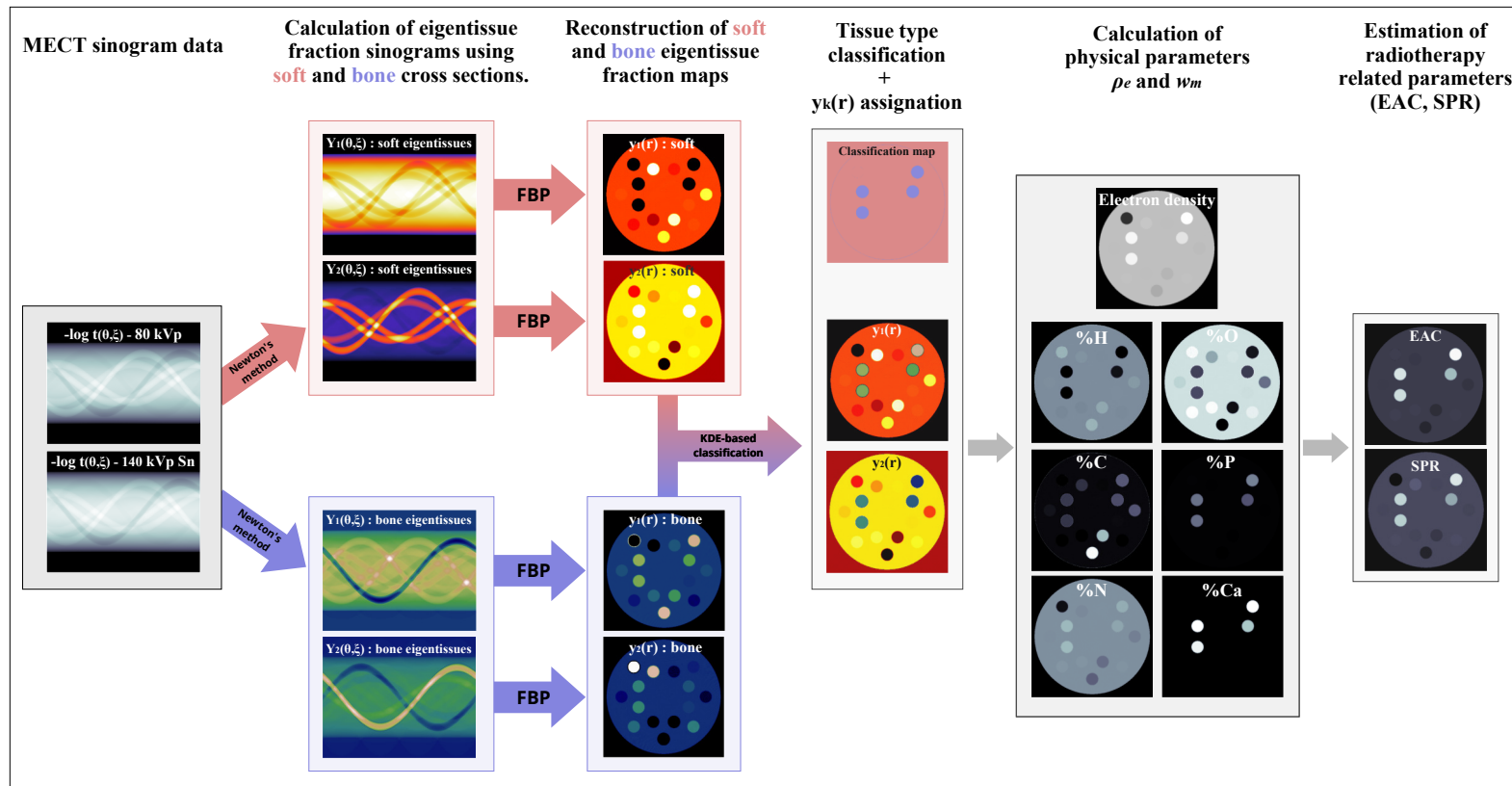


Figure 10.2.1. Pre-reconstruction ETD - classification framework. MECT projection data is decomposed using both soft and bone eigentissues to provide distinct sinograms of eigentissue fractions for each tissue type. Eigentissue fraction maps are reconstructed via FBP, and classification is performed to assign soft or bone eigentissues fractions. After classification, ρ_e and elemental fractions are evaluated, which allows the calculation of EAC and SPR.

Note that full details on the evaluation of ρ_e and elemental fractions from eigentissue partial electron densities are given in Lalonde and Bouchard [16], while the calculation of EAC and SPR is detailed in section 10.2.4. It should also be mentioned that, while air is not included in the database from which eigentissues are derived, it is typically classified as a soft tissue, with the partial electron densities $y_1(\mathbf{r}), \dots, y_K(\mathbf{r})$ taking values which lead to an attenuation coefficient close to zero, *i.e.* $\sum_{k=1}^K y_k(\mathbf{r})g_{e,k}^{\text{ET}}(E) \approx -y_0g_{e,0}^{\text{ET}}(E)$ for energies E present in the energy spectra used.

Comparing both ETD frameworks (ETD - all tissues and ETD - classification) allows to investigate the potential benefits of a post-reconstruction classification step, as well as the impact of using possibly more accurate basis functions for the calculation of the elemental fractions. Finally, for both implementations of ETD, equation 10.6 is always solved using $K = 2$ materials; for the classification approach, multiple material pairs are considered, and the most likely is assigned afterwards.

10.2.4. Simulation framework

A simulation framework is developed to evaluate the performance of ETD (both implementations), for DECT and PCCT, to extract physical parameters of tissues and quantities relevant to radiotherapy. The phantom geometry and spectral details are first provided in section 10.2.4.1. Section 10.2.4.2 provides information on the numeric methods used to generate sinogram data and all relevant steps shown in the diagram of figure 10.2.1. Section 10.2.4.3 describes two other parametrizations to which ETD is compared, while section 10.2.4.4 details the metrics used to compare parametrizations.

10.2.4.1. Phantom geometry and spectral information

The simulated phantom contains 16 plugs and has the same geometry as in Tremblay *et al.* [137]. Each plug contains a human tissue randomly selected among the 71 tissues in White & Woodard's database of human tissues [63]. The layout of the geometry along with tissue

names and ED is given in figure 10.2.2.

| Plug # | Tissue name | ρ_e |
|--------|---|----------|
| 1 | Lung (deflated) | 0.258 |
| 2 | Prostate | 1.033 |
| 3 | Blood whole | 1.050 |
| 4 | Adipose tissue #3 | 0.933 |
| 5 | Spleen | 1.051 |
| 6 | Red marrow | 1.023 |
| 7 | Humerus total bone | 1.389 |
| 8 | Skeletal muscle #1 | 1.039 |
| 9 | Skin #1 | 1.078 |
| 10 | Ribs (2 nd and 6 th) | 1.347 |
| 11 | Sacrum (female) | 1.330 |
| 12 | Brain (gray matter) | 1.035 |
| 13 | Mammary gland #1 | 0.987 |
| 14 | Kidney #1 | 1.040 |
| 15 | Sacrum (male) | 1.244 |
| 16 | Testis | 1.034 |
| 17 | Skeletal muscle #3 | 1.040 |
| 18 | Air | 0.011 |

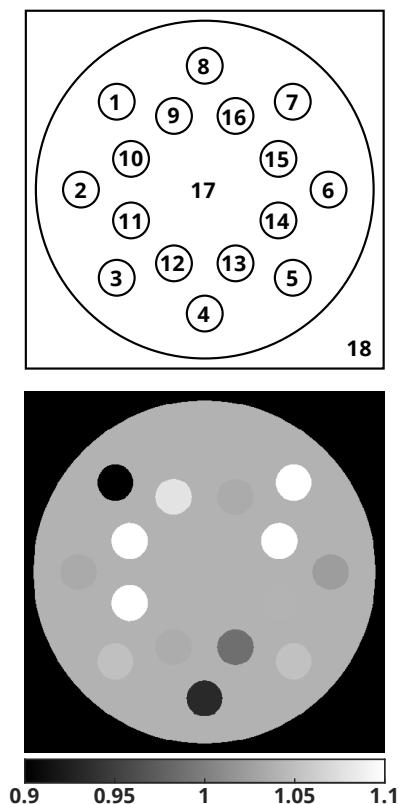


Figure 10.2.2. From left to right : list of plugs with their electron density, phantom geometry and resulting electron density map. Details on the elemental composition of each plug can be found in White and Woodard [63].

To generate spectral data for DECT, the 80 and 140/Sn kVp spectra of the Siemens SOMATOM Definition Flash provided by the manufacturer (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) are used, and an ideal detector response $D(E) = E$ is assumed. The effective spectra $\psi_n(E)$, which are the product of source spectrum and detector response, are shown for DECT in figure 10.2.3a. For PCCT, measurements using four energy bins ($N = 4$), a 140 kVp source spectrum and a realistic photon counting detector is considered. The detector response model of Schlomka *et al.* [62], which includes spectral distortion effects (K-escape and charge sharing) but neglects pulse pile-up, is used. Energy thresholds are optimized to provide a compromise between noise and spectral separation. A cost function is defined as the sum of the overlapping area for all four effective spectra defined by the energy thresholds,

and after 30 cm attenuation in water. The cost function is minimized by performing a global search over all possible permutations of energy thresholds between 30 and 120 keV, with an increment of 1 keV. To limit image noise, thresholds which provide bins that contain less than 10% of all photons are rejected. The obtained thresholds are 60, 72 and 91 keV, and the four resulting effective spectra are shown in figure 10.2.3b.

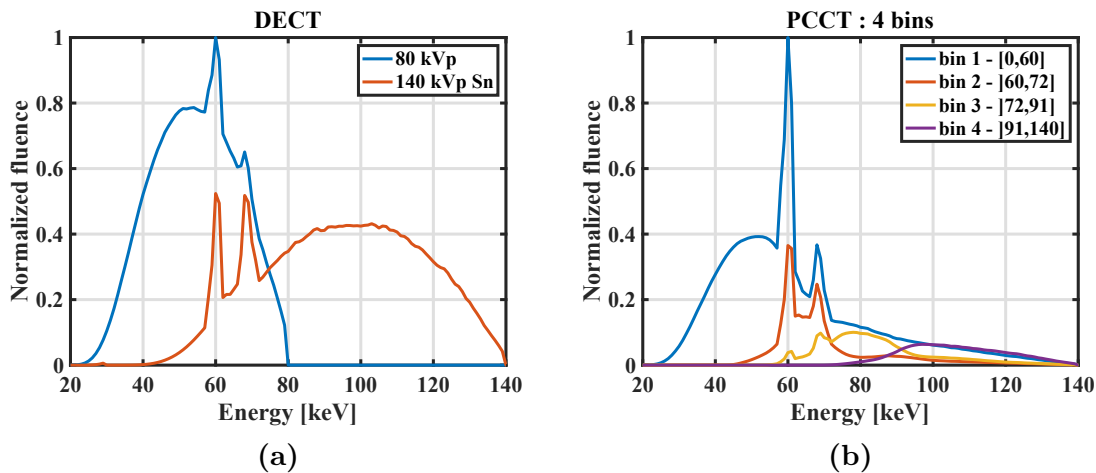


Figure 10.2.3. Effective spectra $\psi_n(E)$ for (a) DECT and (b) PCCT with 4 bins.

10.2.4.2. Sinogram generation and image reconstruction

To produce spectral data, polyenergetic transmission data $t_n(\xi, \theta)$ (equation 10.5) is modelled as a weighted sum of monoenergetic projections at 0.5 keV intervals [137, 157], and generated individually for each spectrum of each modality. The strip-integral system model with the MIRT toolbox [178] is used to compute projections of the attenuation coefficient, *i.e.* $\int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(\mathbf{r}, E) d\ell$. Projections are performed using a high resolution version of the phantom (1024×1024 voxels), with 720 projections. Noisy transmission data is then obtained by adding Poisson noise to simulate various single-energy CT equivalent noise levels - 0, 5, 8 and 15 HU, for both modalities. For PCCT, the number of photons in each bin is adjusted following the relative fluence of the effective spectrum which represents each energy bin, as shown in figure 10.2.3b. To obtain eigentissue fraction sinograms $Y_k(\xi, \theta)$ in the case where $K = N$, the numerical solution to the nonlinear system of equations of equation 10.6 is solved with Newton's method and is implemented in MATLAB (MathWorks, Natick, MA),

as detailed in [137]. When $K < N$, the solution is found by minimizing the negative logarithm of the likelihood presented in equation 10.7 using the Nelder-Mead simplex method (`fminsearch` in MATLAB). Finally, physical parameter maps are reconstructed on a 512×512 pixels geometry via filtered backprojection.

10.2.4.3. *Other parametrizations*

For both modalities, ETD is compared with two other formalisms: the physical interactions decomposition of Alvarez and Macovski (AM) [18] with the free parameters α , β , n and m (shown in table 10.2.1) optimized for the reference database tissues, as performed in Tremblay *et al.* [137] and a two-material decomposition (2MD) [135] using cortical bone and muscle taken from the reference database. Elemental photon cross sections are obtained from the XCOM database [122]. For AM, elemental fractions are evaluated indirectly from ρ_e and Z using the parametrization of Hünemohr *et al.* [71], while the method of Han *et al.* [130] is used for 2MD. The parametrizations used in this work are summarized in table 10.2.1. More details on the parametrizations of AM and 2MD can be found in Tremblay *et al.* [137]. For AM, $f_{\text{KN}}(E)$ is the Klein-Nishina formula. For 2MD, λ is the fraction of electrons in the first material of the mixture, and $\sigma_{e,i}(E)$ is the energy-dependent electronic cross section of each base material ($i = 1, 2$). Physical parameters are also obtained using the method of Alvarez and Macovski [18] when $K = N$ and the maximum likelihood approach of Roessl and Proska [118] introduced in section 10.2.2 when $K < N$.

Table 10.2.1. Parametric expressions of the attenuation coefficient used to characterize human tissues with MECT.

| Method | μ Parametrization | Resolved parameters | Directly extracted physical quantities |
|----------------------------------|--|---------------------|--|
| Alvarez & Macovski (AM) | $\mu(\mathbf{r}, E) = \alpha \rho_e(\mathbf{r}) \frac{Z^n(\mathbf{r})}{E^m} + \beta \rho_e(\mathbf{r}) f_{\text{KN}}(E)$ | ρ_e, Z | ρ_e |
| Two material decomposition (2MD) | $\mu(\mathbf{r}, E) = \rho_e(\mathbf{r}) \lambda(\mathbf{r}) \sigma_{e,1}(E) + \rho_e(\mathbf{r}) (1 - \lambda(\mathbf{r})) \sigma_{e,2}(E)$ | ρ_e, λ | ρ_e |
| Eigentissue decomposition (ETD) | $\mu(\mathbf{r}, E) = \sum_{k=1}^K y_k(\mathbf{r}) g_{e,k}^{\text{ET}}(E) + y_0 g_{e,0}^{\text{ET}}(E)$ | y_1, \dots, y_K | elemental ρ_e , composition w_m |

10.2.4.4. Comparison of parametrizations

Formalisms are compared on their ability to accurately reconstruct physical parameters useful for various radiotherapy modalities, which directly translates the accuracy of the reconstructed ED and elemental fractions. Specifically, for proton therapy, we estimate the stopping power relative to water (SPR) of 200 MeV protons. For brachytherapy, we evaluate the photon mass energy absorption coefficient (EAC) of 21 keV photons from ^{103}Pd seeds. The SPR is estimated from the Bethe-Bloch equation using the Bragg additivity rule for the estimation of the I -value, while the EAC is obtained using equation 10.1 with $E=21$ keV and the mass energy absorption coefficients.

The performance of each parametrization is first presented qualitatively, for DECT, in figure 10.3.1, where SPR relative error maps are shown for each parametrization using the phantom presented in figure 10.2.2 and the highest noise level (SECT equivalent of 15 HU). In addition to error maps, distributions of SPR relative errors in two circular regions of interest (ROI), identified in figure 10.3.1, are presented. The selected ROIs correspond to the sacrum and brain plugs of figure 10.2.2, and are selected to provide a visual representation of the performance of every parametrization for each tissue type in a high-noise context. For quantitative comparison, the root-mean-square error (RMSE) and bias (mean error) on each quantity of interest (SPR and EAC), averaged over all plugs, is compared across parametrizations, for each modality and all noise levels. However, because the phantom only contains 16 plugs and there is a total of 71 human tissues in White and Woodard’s database, the entire data generation and tissue characterization framework (*i.e.* the set of procedures shown in figure 10.2.1) is repeated a total of 100 times. Each time, the plugs #1 to #16 of the phantom (identified in figure 10.2.2) have one of the 71 tissues randomly assigned. This ensures that the quantitative results presented (figures 10.3.2 and 10.3.3) are not dependent upon a single configuration of the tissues in the phantom, and that the performance of each method is evaluated over all human tissues. Overall, this results in a total of 1600 plugs. Plugs containing soft tissues and bones are analyzed separately, and the results are presented in figures 10.3.2 and 10.3.3 for DECT and PCCT, respectively.

10.3. RESULTS

Figure 10.3.1 illustrates an example of generated and analyzed phantom, based on the geometry of figure 10.2.2. Relative errors maps of the SPR are shown respectively for AM, 2MD and ETD (both implementations). Histogram of relative errors on the SPR for the two ROIs, sacrum and brain plugs, are also shown.

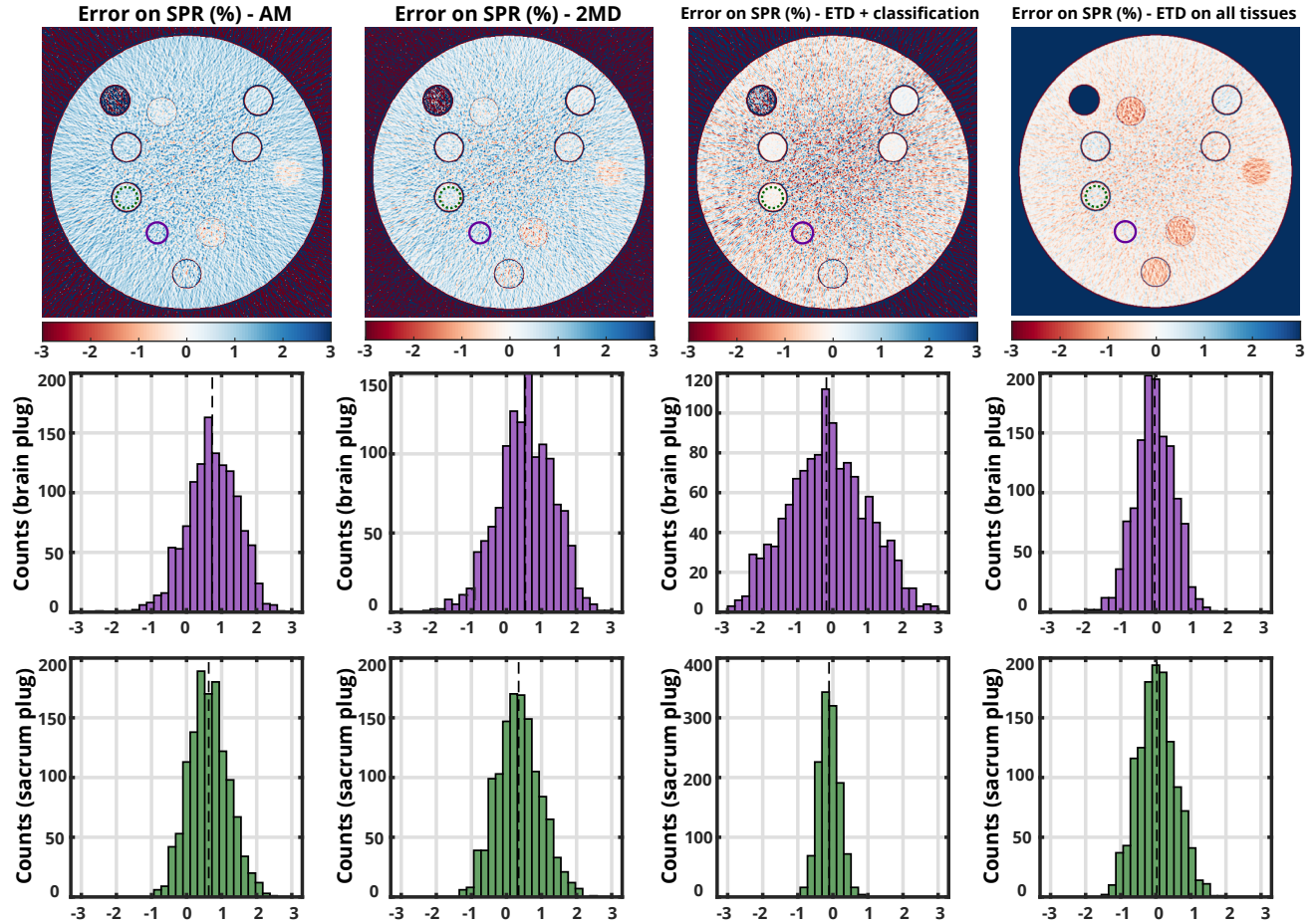
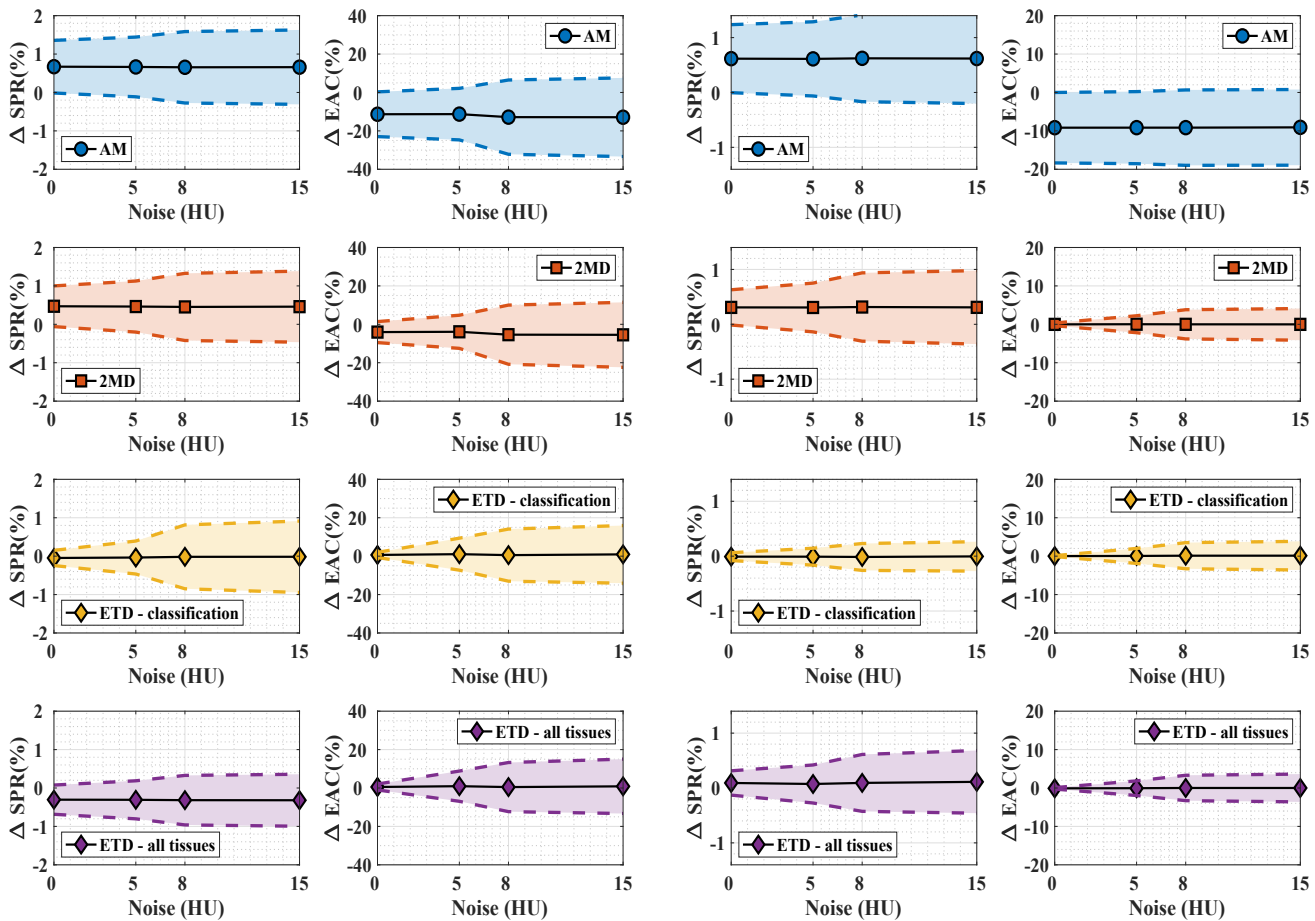


Figure 10.3.1. Top row, from left to right : SPR relative error maps for the four parametrizations evaluated in this study. The middle and bottom rows show, for each parametrization, histograms of relative errors on the SPR in two ROIs, with the mean error illustrated as a dashed black line. The middle row shows errors on the brain plug (#12) and the bottom row provides errors for the female sacrum plug (#11). ROIs are identified in the top row images, where the dotted green circle illustrates the sacrum plug and the continuous purple circle is the brain plug.

Figures 10.3.2a and 10.3.2b show the mean error (bias) and RMSE for SPR and EAC for the four parametrizations applied to DECT, respectively for soft tissue and bone plugs. Figures 10.3.3a and 10.3.3b shows the same analysis, but for PCCT.

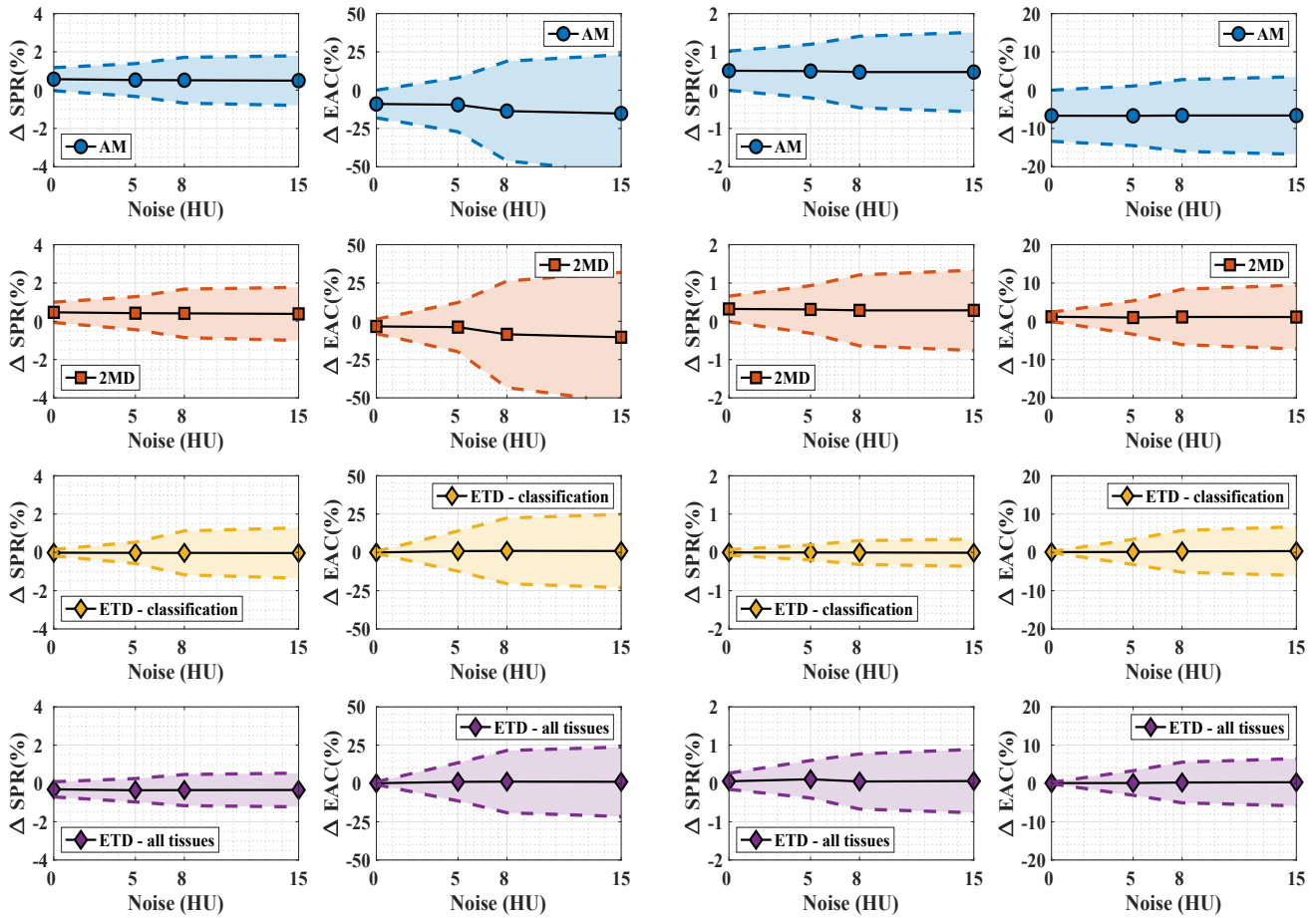


(a) Soft tissue plugs only

(b) Bone plugs only

Figure 10.3.2. For each panel, mean error (full lines) and RMSE (coloured bands) on SPR (left) and EAC (right) averaged over selected plugs using various parametrizations of $\mu(E)$ (top to bottom). Results are shown for DECT.

For DECT (figure 10.3.2), at the two lowest noise settings, ETD - classification outperforms all other parametrizations in providing lower RMSE and a negligible bias on SPR and EAC, for soft tissues and bone. As the noise increases, the bias for ETD - classification remains negligible with respect to other parametrizations for SPR and EAC. At the higher noise levels, the RMSE of SPR and EAC stays the lowest for bones with ETD - classification. For soft tissues, as the noise increases, the RMSE of ETD - classification rapidly rises, and the ETD - all tissue approach has the lowest RMSE for SPR and EAC, although close to 2MD.



(a) Soft tissue plugs only

(b) Bone plugs only

Figure 10.3.3. For each panel, mean error (full lines) and RMSE (coloured bands) on SPR (left) and EAC (right) averaged over selected plugs using various parametrizations of $\mu(E)$ (top to bottom). Results are shown for PCCT (4 bins). Note the different scaling of the axes with respect to DECT.

Similar trends are observed for PCCT.

Values of the bias and RMSE for SPR are reported for the SECT-equivalent noise level of 15 HU in table 10.3.1 for each modality, parametrization and tissue type. These values are extracted from figures 10.3.2 and 10.3.3. Table 10.3.1 shows that, for each parametrization, the accuracy and precision on the SPR is slightly better with DECT compared to PCCT. Similar conclusions are obtained for EAC (not shown).

Table 10.3.1. Accuracy and precision on the SPR for each modality, parametrization and tissue type. Metrics are reported in relative values (%), and for the SECT-equivalent noise level of 15 HU.

| Modality | Parametrization | Bias | | RMSE | |
|----------|----------------------|--------------|-------|--------------|-------|
| | | soft tissues | bones | soft tissues | bones |
| DECT | AM | 0.7 | 0.6 | 1.0 | 0.8 |
| | 2MD | 0.5 | 0.3 | 0.9 | 0.6 |
| | ETD - all tissues | -0.3 | 0.1 | 0.7 | 0.5 |
| | ETD - classification | 0.0 | 0.0 | 0.9 | 0.3 |
| PCCT | AM | 0.5 | 0.5 | 1.3 | 1.0 |
| | 2MD | 0.4 | 0.3 | 1.4 | 1.1 |
| | ETD - all tissues | -0.3 | 0.1 | 0.9 | 0.8 |
| | ETD - classification | 0.0 | 0.0 | 1.3 | 0.4 |

10.4. DISCUSSION

In this work, we report that, for DECT and PCCT, both implementations of pre-reconstruction ETD are more accurate than conventional parametrizations (AM and 2MD) for the SPR and EAC. The classification-based implementation is the most precise parametrization in bones, while the other is more precise in soft tissues.

The accuracy (related to the bias, or mean error) of AM, 2MD and ETD - classification is discussed first. Concerning DECT, figures 10.3.2a and 10.3.2b show that, for all noise levels considered, ETD - classification provides more accurate radiotherapy-related quantities over the range of human tissues in the database of White and Woodard [63] than AM and 2MD. This is also observed, for the highest noise level, in the error maps and distributions of figure 10.3.1, which appear generally less biased for ETD - classification than the other methods. Table 10.3.1 also indicates that, for SPR, the overall mean error of ETD - classification is close to zero. The minimal bias reported initially in the post-reconstruction framework for ETD [16] is thus directly transferable to the pre-reconstruction framework. For AM, there is an important mean error on the estimation of SPR and EAC (respectively up to 1 and 10% mean error). The observed mean errors on radiotherapy-related quantities, which have already been observed in a previous study [137], are in part due to a bias on the estimated physical parameters of tissues with the AM formalism, whose parametrization

might not be perfectly suited to describe the energy-dependent attenuation behaviour of all human tissues studied [13]. For 2MD, the approach, while less biased than AM, still shows a noticeable mean error for all quantities and tissue types, except for EAC in bones. This illustrates that using a two material basis composed of human tissues (muscle and cortical bone) to describe the entire variability in composition contained in 71 human issues is not optimal, and inevitably leads to biased estimates of radiotherapy-related quantities. Furthermore, an important contribution to the mean error observed for AM and 2MD is that they both require additional steps following physical parameters reconstruction before calculating radiotherapy-related quantities. Indeed, elemental fractions are used to calculate I -values for the SPR or directly utilized to obtain the EAC. For AM, elemental fractions are calculated from ρ_e and Z using the parametrization proposed by Hünemohr *et al.* [71], which introduces its own additional error component that propagates to the estimation of radiotherapy-related quantities. For 2MD, elemental fractions are obtained by weighting the elemental composition of the basis material with their respective fitted fractions, as detailed by Han *et al.* [130]. A linear combination of the materials in this basis might not span the entire range of elemental composition of tissues present in the database of White and Woodard, which also contributes to the mean error.

The precision of AM, 2MD and ETD - classification is now discussed, and soft tissues are analyzed first. Figure 10.3.2a illustrates that the RMSE of the SPR and EAC for ETD - classification is smaller or comparable to AM and 2MD. However, as the RMSE metric includes a bias component, it is useful to compare the spread of the histogram of errors on the SPR presented in figure 10.3.1 to provide a more complete evaluation of the precision. Overall, figure 10.3.1 shows that the standard deviation of the SPR in the soft tissue insert is larger for ETD - classification than the other parametrizations, which suggests that ETD - classification is more sensitive to noise when using the soft eigentissue basis. The reduction in precision gets balanced by the excellent bias performance of ETD - classification, which explain the better RMSE obtained with this parametrization in soft tissues. For bones,

figures 10.3.1 and 10.3.2b show that ETD - classification is more precise than all other parametrizations. The RMSE in bones is notably reduced by a factor of two for the SPR at a noise level of 15 HU, as shown in table 10.3.1.

Overall, this indicates that ETD - classification generally provides precise estimates of radiotherapy-related parameters in a pre-reconstruction framework. However, at high noise, the classification-based method appears slightly less precise than the other parametrizations for soft tissues, while large benefits in terms of precision are expected for bones. Based on the results for bones, this suggests that the intermediate steps discussed in the previous paragraph lead to additional error propagation, which explains in part the more precise behaviour of ETD. A possible explanation for the worse performance of soft eigentissues is that the eigentissue basis functions $g_{e,k}^{\text{ET}}(E)$ ($k = 0, \dots, K$) are more strongly correlated for soft tissues than for bones. Thus, weaker conditioning [222] is present when solving for soft eigentissue fractions, which amplifies noise propagation for soft tissues. While the results presented in this work appear consistent with the behaviour of the basis functions, a more thorough variance analysis of all parametrizations might be required to pinpoint the exact steps, between the estimation of physical parameters sinograms and the calculation of radiotherapy-related parameters, that lead to additional error propagation. This is left for future studies.

The ETD - classification approach was proposed following the introduction of the ETD - all tissues parametrization to investigate if additional benefits might be obtained with a decomposition basis that is further optimized for each tissue type instead of all human tissues. Based on the results of figures 10.3.1 to 10.3.3 and table 10.3.1, the classification approach produces less biased estimates of radiotherapy-related parameters for all noise levels. In all simulations performed, the bias of ETD - all tissues is between that of ETD - classification and 2MD. Concerning the precision of both ETD parametrizations, figures 10.3.2 and 10.3.3 shows that, at low noise, ETD - classification is more precise. For the high noise simulations,

ETD - all tissues outperforms ETD - classification for the estimation of the SPR in soft tissues, while ETD - classification is the most performant for bones. As both approaches use a similar method to estimate the electron density and elemental fractions, this suggests that the soft eigentissue basis is the least robust to noise, followed by the eigentissue basis obtained with all tissues. The bone eigentissue basis appears to be the most robust to noise. Overall, our results show that ETD - all tissues outperforms AM and 2MD for the accuracy and precision of radiotherapy-related parameters. This demonstrates that a carefully selected material basis can reduce biases in estimated physical parameters for human tissues, and that the derived basis functions are robust to noise. The advantage of the classification approach is to further reduce the biases in estimated physical parameters. However, care must be observed with the obtained basis functions, which might lead to increased noise. This highlights a potential drawback of ETD - its basis functions are constructed to better relate the attenuation to the underlying physical parameters (electron density and composition), not to optimize the spectral decomposition in MECT. Ultimately, the choice for the implementation of ETD might depend on the application, *i.e.* if low bias or noise is preferred.

Concerning PCCT, figure 10.3.3 and table 10.3.1 show that similar conclusions to DECT are obtained for the relative performance of the parametrizations to estimate radiotherapy-related parameters. This first suggests that both implementations of ETD generally outperform the other parametrizations in an over-determined situation (4 energies with 2 free parameters). When comparing the performance of ETD (both implementations) using DECT against PCCT, DECT appears to outperform PCCT concerning the precision of radiotherapy-related quantities for all noise levels, while no noticeable difference is observed in the bias. Indeed, for the classification-based approach, table 10.3.1 shows that the RMSE on the SPR for soft tissues increases from 0.9% (DECT) to 1.3% with PCCT. For bones, the increase in RMSE is from 0.3% to 0.4% with PCCT. A similar trend is observed for the other parametrizations. As both DECT and PCCT use two eigentissue fractions and there is an increase of the RMSE for PCCT with respect to DECT for each noise level, this suggests that

the increased noise per sinogram in PCCT and possibly the more important spectral overlap are mainly responsible for the decrease in performance with PCCT. This has been observed previously in an early simulation study performed with a pre-reconstruction framework [113]. However, our results are in disagreement with recent studies using post-reconstruction ETD [19, 176, 157], where clear benefits in the estimation of radiotherapy-related parameters when using more than two energies has been established. However, to limit the impact of higher noise in PCCT, a regularizer on the eigentissue fractions has been introduced in post-reconstruction studies [19]. The regularizer leads to noise reduction as well as the capability to use more than two eigentissue fractions with noisy data, which helps to maximize the information that can be extracted from multi-energy data. Overall, this suggests that, for human tissue characterization with PCCT in a pre-reconstruction framework, regularization methods are necessary in order to limit the impact of noise and extract the maximum amount of information available (in the case of ETD, this means more eigentissues). Introducing regularization methods for ETD in an iterative reconstruction framework for MECT is left for future work. Finally, the performance differences between parametrizations presented in this work are only valid in this simulated context, and might differ from real measurements, as the simulation framework does not model a scatter contribution, deviations between the true and assumed energy spectrum, as well as small errors on the assumed energy-dependent attenuation of tissues.

10.5. CONCLUSIONS

This study shows the potential of a parametrization of the attenuation coefficient based on eigentissues to accurately describe human tissues using projection data. The mean error and RMSE on the SPR and EAC are reduced, for all noise levels, when using ETD (with PCA performed on all tissues) compared to the $\rho_e - Z$ parametrization and a conventional two-material decomposition. This illustrates that a PCA-selected pair of materials is superior to an arbitrary pair of two materials to describe human tissues. When PCA is performed separately on tissue types (soft tissue and bones) and that an image-based classification step

is introduced, the bias on both SPR and EAC can be further reduced. In the presence of high noise, the ETD - classification parametrization produced the lowest RMSE for SPR and EAC in bones, while the ETD - all tissues approach has the lowest RMSE for SPR and EAC in soft tissues. All conclusions hold for DECT as well as PCCT. For radiotherapy purposes, the advantage of ETD resides in the fact that it allows a direct extraction of ED and elemental composition instead of the effective atomic number, which is an energy-dependent quantity. As its decomposition basis is optimized for human tissue characterization, it should be considered in further studies to evaluate the benefits of pre-reconstruction methods against post-reconstruction techniques for radiotherapy purposes. ETD also has the advantage of being generalizable to more than two energies. Future work include developing a regularization scheme on partial electronic densities to increase the robustness of the method with respect to noise and weak conditioning in photon-counting CT.

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge financial support by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC RGPIN/04178-2015)

Chapitre 11

AUTRES CONTRIBUTIONS À LA RECHERCHE

11.1. ESTIMATION DU SPECTRE DES RAYONS-X EN DECT

Cette contribution a été présentée à l'*International Conference on Monte Carlo Techniques for Medical Applications* en 2017 (affiche #3 à la liste des contributions). Le principe de la méthode d'estimation de spectre ainsi que les résultats préliminaires sont résumés.

Les méthodes pré-reconstruction utilisées dans ce travail ainsi que certaines méthodes de correction du BH [45] nécessitent une estimation du spectre de la source des rayons-X, $\psi(E)$. Dans le cadre de travail, une méthode d'estimation de spectre valide pour le SECT et DECT a été développée et validée dans un contexte numérique. L'estimation de $\psi(E)$ reprend le modèle polyénergétique de la transmission présenté à l'équation 2.7, et utilise un objet dont la distribution spatiale des propriétés physiques, et donc $\mu(E, \mathbf{r})$, est connue afin d'inférer $\psi(E)$. Le spectre à retrouver est discrétisé en N_e intervalles d'énergie [213], soit

$$\psi(E) = \sum_{n=1}^{N_e} a_n g_n(E) \quad (11.1)$$

Où $g_n(E)$ est une fonction égale à 1 sur l'intervalle $[(n-1)\epsilon, n\epsilon]$ et 0 ailleurs. n est un entier, et ϵ est typiquement 1 keV pour obtenir une précision acceptable sur le spectre. Le modèle de l'équation 11.1 implique donc que pour un spectre allant de 20 à 140 keV, il y aura plus d'une centaine de paramètres a_n à extraire si $\epsilon = 1$ keV. L'estimation de $\psi(E)$ à partir de mesures de la transmission d'un objet connu et d'une paramétrisation de $\psi(E)$ avec la forme

de l'équation 11.1 est une approche populaire dans la littérature, et est connue sous le nom de méthode en transmission. Étant donné le nombre élevé de paramètres à résoudre et la nature des mesures en transmission, le problème d'estimation du spectre est typiquement un problème mal posé [213, 217, 218]. Pour pallier à ce problème, certains auteurs proposent de représenter $\psi(E)$ comme une somme de $N_s < N_e$ fonctions dépendantes de l'énergie, dont la forme se conforme davantage à un spectre typique. Par exemple, des fonctions échelon aux pics caractéristiques, et une somme de Gaussiennes pour le continuum du Bremsstrahlung sont utilisées [217, 223].

Dans le cadre du travail présenté ici, une approche combinant des simulations Monte Carlo et une analyse en composante principale est utilisée afin de générer des fonctions de base $g_n(E)$. Essentiellement, il existe un ensemble de paramètres bien définis ayant une influence majeure sur la forme du spectre de rayons-X de la source. Par exemple, l'angle (5 à 30°) et la composition (tungstène ou rhénium) de la cible, l'épaisseur de la fenêtre de béryllium (de l'ordre de 1 mm), ainsi que le nombre et l'épaisseur des matériaux composant le filtre *bowtie* (0 à 20 mm d'aluminium et/ou 0 à 30 mm de carbone) façonnent le spectre d'un système.

À l'aide de simulations MC (module BEAM dans EGSnrc [224]), un ensemble de ≈ 1000 spectres de rayons-X est simulé en échantillonnant les paramètres influençant le spectre décrit ci-haut. Une analyse en composante principale est effectuée sur ces spectres MC, et une dizaine de fonctions de base $g_n(E)$ permettant de générer l'ensemble des spectres MC simulés avec une précision désirée est obtenue. Ces spectres sont appelés des spectres propres. La figure 11.1.1 illustre quelques spectres générés par MC et les spectres propres résultants.

Sans entrer dans les détails de la méthode en transmission utilisée, cet ensemble de fonctions de base peut être utilisé afin de décomposer le spectre. Un exemple de spectre reconstruit sur des données simulées indépendamment est présenté à la figure 11.1.2.

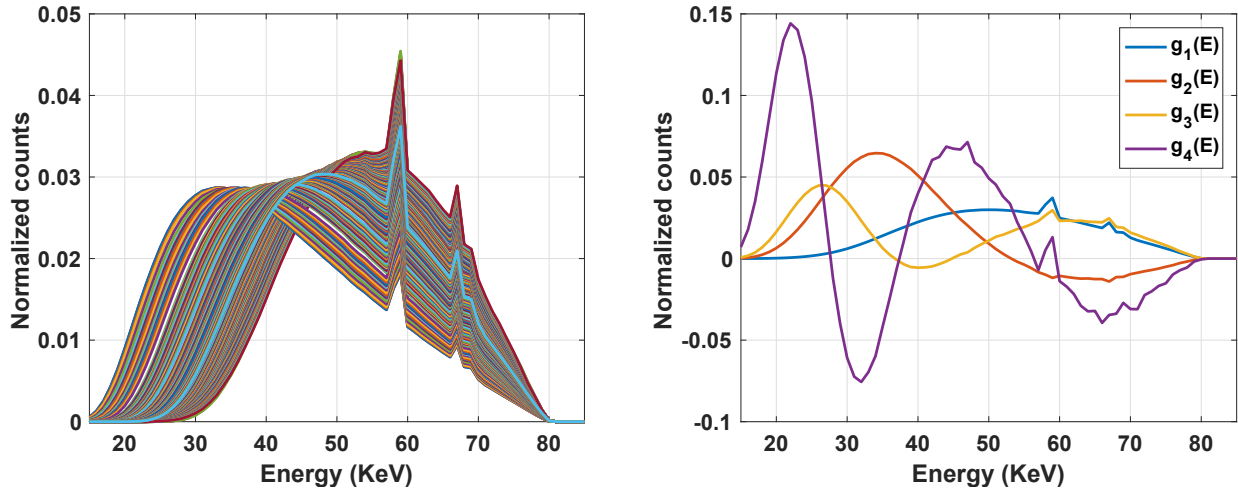


FIGURE 11.1.1. Génération des fonctions de base $g_n(E)$ pour l'estimation spectrale. Quelques spectres obtenus à partir de simulations Monte Carlo sont illustrés à gauche, alors que les quatre premiers spectres propres résultant de l'analyse en composante principale sont illustrés à droite.

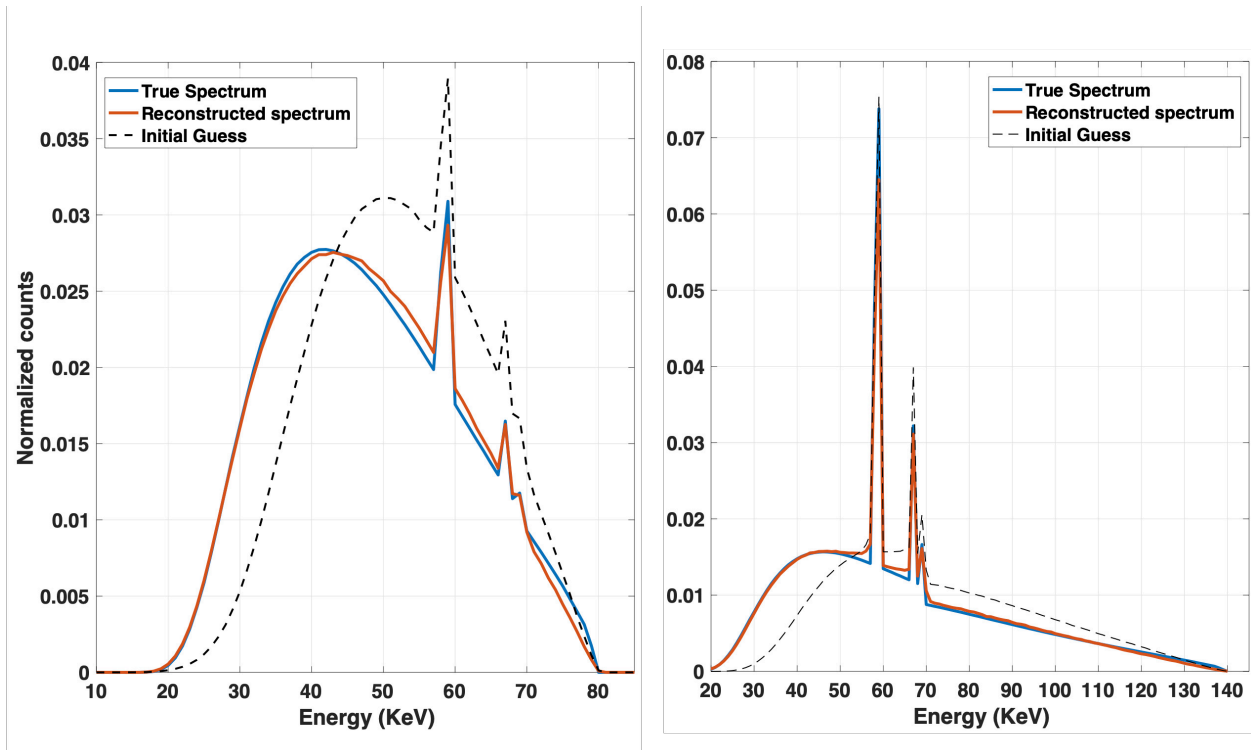


FIGURE 11.1.2. Reconstruction de spectres de rayons-X à partir d'une méthode en transmission et des spectres propres. Ici, les spectres de 80 kVp et 140 kVp (avec filtration en étain) du DECT sont reconstruits respectivement à gauche et à droite. La ligne noire pointillée illustre l'estimé initial du spectre, qui correspond au spectre moyen de l'ensemble des spectres générés par Monte Carlo.

En utilisant 8 spectres propres, la méthode a été comparée à deux méthodes de la littérature, soit celle de Sidky et coll. [213] qui utilise les fonctions de base de l'équation 11.1, et celle de Zhao et coll. qui utilisent des fonctions de base analytiques [217]. Les résultats sont résumés à la table 11.1.1.

Tableau 11.1.1. Performance de diverses bases de décomposition afin d'estimer un spectre de rayons-X par une méthode de transmission. L'erreur RMS est calculée sur la forme du spectre pour toutes les énergies. ΔE représente la différence entre l'énergie moyenne du spectre réel et estimé. Les valeurs sont rapportées pour les spectres de 80 / 140 kVp.

| Méthode | Erreur RMS (%) | ΔE (keV) |
|----------------------|----------------|------------------|
| Spectres propres | 3.8 / 4.5 | 0.0 / -0.1 |
| Zhao et coll. [217] | 4.1 / 5.2 | 0.1 / -0.2 |
| Sidky et coll. [213] | 6.2 / 8.4 | 0.0 / 0.1 |

Les résultats de la table 11.1.1 illustrent le potentiel de la méthode pour l'estimation spectrale. Des travaux futurs incluent une évaluation expérimentale ainsi que l'ajout de l'estimation de la réponse spectrale du détecteur, afin d'étendre l'approche au SPCCT.

11.2. GÉNÉRATION DE CARTES SYNTHÉTIQUES DE DENSITÉ ÉLECTRONIQUE À L'AIDE DE L'IRM ET DU DECT

Cette section résume une étude sur l'impact du DECT dans une autre sphère de la radiothérapie. L'idée générale est inspirée d'une étude présentée à la rencontre annuelle de l'AAPM en 2017 (présentation orale #9 de la liste des contributions), mais les résultats présentés ci-bas n'ont pas fait l'objet d'une publication revue par les pairs.

Le principe de radiothérapie guidée par l'image est devenu un sujet d'intérêt dans la dernière décennie [225], spécifiquement depuis l'avènement récent de l'IRM-linac en clinique [226]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une modalité d'imagerie médicale qui produit un excellent contraste entre les tissus mous; l'IRM-linac est un système intégrant une unité de traitement de photons MV et un IRM dans le but de guider le traitement à l'aide d'imagerie en temps réel.

L'utilisation de l'IRM dans le flux opérationnel de la radiothérapie, tel que présenté au paragraphe précédent, est un exemple parmi plusieurs illustrant que l'IRM gagne du terrain dans le domaine de la radiothérapie [227]. Un avantage de l'IRM est que cette modalité ne produit aucune dose de radiation ionisante au patient. En ce sens, l'idée d'utiliser les images issues de l'IRM pour le calcul de dose en radiothérapie est véhiculée depuis plusieurs années [228]. Cependant, l'IRM produit de l'information uniquement reliée aux noyaux des atomes sondés plutôt que l'information électronique produite par le CT, qui est requise pour le calcul de dose. L'IRM ne peut donc pas être utilisé directement pour le calcul de dose. La solution proposée est de créer des modèles dits de CT synthétiques à partir de l'IRM. Essentiellement, une relation doit être trouvée entre les intensités d'un scan IRM, \mathbf{X}_{IRM} , et la densité électronique extraite en SECT, $\rho_{e,\text{SECT}}$.

L'approche typique consiste à trouver une relation $f(\mathbf{X}_{\text{IRM}} \Rightarrow \rho_{e,\text{SECT}})$ à partir d'objets ayant été scannés à l'IRM et au SECT, et dont les pixels correspondants ont été recalés. Cette relation $f()$ est obtenue sur un ensemble de données d'entraînement d'IRM, \mathbf{X}_{IRM} , et de SECT ($\rho_{e,\text{SECT}}$), puis appliquée sur de nouvelles données IRM, $\mathbf{X}_{\text{IRM},\text{test}}$ afin de produire une carte synthétique de la densité électronique, $\tilde{\rho}_{e,\text{SECT}}$.

Par exemple, l'étude de Johansson et coll. [229] effectue plusieurs scans IRM avec différents contrastes (afin de faire ressortir respectivement les tissus mous, les tissus adipeux et les os) et relie l'intensité de ces mesures \mathbf{X}_{IRM} avec la densité électronique estimée en SECT à l'aide d'un modèle de mélange de Gaussiennes [229]. Plusieurs autres modèles existent, mais toutes les méthodes actuelles sont basées sur une estimation de la densité électronique à l'aide du SECT, dont l'inexactitude a été discutée à la section 2.3.1. Ainsi, même si une relation $f(\mathbf{X}_{\text{IRM}} \Rightarrow \rho_{e,\text{SECT}})$ parfaite est entraînée, le fait que celle-ci utilise un estimateur de ρ_e obtenu via SECT produira des valeurs de CT synthétique $\tilde{\rho}_{e,\text{SECT}}$ intrinsèquement biaisées.

Le but de cette étude est donc d'évaluer l'approche de Johansson et coll. [229] en utilisant le SECT ainsi que le DECT afin d'inférer ρ_e , et d'évaluer si des différences surgissent au niveau des cartes de CT synthétiques. En d'autres mots, des relations $f(\mathbf{X}_{\text{IRM}} \Rightarrow \rho_{e,\text{SECT}})$ et $f(\mathbf{X}_{\text{IRM}} \Rightarrow \rho_{e,\text{DECT}})$ sont entraînées sur les mêmes objets, et les CT synthétiques correspondants, $\tilde{\rho}_{e,\text{SECT}}$ et $\tilde{\rho}_{e,\text{DECT}}$, sont comparés aux CT réels $\rho_{e,\text{SECT}}$ et $\rho_{e,\text{DECT}}$.

Huit têtes de porc (appelés spécimens) ont été imagées au SECT (120 kVp), au DECT (80 et 140 kVp avec un filtre d'étain) et à l'IRM (13 séquences menant à divers contrastes). Les images du CT et de l'IRM ont été recalées à l'aide du logiciel ANTs [230]. Des têtes de porc ont été utilisées puisqu'elles possèdent des propriétés semblables aux tissus humains, mais contiennent également des structures osseuses complexes. Un exemple des scanners et des images résultantes sont montrés à la figure 11.2.1 pour un spécimen.

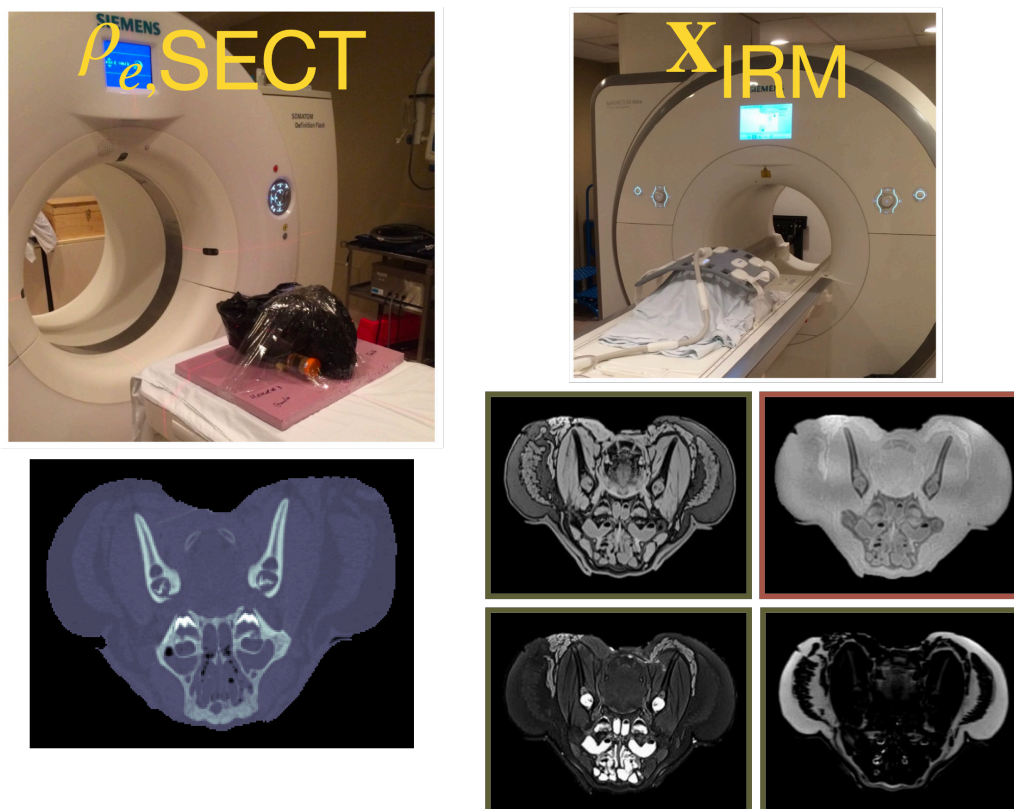


FIGURE 11.2.1. Scan des spécimens pour la création de CT synthétiques. À gauche, le CT est illustré, et une carte de ρ_e est présentée en bas. À droite, l'IRM est illustré, et 4 images du même spécimen avec différents contrastes sont montrées. Ces images correspondent aux signaux \mathbf{X}_{IRM} .

Des cartes de ρ_e synthétiques générées dans les deux cas est illustrée à la figure 11.2.2.

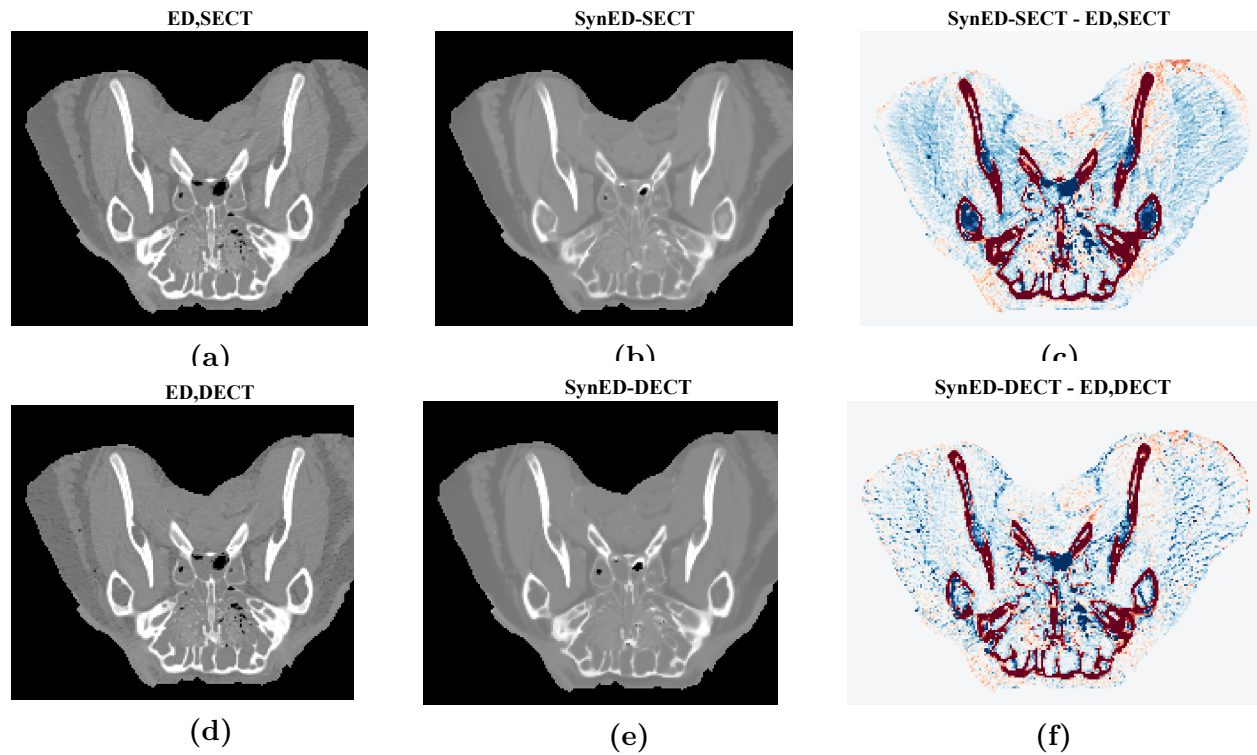


FIGURE 11.2.2. Évaluation des cartes de ρ_e synthétique dans une coupe d'un spécimen. (a) et (d) montrent respectivement des cartes de ρ_e estimées à l'aide du SECT et du DECT. (b) et (e) montrent les cartes de ρ_e synthétiques générées en utilisant les données SECT et les données DECT, respectivement. (c) et (f) montrent respectivement la différence absolue entre les cartes synthétiques et originales. La plage dynamique est de 0.5 à 2 pour les figures (a,b,d,e), et -0.1 (rouge) à 0.1 (bleu) pour les figures (c,f). Les cartes de $\rho_{e,SECT}$ sont obtenus avec la méthode de Schneider et coll. [73], alors que les cartes de $\rho_{e,DECT}$ sont obtenus avec la méthode ETD et un estimateur MAP ($\alpha = 0.4$) [19].

Généralement, la figure 11.2.2 illustre qualitativement la performance de la méthode de CT synthétique évaluée. Les erreurs semblent généralement plus importantes dans le cas où l'entraînement a été effectué à l'aide du SECT. Quantitativement, l'erreur moyenne par spécimen a été évaluée dans un contexte de validation croisée, où 7 spécimens sur 8 sont utilisés pour entraîner le modèle, qui est ensuite testé sur le spécimen restant. Ces résultats sont présentés à la figure 11.2.3.

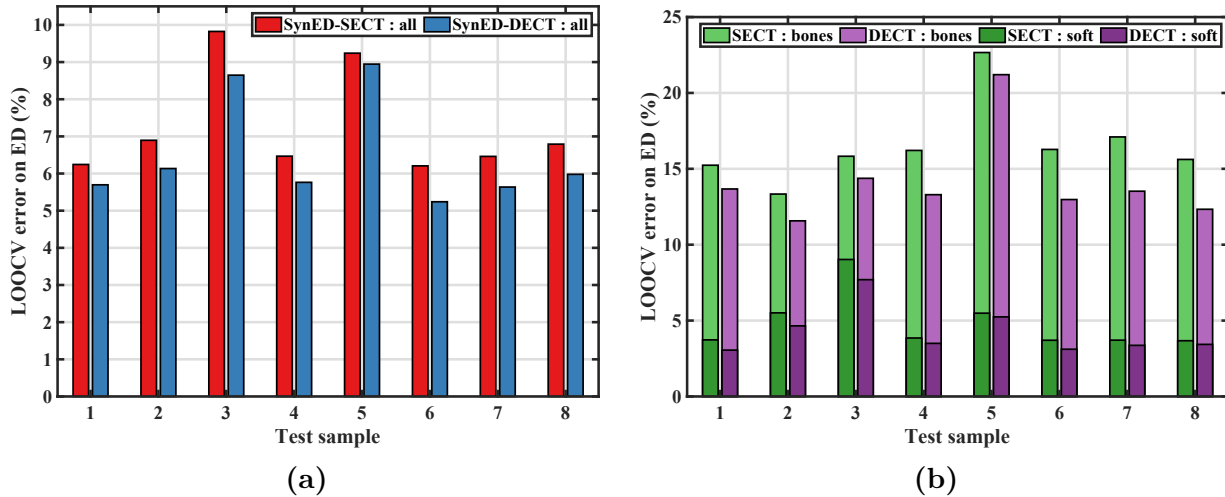


FIGURE 11.2.3. Erreur de validation croisée sur ρ_e synthétique pour (a) tous les voxels de chaque spécimen et (b) les tissus mous et les os séparément. Dans les deux sous-graphiques, la barre de gauche représente le cas où ρ_e a été entraîné à l'aide du SECT, et la barre de droite à l'aide du DECT.

Pour tous les voxels, l'erreur moyenne sur la densité électronique synthétique est de 5.5% pour la densité dérivée à partir du SECT, comparativement à 4.7% pour le DECT. Pour les tissus mous, les erreurs sont respectivement de 4.1 et 3.3%, alors qu'elles sont de 11.1 et 9.8% pour les os. Ces résultats illustrent qu'il y a un gain d'environ 1% d'atteignable sur la densité électronique synthétique à l'aide du DECT. Évidemment, ce résultat dépend de la méthode utilisée pour la génération des images synthétiques. En tant qu'impact, ces résultats montrent que l'imagerie spectrale est préférable au SECT pour l'entraînement de modèles de CT synthétique.

Généralement, la relation entre les valeurs synthétiques et réelles de la densité électronique obtenues à l'aide du DECT est davantage linéaire que celle obtenue à l'aide du SECT, tel qu'illustré à la figure 11.2.4. Ceci illustre que les cartes synthétiques générées à l'aide du DECT permettent de reproduire les données originales avec une meilleure fidélité. Ceci s'explique en partie par une certaine dégénérescence des valeurs de ρ_e en SECT, étant donné le caractère non bijectif de la méthode de caractérisation de Schneider et coll. [12].

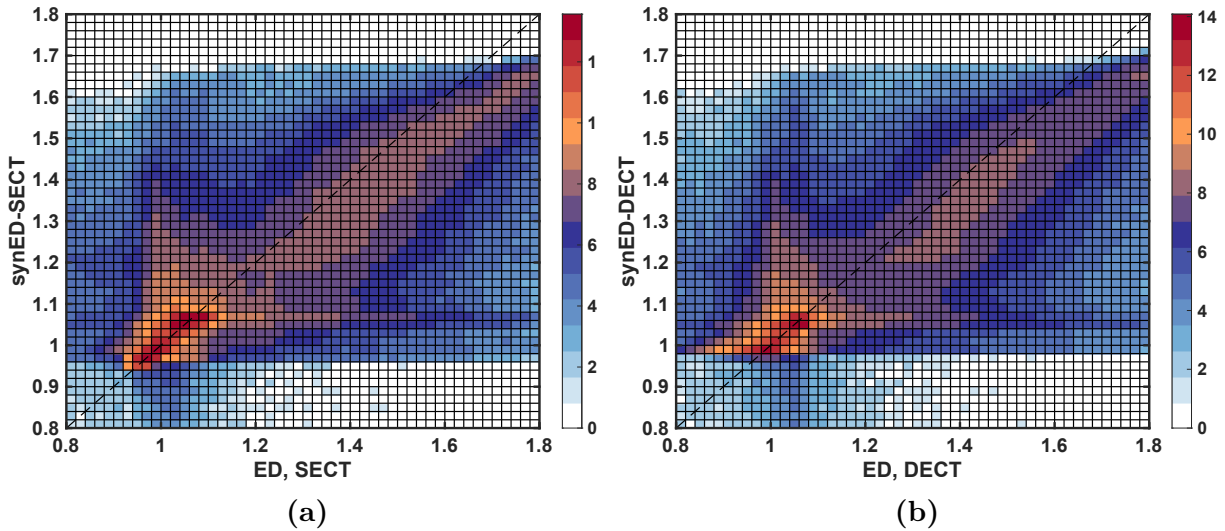


FIGURE 11.2.4. (a) ρ_e synthétique SECT et (b) ρ_e synthétique DECT en fonction de ρ_e de la modalité correspondante. Les résultats sont montrés sous forme d’histogrammes 2D, où la couleur dans chaque cellule de la grille représente le logarithme du nombre de valeurs tombant dans la fenêtre définie par chaque cellule. La distribution illustrée inclut tous les pixels des 8 spécimens évalués dans cette étude.

11.3. IMPACT SUR LE CALCUL DE DOSE EN PROTONTHÉRAPIE

Ces travaux présentés sont le résultat de l’article revu par les pairs #5 présenté à la liste des contributions, publié en 2018 dans le journal *Physics in Medicine and Biology*. En tant que deuxième auteur, ma contribution a été 1) d’implémenter un environnement de simulation d’images MECT, 2) d’effectuer la reconstruction des images pour le patient virtuel et le fantôme de calibration, 3) de discuter généralement du projet et 4) rédiger et réviser l’article.

Cet article est essentiellement la suite de Lalonde et coll. [19], qui a démontré numériquement les bénéfices de l’imagerie spectrale (DECT et SPCCT) pour l’estimation du SPR par rapport au SECT. Le but du présent article est d’évaluer par simulation MC l’impact des gains en précision du SPR à l’aide du MECT sur le calcul de dose en protonthérapie. L’avantage d’effectuer une étude numérique à l’aide du MC est de connaître les valeurs réelles de la portée des protons. Il est ainsi facile de comparer l’erreur obtenue sur chaque modalité, plutôt que les différences relatives entre les modalités.

Un patient virtuel similaire à celui introduit dans l'article du chapitre 6 a été généré, et le SPR a été estimé à l'aide du SECT (méthode de Schneider et coll.), du DECT (utilisant la méthode ETD avec un estimateur MAP [19]) et du SPCCT à 4 énergies (même méthode qu'en DECT, mais avec 4 eigentissues). Ensuite, des faisceaux de protons en pinceau sont propagés au travers des cartes de SPR du patient par des simulations Monte Carlo, et la portée des protons ainsi que l'incertitude associée est estimée pour chaque modalité d'imagerie. En principe, l'intervalle de confiance autour de la portée du faisceau devrait devenir de plus en plus petit avec un nombre croissant d'énergies, puisque l'estimation du SPR augmente également en précision avec le nombre d'énergies. Le scénario est schématisé à la figure 11.3.1.

Carte de **SPR** du patient, produites avec le
SECT, **DECT** et **SPCCT**.

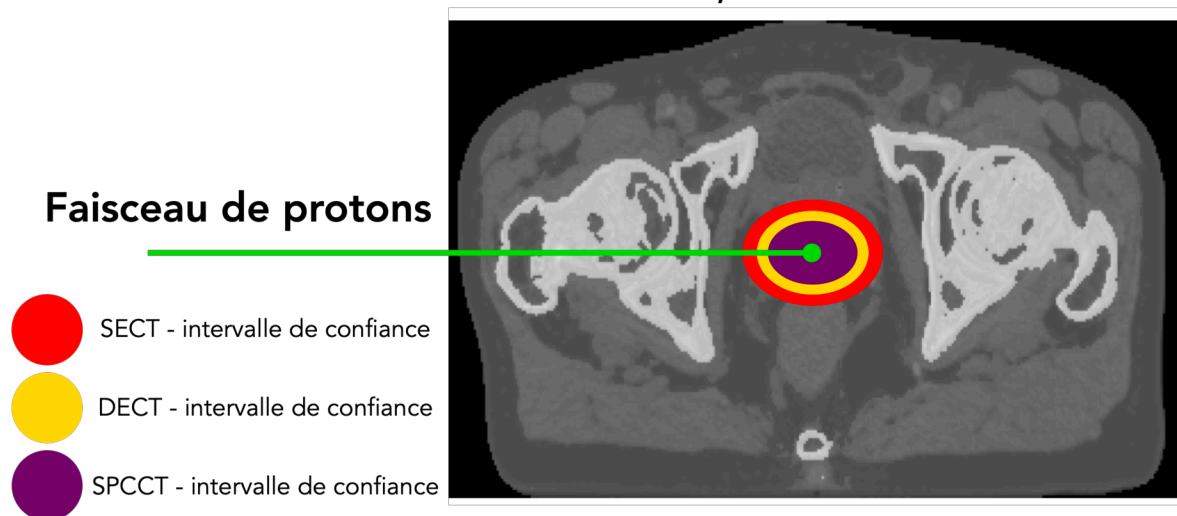


FIGURE 11.3.1. Principe de l'étude de Lalonde et coll. [176] illustrée sur un patient virtuel.

Le but de l'étude est donc de déterminer des intervalles de confiance pour la portée des protons avec les trois modalités d'imagerie. L'étude a été effectuée sur un total de sept faisceaux en pinceau arrivant vers le patient avec divers angles d'entrée. Les courbes de déposition de dose en fonction de la profondeur du patient pour le SECT, DECT, SPCCT et les valeurs réelles pour six des sept faisceaux sont illustrées à la figure 11.3.2.

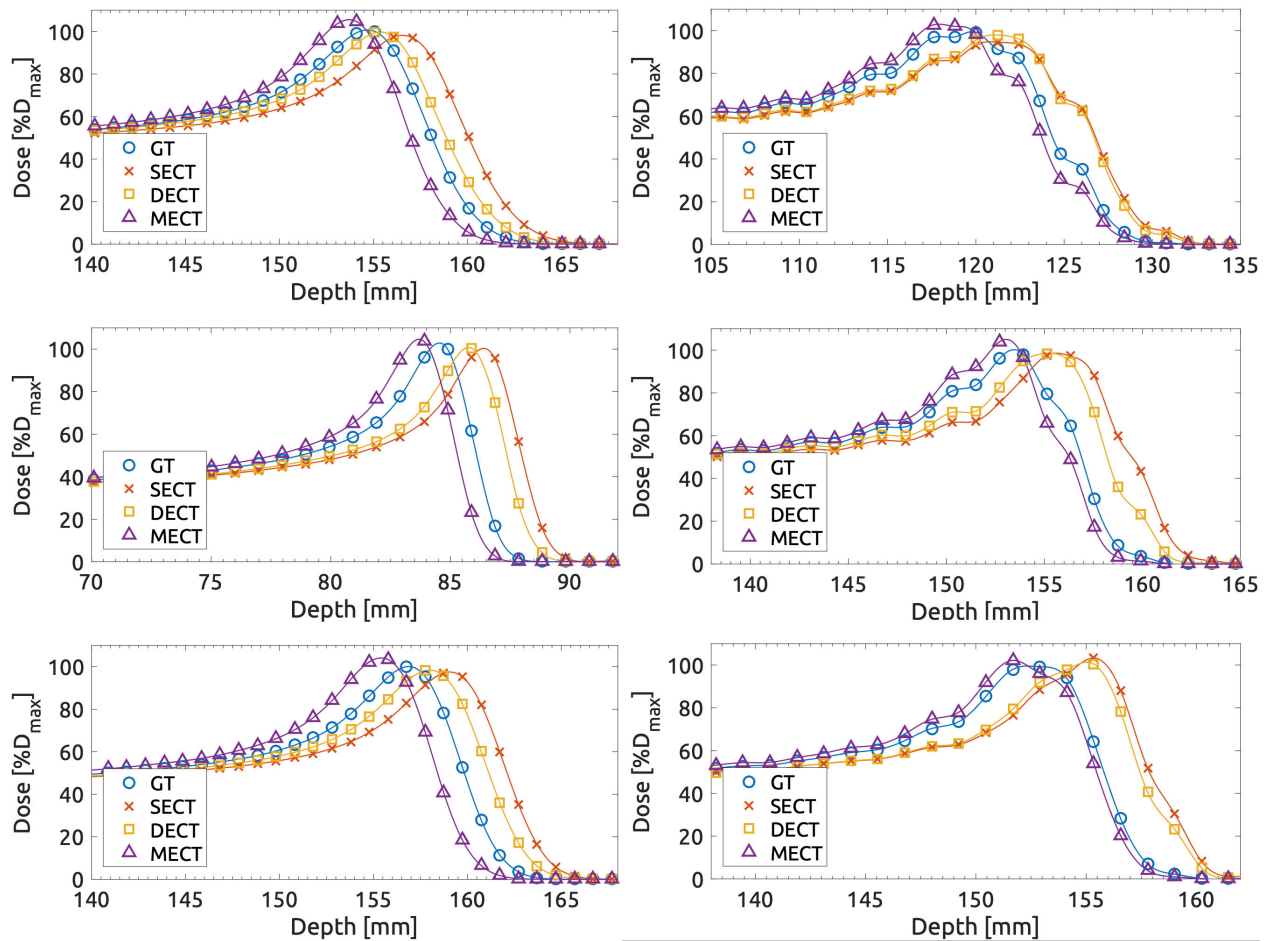


FIGURE 11.3.2. Courbes de déposition de dose réelles (GT) ainsi qu’obtenues à l’aide du SECT, DECT et SPCCT (identifié comme MECT dans la figure) pour six des sept faisceaux en pinceau évalués.

Ces résultats illustrent que le SECT produit systématiquement les plus larges erreurs sur la reproduction de la courbe de dépôt de dose des protons. Le SPCCT performe également mieux que le DECT pour la majorité des faisceaux. En combinant tous les faisceaux, un diagramme en boîte peut être produit afin de produire des intervalles de confiance tels que décrits à la figure 11.3.1.

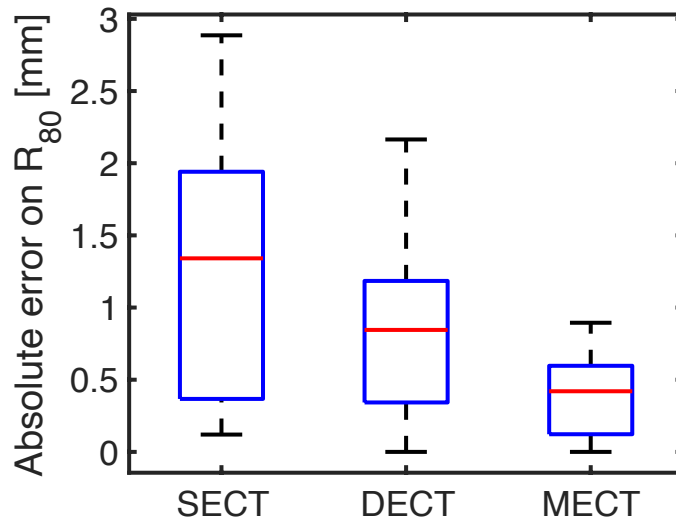


FIGURE 11.3.3. Distribution de l'erreur moyenne sur la portée des protons pour les trois modalités d'imagerie évaluées (SPCCT est représenté par MECT).

La figure 11.3.3 indique une fiabilité supérieure du SPCCT par rapport au SECT et au DECT. Pour les modalités d'imagerie spectrale, l'erreur sur la portée est sous-millimétrique en moyenne. Comme impact, cette étude a principalement confirmé les bénéfices du DECT par rapport au SECT pour la prédiction de la portée des protons, ce qui a été suggéré indépendamment par plusieurs groupes [14,126,178,204].

Enfin, les résultats présentés à la figure 11.3.2 ont été obtenus sur des images où le durcissement du faisceau a été simulé et corrigé partiellement. Dans l'article, les résultats sont également présentés dans un cas idéal où il n'existe que du bruit Gaussien venant réduire la qualité des images. Dans ce cas, l'erreur moyenne sur la portée des protons est en deçà de 0.50 mm pour toutes les modalités d'imagerie. Dans le cas réaliste présenté à la figure 11.3.2, l'erreur moyenne sur la portée pour le SECT, DECT et SPCCT est de 1.51, 1.03 et 0.86 mm, respectivement. Ceci suggère que le SPCCT avec 4 énergies est plus robuste aux artéfacts de reconstruction que les autres modalités, et ouvre la voie à une étude plus large sur le rôle potentiel du SPCCT en protonthérapie. La robustesse aux artéfacts de BH du SPCCT par rapport au DECT a également été rapportée par d'autres auteurs [15].

Chapitre 12

CONCLUSION ET DIRECTIONS FUTURES

12.1. CONCLUSIONS GÉNÉRALES SUR L'ÉTAT DE L'IMAGERIE SPECTRALE EN RADIOTHÉRAPIE

Les différents articles et chapitres de cette thèse se sont intéressés à développer ou raffiner des méthodes afin d'utiliser efficacement l'imagerie spectrale quantitative en radiothérapie, et ont également évalué l'impact du nombre d'énergies utilisées pour plusieurs applications en radiothérapie. Une application majeure est la protonthérapie, où l'impact de l'imagerie spectrale concernant la précision atteignable sur le SPR a été étudiée. Les bénéfices dosimétriques ont également été étudiés à l'aide de simulations Monte Carlo. Une autre application principale est l'imagerie VNC, où l'impact du nombre d'énergies sur l'estimation de paramètres physiques VNC (densité électronique et SPR) a été évalué, en plus de la performance de quantification de l'agent de contraste utilisé. De plus, le potentiel des méthodes spectrales pour estimer précisément la composition élémentaire des matériaux a été illustré, ce qui suggère une utilisation pour le calcul de dose par Monte Carlo.

Dans cette thèse, d'autres applications mineures ont été évaluées pour la radiothérapie. Par exemple, le potentiel de l'estimateur MAP afin de réduire l'impact des artefacts de reconstruction en caractérisation post-reconstruction a été illustré au chapitre 4. Le chapitre 8 a illustré les capacités du SPCCT pour l'imagerie avec plusieurs agents de contraste, ce qui représente une potentielle utilisation en radiothérapie via l'imagerie fonctionnelle. Pour la

génération de cartes de densité électronique synthétiques à partir de l'IRM, il a été illustré, au chapitre 11, que le DECT améliore la performance des algorithmes de CT synthétiques.

Une question de recherche a guidé cette thèse : en radiothérapie, existe-t-il un bénéfice à utiliser un plus grand nombre d'énergies, mais de qualité réduite pour la tomodynamométrie ? L'impact du DECT par rapport au SECT a été clairement établi dans plusieurs études numériques et expérimentales [155, 176, 206, 136]. Ainsi, cette thèse s'est davantage intéressée à la comparaison entre SPCCT et DECT. Étant donné le bruit additionnel et les phénomènes de distorsion spectrale présents en SPCCT, il est important d'évaluer, en premier lieu, si le SPCCT peut reproduire au minimum la performance du DECT. Tous les résultats obtenus par des méthodes post-reconstruction dans cette thèse abondent en ce sens. Ceux-ci montrent une légère amélioration dans l'estimation quantitative de plusieurs paramètres physiques utiles en radiothérapie, principalement la densité électronique, le SPR (autant en imagerie sans contraste qu'en imagerie virtuellement sans contraste), ainsi que les fractions élémentaires. Cette thèse propose donc qu'il existe un léger bénéfice à utiliser le SPCCT par rapport au DECT pour la caractérisation des tissus. Cependant, l'impact dosimétrique reste à démontrer ; d'autres études Monte Carlo similaires à celle de Lalonde et coll. [176] sont souhaitables, en plus d'études expérimentales.

Dans tous les cas, la performance quantitative du SPCCT liée à l'estimation des paramètres physiques utiles pour le calcul de dose en radiothérapie peut au minimum égaler celle du DECT. Par contre, le SPCCT possède d'autres avantages qui pourraient favoriser à long terme son implémentation en clinique. Premièrement, le SPCCT a l'avantage de pouvoir effectuer de l'imagerie avec plus d'un agent de contraste. Également, le DECT commercial évalué dans cette thèse est un système à deux sources, dont le champ de vue de l'une des sources est réduit et ne permet pas d'imager entièrement de larges objets tel qu'un abdomen complet¹. Ceci est un facteur limitant pour l'estimation de paramètres

1. Un exemple de champ de vue réduit est illustré pour l'image obtenue à l'aide du spectre de 140 kVp à la figure 2.3.1.

physiques dans l'image entière. De plus, le SPCCT commercial utilisé dans cette thèse [156] possède une résolution spatiale supérieure au DECT, ce qui a de potentielles applications en imagerie diagnostique [15]. Enfin, le rapport de l'AAPM Task Group 291 [231] illustre qu'il est possible de réduire la dose d'imagerie à l'aide du SPCCT afin de conserver la même qualité d'image.

Il est à noter, cependant, que les bénéfices en imagerie quantitative obtenus pour le SPCCT nécessitent du calcul de dose par méthode Monte Carlo ainsi que l'utilisation de méthodes de traitement avancées (telles que l'estimation MAP) pour la caractérisation des tissus. Ces particularités n'étant pas répandues ou disponibles actuellement en clinique, l'ajout du SPCCT dans le flux opérationnel de la radiothérapie est une considération future.

12.2. RETOUR SUR LES BUTS SPÉCIFIQUES

Un retour est effectué sur les quatre buts spécifiques de cette thèse, énoncés à la section 1.2. Les articles 1 à 4 répondent respectivement aux buts 1 à 4.

Le premier but de la thèse consistait à démontrer que la méthode de débruitage basée sur l'estimateur MAP de Lalonde et coll. [19] mène à une augmentation de la précision des paramètres physiques sans perte d'exactitude. L'article du chapitre 4 a proposé une approche générale MAP pour l'estimation de paramètres physiques en MECT, ainsi qu'une méthode claire afin de déterminer la valeur du paramètre libre α . Le but principal de l'article a été validé sur le fantôme Gammex 467. Le débruitage a également été confirmé au niveau des cartes de ρ_e , de Z_{eff} et du SPR sur divers scans de patients. Par contre, il est difficile de vérifier hors de tout doute qu'il n'y a aucune perte d'exactitude sur les images des patients. En moyennant sur 4 organes uniformes, l'étude obtient une différence de 0.9% sur le SPR entre l'approche conventionnelle et l'approche MAP. Ce résultat ne permet pas d'infirmer ou de confirmer qu'une approche est plus exacte que l'autre, étant

donné que la valeur réelle pourrait se retrouver à mi-chemin entre les deux méthodes. Cependant, l'étude sur les données simulées présentée dans l'article du chapitre 4 démontre que l'approche MAP est intrinsèquement plus précise que l'approche conventionnelle au niveau de l'erreur moyenne absolue sur le SPR, ce qui suggère que l'approche MAP pourrait se retrouver plus près de la valeur exacte que la méthode par maximum de vraisemblance. Bien évidemment, cette conclusion est valide si les tissus humains imagés sont bien représentés, en moyenne, par les tissus de la base de données de White et Woodard.

Le deuxième but spécifique de la thèse était d'évaluer numériquement le potentiel du SPCCT dans le cadre de l'imagerie VNC. La méthode ETD avec estimateur MAP a été généralisée à l'article du chapitre 6 afin d'être compatible à l'estimation d'un nombre arbitraire d'agents de contraste. Sur le patient virtuel évalué, l'estimation de la densité électronique et du SPR VNC gagne en exactitude à l'aide du SPCCT par rapport au DECT. Quantitativement, l'amélioration obtenue à l'aide du SPCCT avec agent de contraste correspond à la différence entre le DECT sans agent de contraste et le DECT avec agent de contraste. Cette dernière différence entre les cas sans contraste et avec contraste en DECT provient du fait que le nombre de matériaux de base utilisés afin de décrire les tissus humains est respectivement de 2 et 1, ce qui illustre l'importance d'une paramétrisation précise du coefficient d'atténuation.

Le troisième but visait à confirmer expérimentalement la performance des outils développés pour le MECT (principalement ETD avec les outils des deux premiers articles) sur un SPCCT commercial, et de le comparer au DECT. À l'aide du micro-SPCCT de MARS Bioimaging, il a été possible de démontrer, dans l'article du chapitre 8, qu'un estimateur MAP combiné à une base de décomposition optimisée permet d'obtenir de légers gains en exactitude sur la densité électronique, le SPR et la composition élémentaire de matériaux substitués aux tissus humains. Au niveau de l'imagerie VNC, le SPCCT permet de retrouver la densité électronique VNC avec un léger gain en précision par rapport au DECT.

Enfin, le quatrième but était d'adapter la méthode ETD pour la caractérisation des tissus pré-reconstruction. Une adaptation a été présentée au chapitre 10, et il a été démontré que la paramétrisation ETD permet de caractériser les tissus avec une meilleure exactitude que les paramétrisations pré-reconstruction conventionnelles. Aucune méthode de régularisation n'a été utilisée afin d'évaluer les paramètres physiques. En conséquence, le SPCCT perd en précision par rapport au DECT avec l'approche actuelle, puisque l'approche ETD pré-reconstruction est limitée à deux énergies pour les techniques de reconstruction directes telles que FBP.

Les conclusions formulées ci-haut sont valides uniquement dans le contexte méthodologique précis où elles ont été évaluées. Dans chaque étude, il existe plusieurs limitations qui pourraient expliquer des différences entre les résultats de cette thèse et des études subséquentes.

De manière générale, la méthode ETD peut être validée numériquement, puisqu'il est possible de simuler des tissus humains avec une certaine variabilité de densité et de composition. Évidemment, puisque la base des eigentissues est dérivée sur les tissus de la base de données White et Woodard et que ces matériaux sont réutilisés en partie afin de simuler les tissus humains, les résultats obtenus sont valides dans l'hypothèse que les tissus White et Woodard ainsi que la variabilité de densité et de composition modélisée est représentative des tissus humains réels. Cette hypothèse est difficile, voire impossible à vérifier dans le cadre des tissus humains.

Pour l'étude expérimentale sur le SPCCT (chapitre 8) la base des eigentissues en soi n'a pas pu être validée, puisque les valeurs réelles des propriétés physiques des tissus humains sont difficilement mesurables. Ainsi, le principe derrière la création des eigentissues - la dérivation d'une base de décomposition optimale pour un ensemble de matériaux donnés à l'aide de l'analyse en composantes principales - a été validé, en plus de l'estimation MAP. Il est ainsi important de réaliser qu'aucune étude effectuée dans le cadre de cette thèse ne peut

confirmer directement que le SPCCT permet une meilleure quantification expérimentale des tissus humains. Cependant, une multitude d'indices allant en ce sens a été collectée.

Les études numériques présentées dans cette thèse, notamment aux chapitres 6 et 10, ont un niveau de réalisme limité, et l'impact d'une modélisation inexacte de l'ensemble des phénomènes physiques en jeu sur les conclusions formulées dans le cadre des articles n'est pas clair. Par exemple, un effet contribuant à la distorsion spectrale, l'empilement des signaux (*pulse pileup*) [54], n'a pas été modélisé, et contribue davantage à la distorsion spectrale. Cet effet peut être cependant complexe à modéliser, puisqu'il dépend du système et de l'objet mesuré, étant relié au flux de photons incident au détecteur. Ces effets pourraient être modélisés dans de futures études à l'aide de modèles physiques plus avancés [232], ou par des simulations Monte Carlo de la détection. Au niveau du CT, l'impact du rayonnement diffusé a également été négligé. Celui-ci pourrait également être modélisé via des simulations Monte Carlo, par exemple à l'aide du module `egs_cbct` provenant de la suite Monte Carlo EGSnrc [233]. Enfin, l'algorithme de correction du BH implémenté dans le cadre du chapitre 6 n'est pas nécessairement comparable aux algorithmes commerciaux.

Une autre limitation de cette thèse concerne la compréhension détaillée de l'importance relative des mécanismes responsables du gain en performance du SPCCT par rapport au DECT. En effet, quelques paramètres à la fois sont modifiés en SPCCT par rapport au DECT : le recouvrement spectral change et le nombre de matériaux utilisés pour la caractérisation augmente. Ces deux changements ont fort possiblement leur rôle à jouer dans la performance accrue du SPCCT, et leur importance relative est difficile à quantifier. Généralement, les études théoriques associées aux articles des chapitres 6 et 10 pourraient être reproduites en variant le choix des énergies de seuil délimitant les fenêtres d'énergie en SPCCT, ainsi que le nombre d'eigentissues utilisés. La figure 6.4.3, présentée au deuxième article, est un premier pas en ce sens.

12.3. DIRECTIONS FUTURES

En imagerie post-reconstruction, les bénéfices du SPCCT sur l'estimation du SPR ont été montrés de manière simulée et expérimentale. L'étude Monte Carlo présentée à la section 11.3 suggère que les gains en précision du SPR mènent également à une estimation plus exacte de la courbe de déposition de dose des protons. Cette étude a cependant été effectuée uniquement à l'aide de faisceaux en pinceau, ce qui ne reproduit pas la complexité d'un plan de traitement typique. Idéalement, des études futures devront évaluer, par Monte Carlo, la différence dans les distributions de dose entre DECT et SPCCT sur des plans de traitement réalistes, et potentiellement pour plusieurs sites de traitement.

Similairement, une étude sur l'impact dosimétrique du SPCCT et du DECT dans le cadre de l'imagerie VNC devrait être réalisée. Lalonde et coll. [114] ont montré de larges différences dosimétriques entre le DECT VNC et le SECT avec agent de contraste ; une étude semblable est à envisager avec le SPCCT, mais requiert un système clinique disponible pour l'imagerie humaine, tel que le SPCCT utilisé par Leng et coll. [234].

La collaboration impliquant MARS Bioimaging pourrait être poursuivie éventuellement sur les SPCCT MARS destinés à l'imagerie humaine, tel qu'avec le système commercial utilisé par Panta et coll. [196]. Idéalement, les bénéfices obtenus à l'aide des matériaux des fantômes Gammex pourront être validés sur des tissus animaux et/ou humains à l'aide d'un appareil destiné à l'imagerie humaine.

Bien qu'importantes, les études subséquentes proposées ci-haut pourraient bénéficier d'être effectuées à l'aide de méthodes pré-reconstruction, bien que l'accès aux données brutes des tomodensitomètres ainsi qu'une méthode d'estimation du spectre de rayons-X et de la réponse du détecteur est requise. Une approche pré-reconstruction permettrait de limiter la présence d'artéfacts qui réduit globalement la précision atteignable en termes de caractérisation des tissus pour les approches post-reconstruction. Ceci produirait une meilleure

estimation de la performance quantitative atteignable à l'aide de l'imagerie spectrale pour l'imagerie pré-traitement en radiothérapie.

L'article présenté au chapitre 10 est un premier pas en ce sens. Cependant, cet article illustre comment l'approche pré-reconstruction dite à deux étapes (résolution des sinogrammes des paramètres physiques avec une approche de moindres carrés numérique, puis reconstruction par FBP) est limitée et ne permet pas d'obtenir de gains en SPCCT. La prochaine étape consiste à inclure les principes de l'estimation MAP dans un cadre pré-reconstruction. Cela sera possible en modifiant la méthode ETD dans un cadre de méthodes pré-reconstruction en une étape [235].

Pour les approches de reconstruction en une étape, le problème de reconstruction est formulé comme un large problème d'optimisation à l'aide d'une fonction de coût incluant typiquement un modèle statistique pour l'arrivée des photons au détecteur, et de l'information *a priori* sur le patient à reconstruire [236]. Avec ce type d'approche, il devient possible d'incorporer les principes de l'estimateur MAP présenté au chapitre 4, et de potentiellement réduire l'impact du bruit et du faible conditionnement.

Enfin, l'article présenté au chapitre 8 illustre comment l'approche de décomposition en matériaux optimisés permet une reconstruction précise (moins de 2% d'erreur) sur les fractions élémentaires des matériaux des fantômes Gammex. Ceci suggère que l'approche ETD peut produire une estimation précise de la composition élémentaire de tissus humains ou animaux. En combinant l'approche ETD au système MARS, l'utilisation des fractions élémentaires en tant que biomarqueur pour le suivi ou la caractérisation de maladies pourrait être envisagée, ce qui ouvrirait la voie vers la tomochimie.

Bibliographie

- [1] Thorsten M Buzug. *Computed tomography : from photon statistics to modern cone-beam CT*. Springer Science & Business Media, 2008.
- [2] Eric J Hall, Amato J Giaccia, et al. *Radiobiology for the Radiologist*, volume 6. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [3] Ervin B Podgoršak et al. *Radiation physics for medical physicists*. 2006.
- [4] Xiufang Tian, Kun Liu, Yong Hou, Jian Cheng, and Jiandong Zhang. The evolution of proton beam therapy : Current and future status. *Molecular and clinical oncology*, 8(1) :15–21, 2018.
- [5] Dirk Verellen, Mark De Ridder, Nadine Linthout, Koen Tournel, Guy Soete, and Guy Storme. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(12) :949–960, 2007.
- [6] Sachiko Yamada, Takashi Ueguchi, Toshiyuki Ogata, Hirokazu Mizuno, Ryota Ogihara, Masahiko Koizumi, Takeshi Shimazu, Kenya Murase, and Kazuhiko Ogawa. Radiotherapy treatment planning with contrast-enhanced computed tomography : feasibility of dual-energy virtual unenhanced imaging for improved dose calculations. *Radiation Oncology*, 9(1) :168, 2014.
- [7] Faiz M Khan and John P Gibbons. *Khan's the physics of radiation therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [8] Wen-Zhou Chen, Ying Xiao, and Jun Li. Impact of dose calculation algorithm on radiation therapy. *World journal of radiology*, 6(11) :874, 2014.
- [9] Linda Hong, Michael Goitein, Marta Bucciolini, Robert Comiskey, Bernard Gottschalk, Skip Rosenthal, Chris Serago, and Marcia Urie. A pencil beam algorithm for proton dose calculations. *Physics in Medicine & Biology*, 41(8) :1305, 1996.
- [10] DWO Rogers. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Physics in Medicine & Biology*, 51(13) :R287, 2006.

- [11] Mark Newpower, Jan Schuemann, Radhe Mohan, Harald Paganetti, and Uwe Titt. Comparing 2 Monte Carlo systems in use for proton therapy research. *International journal of particle therapy*, 6(1) :18–27, 2019.
- [12] Uwe Schneider, Eros Pedroni, and Antony Lomax. The calibration of CT hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Physics in medicine and biology*, 41(1) :111, 1996.
- [13] Björn J Heismann, Bernhard T Schmidt, and Thomas Flohr. Spectral computed tomography. SPIE Bellingham, WA, 2012.
- [14] Cynthia H McCollough, Shuai Leng, Lifeng Yu, and Joel G Fletcher. Dual-and multi-energy CT : principles, technical approaches, and clinical applications. *Radiology*, 276(3) :637–653, 2015.
- [15] Martin J Willemink, Mats Persson, Amir Pourmorteza, Norbert J Pelc, and Dominik Fleischmann. Photon-counting CT : technical principles and clinical prospects. *Radiology*, 289(2) :293–312, 2018.
- [16] Arthur Lalonde and Hugo Bouchard. A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT. *Physics in Medicine and Biology*, 61(22) :8044, 2016.
- [17] Michael Toepker, Thomas Moritz, Bernhard Krauss, Michael Weber, Gordon Euler, Thomas Mang, Florian Wolf, Christian J Herold, and Helmut Ringl. Virtual non-contrast in second-generation, dual-energy computed tomography : reliability of attenuation values. *European journal of radiology*, 81(3) :e398–e405, 2012.
- [18] Robert E Alvarez and Albert Macovski. Energy-selective reconstructions in x-ray computerised tomography. *Physics in medicine and biology*, 21(5) :733, 1976.
- [19] Arthur Lalonde, Esther Bär, and Hugo Bouchard. A bayesian approach to solve proton stopping powers from noisy multi-energy CT data. *Medical physics*, 44(10) :5293–5302, 2017.
- [20] E Ward Cheney and David R Kincaid. *Numerical mathematics and computing*. Cengage Learning, 2012.
- [21] Andréanne Lapointe, Arthur Lalonde, Houda Bahig, Jean-François Carrier, Stéphane Bedwani, and Hugo Bouchard. Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 45(7) :3086–3096, 2018.
- [22] Jerrold T Bushberg. *The essential physics of medical imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

- [23] Hendrik A Kramers. XCIII. on the theory of X-ray absorption and of the continuous X-ray spectrum. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, 46(275) :836–871, 1923.
- [24] HW Koch and JW Motz. Bremsstrahlung cross-section formulas and related data. *Reviews of modern physics*, 31(4) :920, 1959.
- [25] Daphne F Jackson and David J Hawkes. X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures. *Physics Reports*, 70(3) :169–233, 1981.
- [26] Claude Leroy and Pier-Giorgio Rancoita. *Principles of radiation interaction in matter and detection*. World Scientific, 2011.
- [27] Oskar Klein and Yoshio Nishina. The scattering of light by free electrons according to dirac’s new relativistic dynamics. *Nature*, 122(3072) :398–399, 1928.
- [28] JH Hubbell, Wm J Veigele, EA Briggs, RT Brown, DT Cromer, and d RJ Howerton. Atomic form factors, incoherent scattering functions, and photon scattering cross sections. *Journal of physical and chemical reference data*, 4(3) :471–538, 1975.
- [29] Hans A Bethe and Edwin E Salpeter. *Quantum mechanics of one-and two-electron atoms*. Springer Science & Business Media, 1977.
- [30] Walter Heitler. *The quantum theory of radiation*. Courier Corporation, 1954.
- [31] Robert K Swank. Absorption and noise in x-ray phosphors. *Journal of Applied Physics*, 44(9) :4199–4203, 1973.
- [32] Johann Radon. Uber die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte langs gewissez manigfaltigkeiten, ber. *Verh. Sachs. Akad. Wiss. Leipzig, Math Phys Klass*, 69, 1917.
- [33] Frank Natterer and Frank Wübbeling. *Mathematical methods in image reconstruction*. SIAM, 2001.
- [34] Charles L Epstein. *Introduction to the mathematics of medical imaging*. SIAM, 2007.
- [35] Steven W Smith et al. *The scientist and engineer’s guide to digital signal processing*. California Technical Pub. San Diego, 1997.
- [36] E Oran Brigham and RE Morrow. The fast fourier transform. *IEEE spectrum*, 4(12) :63–70, 1967.
- [37] Julia F Barrett and Nicholas Keat. Artifacts in CT : recognition and avoidance. *Radiographics*, 24(6) :1679–1691, 2004.

- [38] Elke Van de Castele, Dirk Van Dyck, Jan Sijbers, and Erik Raman. An energy-based beam hardening model in tomography. *Physics in medicine and biology*, 47(23) :4181, 2002.
- [39] Yunsong Zhao and Mengfei Li. Iterative beam hardening correction for multi-material objects. *PloS one*, 10(12) :e0144607, 2015.
- [40] Yiannis Kyriakou, Esther Meyer, Daniel Prell, and Marc Kachelrieß. Empirical beam hardening correction (EBHC) for CT. *Medical physics*, 37(10) :5179–5187, 2010.
- [41] Sören Schüller, Stefan Sawall, Kai Stannigel, Markus Hülsbusch, Johannes Ulrici, Erich Hell, and Marc Kachelrieß. Segmentation-free empirical beam hardening correction for CT. *Medical physics*, 42(2) :794–803, 2015.
- [42] Yuan Lin and Ehsan Samei. A fast poly-energetic iterative FBP algorithm. *Physics in medicine and biology*, 59(7) :1655, 2014.
- [43] Chye Hwang Yan, Robert T Whalen, Gary S Beaupre, Shin Yi Yen, and Sandy Napel. Reconstruction algorithm for polychromatic CT imaging : application to beam hardening correction. *IEEE Transactions on medical imaging*, 19(1) :1–11, 2000.
- [44] Pengchong Jin, Charles A Bouman, and Ken D Sauer. A model-based image reconstruction algorithm with simultaneous beam hardening correction for x-ray CT. *IEEE Transactions on Computational Imaging*, 1(3) :200–216, 2015.
- [45] Bruno De Man, Johan Nuyts, Patrick Dupont, Guy Marchal, and Paul Suetens. An iterative maximum-likelihood polychromatic algorithm for CT. *IEEE transactions on medical imaging*, 20(10) :999–1008, 2001.
- [46] Idris A Elbakri and Jeffrey A Fessler. Segmentation-free statistical image reconstruction for polyenergetic x-ray computed tomography with experimental validation. *Physics in medicine and biology*, 48(15) :2453, 2003.
- [47] Thomas G Flohr, Cynthia H McCollough, Herbert Bruder, Martin Petersilka, Klaus Gruber, Christoph Süß, Michael Grasruck, Karl Stierstorfer, Bernhard Krauss, Rainer Raupach, et al. First performance evaluation of a dual-source CT (DSCT) system. *European radiology*, 16(2) :256–268, 2006.
- [48] Dominik Fleischmann and F Edward Boas. *Computed tomography—old ideas and new technology*. Springer, 2011.

- [49] Alain Vlassenbroek. *Dual layer CT (Dual energy CT in clinical practice)*. Springer, 2011.
- [50] S Kappler, M Grasruck, D Niederlöhner, M Strassburg, and S Wirth. Dual-energy performance of dual-kVp in comparison to dual-layer and quantum-counting CT system concepts. In *Proc. SPIE*, volume 7258, page 725842, 2009.
- [51] R Ballabriga, M Campbell, EHM Heijne, X Llopart, and L Tlustos. The medipix3 prototype, a pixel readout chip working in single photon counting mode with improved spectrometric performance. In *Nuclear Science Symposium Conference Record, 2006. IEEE*, volume 6, pages 3557–3561. IEEE, 2006.
- [52] Jan S Iwaczyk, Einar Nygard, Oded Meirav, Jerry Arenson, William C Barber, Neal E Hartsough, Nail Malakhov, and Jan C Wessel. Photon counting energy dispersive detector arrays for x-ray imaging. *IEEE transactions on nuclear science*, 56(3) :535–542, 2009.
- [53] Roger Steadman, Christoph Herrmann, and Oliver Mühlens. Chromaix : A high-rate energy-resolving photon-counting asic for spectral computed tomography. *Nuclear Instruments and Methods*, 2011.
- [54] Katsuyuki Taguchi and Jan S Iwaczyk. Vision 20/20 : Single photon counting x-ray detectors in medical imaging. *Medical physics*, 40(10), 2013.
- [55] Zhicong Yu, Shuai Leng, Steven M Jorgensen, Zhoubo Li, Ralf Gutjahr, Baiyu Chen, Ahmed F Halaweish, Steffen Kappler, Lifeng Yu, Erik L Ritman, et al. Evaluation of conventional imaging performance in a research whole-body CT system with a photon-counting detector array. *Physics in Medicine & Biology*, 61(4) :1572, 2016.
- [56] Amir Pourmorteza, Rolf Symons, Veit Sandfort, Marissa Mallek, Matthew K Fuld, Gregory Henderson, Elizabeth C Jones, Ashkan A Malayeri, Les R Folio, and David A Bluemke. Abdominal imaging with contrast-enhanced photon-counting CT : first human experience. *Radiology*, 279(1) :239–245, 2016.
- [57] AJ Talbert, RA Brooks, and DG Morgenthaler. Optimum energies for dual-energy computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 25(2) :261, 1980.
- [58] Daphne F Jackson and DJ Hawkes. Energy dependence in the spectral factor approach to computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 28(3) :289, 1983.
- [59] RA Rutherford, BR Pullan, and I Isherwood. X-ray energies for effective atomic number determination. *Neuroradiology*, 11(1) :23–28, 1976.

- [60] David Schneider, Paul Apfaltrer, Sonja Sudarski, John W Nance, Holger Haubenreisser, Christian Fink, Stefan O Schoenberg, and Thomas Henzler. Optimization of kiloelectron volt settings in cerebral and cervical dual-energy CT angiography determined with virtual monoenergetic imaging. *Academic radiology*, 21(4) :431–436, 2014.
- [61] Syen Jien Nik. Optimising the benefits of spectral x-ray imaging in material decomposition. *Thèse de doctorat de l'Université de Canterbury*, 2013.
- [62] JPea Schlomka, E Roessl, R Dorscheid, S Dill, G Martens, T Istel, C Bäumer, C Herrmann, R Steadman, G Zeitler, et al. Experimental feasibility of multi-energy photon-counting K-edge imaging in pre-clinical computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 53(15) :4031, 2008.
- [63] HQ Woodard and DR White. The composition of body tissues. *The British journal of Radiology*, 59(708) :1209–1218, 1986.
- [64] Richard D Deslattes. Estimates of x-ray attenuation coefficients for the elements and their compounds. *Acta Crystallographica Section A : Crystal Physics, Diffraction, Theoretical and General Crystallography*, 25(1) :89–93, 1969.
- [65] M Kasha, HR Rawls, and M Ashraf El-Bayoumi. The exciton model in molecular spectroscopy. *Pure and Applied Chemistry*, 11(3-4) :371–392, 1965.
- [66] G Poludniowski, PM Evans, and S Webb. Rayleigh scatter in kilovoltage x-ray imaging : Is the independent atom approximation good enough? *Physics in Medicine & Biology*, 54(22) :6931, 2009.
- [67] Pierre Marmier and Eric Sheldon. *Physics of nuclei and particles. Volume II*. Academic Press, 1970.
- [68] Phillip M Devlin. *Brachytherapy : applications and techniques*. Springer Publishing Company, 2015.
- [69] Harald Paganetti. *Proton therapy physics*. CRC Press, 2016.
- [70] Alexandra E Bourque, Jean-François Carrier, and Hugo Bouchard. A stoichiometric calibration method for dual energy computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 59(8) :2059, 2014.
- [71] Nora Hünemohr, Harald Paganetti, Steffen Greulich, Oliver Jäkel, and Joao Seco. Tissue decomposition from dual energy CT data for MC based dose calculation in particle therapy. *Medical physics*, 41(6) :061714, 2014.
- [72] Guillaume Landry, Brigitte Reniers, Patrick Vincent Granton, Bart van Rooijen, Luc Beaulieu, Joachim E Wildberger, and Frank Verhaegen. Extracting atomic numbers and electron densities

- from a dual source dual energy CT scanner : experiments and a simulation model. *Radiotherapy and Oncology*, 100(3) :375–379, 2011.
- [73] Wilfried Schneider, Thomas Bortfeld, and Wolfgang Schlegel. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Physics in medicine and biology*, 45(2) :459, 2000.
- [74] WV Mayneord. The significance of the roentgen. *Acta of the International Union against Cancer*, 2 :271, 1937.
- [75] Masatoshi Saito. Potential of dual-energy subtraction for converting CT numbers to electron density based on a single linear relationship. *Medical physics*, 39(4) :2021–2030, 2012.
- [76] SM Midgley. A parameterization scheme for the x-ray linear attenuation coefficient and energy absorption coefficient. *Physics in medicine and biology*, 49(2) :307, 2004.
- [77] BJ Kirby, JR Davis, JA Grant, and MJ Morgan. Extracting material parameters from x-ray attenuation : a CT feasibility study using kilovoltage synchrotron x-rays incident upon low atomic number absorbers. *Physics in medicine and biology*, 48(20) :3389, 2003.
- [78] RC Murty. Effective atomic numbers of heterogeneous materials. *Nature*, 207(4995) :398–399, 1965.
- [79] ML Taylor, RD Franich, JV Trapp, and PN Johnston. The effective atomic number of dosimetric gels. *Australasian Physical & Engineering Science in Medicine*, 31(2) :131–138, 2008.
- [80] Oleg N Vassiliev. *Monte Carlo Methods for Radiation Transport*. Springer, 2017.
- [81] Nicholas Metropolis and Stanislaw Ulam. The monte carlo method. *Journal of the American statistical association*, 44(247) :335–341, 1949.
- [82] Hugo Bouchard. Étude des facteurs de perturbation de chambres d’ionisation sous conditions non standard. *Thèse de doctorat de l’Université de Montréal*, 2010.
- [83] I Kawrakow and DWO Rogers. The EGSnrc code system. *NRC Report PIRS-701*, NRC, Ottawa, 2000.
- [84] Iwan Kawrakow. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Medical physics*, 27(3) :485–498, 2000.
- [85] Martin J Berger and Ruqing Wang. Multiple-scattering angular deflections and energy-loss straggling. *Monte Carlo transport of electrons and photons*, 38 :21–56, 1988.
- [86] Joao Seco and Frank Verhaegen. *Monte Carlo techniques in radiation therapy*. CRC press, 2013.

- [87] William R Leo. *Techniques for nuclear and particle physics experiments : a how-to approach*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [88] Virgil L Highland. Some practical remarks on multiple scattering. *Nuclear Instruments and Methods*, 129(2) :497–499, 1975.
- [89] HW Lewis. Multiple scattering in an infinite medium. *Physical review*, 78(5) :526, 1950.
- [90] Arthur Lalonde, Charlotte Remy, Mikaël Simard, and Hugo Bouchard. Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation. *Physics in medicine and biology*, 2018.
- [91] Niko Papanikolaou and Sotirios Stathakis. Dose-calculation algorithms in the context of inhomogeneity corrections for high energy photon beams. *Medical physics*, 36(10) :4765–4775, 2009.
- [92] RA Rutherford, BR Pullan, and I Isherwood. Measurement of effective atomic number and electron density using an EMI scanner. *Neuroradiology*, 11(1) :15–21, 1976.
- [93] Wm J Veigele. Photon cross sections from 0.1 keV to 1 MeV for elements Z= 1 to Z= 94. *Atomic Data and Nuclear Data Tables*, 5(1) :51–111, 1973.
- [94] C Constantinou, JC Harrington, and LA Dewerd. An electron density phantom for calibrating CT-based planning computers to correct for heterogeneities. *Med Phys*, 19(2) :325–332, 1992.
- [95] Jack Valentin. Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection : reference values : ICRP Publication 89. *Annals of the ICRP*, 32(3) :1–277, 2002.
- [96] International Commission on Radiation Units and Measurements. *Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement*. International commission on radiation units and measurements, 1989.
- [97] Clifford Levi, Joel E Gray, EC McCullough, and RR Hattery. The unreliability of CT numbers as absolute values. *American Journal of Roentgenology*, 139(3) :443–447, 1982.
- [98] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations. *Physics in medicine and biology*, 57(11) :R99, 2012.
- [99] Stephane Bedwani, Jean-Francois Carrier, and Hugo Bouchard. SU-E-T-501 : A sensitivity study of tissue characterization for brachytherapy Monte Carlo dose calculation. In *55th Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine*, volume 40, pages 320–320, 2013.
- [100] SJ Thomas. Relative electron density calibration of CT scanners for radiotherapy treatment planning. *The British journal of radiology*, 72(860) :781–786, 1999.

- [101] Frank Verhaegen and Slobodan Devic. Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Physics in medicine and biology*, 50(5) :937, 2005.
- [102] A Lalonde and H Bouchard. TU-AB-BRC-03 : Accurate tissue characterization for Monte Carlo dose calculation using dual-and multi-energy CT data. *Medical physics*, 43(6) :3730–3730, 2016.
- [103] Masayoshi Tsukihara, Yoshiyuki Noto, Ryuta Sasamoto, Takahide Hayakawa, and Masatoshi Saito. Initial implementation of the conversion from the energy-subtracted CT number to electron density in tissue inhomogeneity corrections : An anthropomorphic phantom study of radiotherapy treatment planning. *Medical physics*, 42(3) :1378–1388, 2015.
- [104] Guillaume Landry, Katia Parodi, Joachim E Wildberger, and Frank Verhaegen. Deriving concentrations of oxygen and carbon in human tissues using single-and dual-energy CT for ion therapy applications. *Physics in medicine and biology*, 58(15) :5029, 2013.
- [105] Charlotte Remy, Arthur Lalonde, Dominic Béliveau-Nadeau, Jean-Francois Carrier, and Hugo Bouchard. Dosimetric impact of dual-energy CT tissue segmentation for low-energy prostate brachytherapy : a Monte Carlo study. *Physics in Medicine & Biology*, 63(2) :025013, 2018.
- [106] Nicolas Côté, Stéphane Bedwani, and Jean-François Carrier. Improved tissue assignment using dual-energy computed tomography in low-dose rate prostate brachytherapy for Monte Carlo dose calculation. *Medical physics*, 43(5) :2611–2618, 2016.
- [107] Patrick Wohlfahrt and Christian Richter. Status and innovations in pre-treatment CT imaging for proton therapy. *The British Journal of Radiology*, 93(1107) :20190590, 2020.
- [108] Esther Bär, Arthur Lalonde, Gary Royle, Hsiao-Ming Lu, and Hugo Bouchard. The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties. *Medical physics*, 44(6) :2332–2344, 2017.
- [109] Y Xie, L Yin, C Ainsley, J McDonough, T Solberg, A Lin, and B Teo. TU-FG-BRB-01 : Dual energy CT proton stopping power ratio calibration and validation with animal tissues. *Medical physics*, 43(6) :3756–3756, 2016.
- [110] Esther Bär, Arthur Lalonde, Rongxiao Zhang, Kyung-Wook Jee, Kai Yang, Gregory Sharp, Bob Liu, Gary Royle, Hugo Bouchard, and Hsiao-Ming Lu. Experimental validation of two dual-energy CT methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples. *Medical Physics*, 2017.

- [111] Jiahua Zhu and Scott N Penfold. Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy CT and single-energy CT in proton therapy treatment planning. *Medical Physics*, 43(6) :2845–2854, 2016.
- [112] Patrick Wohlfahrt, Christian Möhler, Kristin Stützer, Steffen Greilich, and Christian Richter. Dual-energy CT based proton range prediction in head and pelvic tumor patients. *Radiotherapy and Oncology*, 125(3) :526–533, 2017.
- [113] Sebastian Faby, Stefan Kuchenbecker, Stefan Sawall, David Simons, Heinz-Peter Schlemmer, Michael Lell, and Marc Kachelrieß. Performance of today’s dual energy CT and future multi energy CT in virtual non-contrast imaging and in iodine quantification : A simulation study. *Medical physics*, 42(7) :4349–4366, 2015.
- [114] Arthur Lalonde, Yunhe Xie, Brendan Burgdorf, Shannon O’Reilly, William Scott Ingram, Lingshu Yin, Wei Zou, Lei Dong, Hugo Bouchard, and Boon-Ken Kevin Teo. Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy CT. *Physics in Medicine & Biology*, 64(12) :125024, 2019.
- [115] Christian Möhler, Patrick Wohlfahrt, Nils H Nicolay, Christian Richter, and Steffen Greilich. Dual-energy CT enables dose calculation on scans with iodinated contrast agent. In *Radiotherapy and Oncology*, volume 127, pages S1147–S1148, 2018.
- [116] Andréanne Lapointe, Houda Bahig, Danis Blais, Hugo Bouchard, Édith Filion, Jean-François Carrier, and Stéphane Bedwani. Assessing lung function using contrast-enhanced dual-energy computed tomography for potential applications in radiation therapy. *Medical physics*, 44(10) :5260–5269, 2017.
- [117] Houda Bahig, Marie-Pierre Campeau, Andréanne Lapointe, Stephane Bedwani, David Roberge, Jacques de Guise, Danis Blais, Toni Vu, Louise Lambert, Carl Chartrand-Lefebvre, et al. Phase 1-2 study of dual-energy computed tomography for assessment of pulmonary function in radiation therapy planning. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 99(2) :334–343, 2017.
- [118] E Roessl and R Proksa. K-edge imaging in x-ray computed tomography using multi-bin photon counting detectors. *Physics in Medicine & Biology*, 52(15) :4679, 2007.

- [119] Kristian Rink, Uwe Oelfke, Michael Fiederle, Marcus Zuber, and Thomas Koenig. Investigating the feasibility of photon-counting K-edge imaging at high x-ray fluxes using nonlinearity corrections. *Medical physics*, 40(10), 2013.
- [120] Anke de Vries, Ewald Roessl, Esther Kneepkens, Axel Thran, Bernhard Brendel, Gerhard Martens, Roland Proska, Klaas Nicolay, and Holger Gröll. Quantitative spectral K-edge imaging in preclinical photon-counting x-ray computed tomography. *Investigative radiology*, 50(4) :297–304, 2015.
- [121] Rolf Symons, Bernhard Krauss, Pooyan Sahbaee, Tyler E Cork, Manu N Lakshmanan, David A Bluemke, and Amir Pourmorteza. Photon-counting CT for simultaneous imaging of multiple contrast agents in the abdomen : an in vivo study. *Medical physics*, 44(10) :5120–5127, 2017.
- [122] Martin J Berger and JH Hubbell. XCOM : Photon cross sections on a personal computer. 1987.
- [123] BJ Heismann, J Leppert, and K Stierstorfer. Density and atomic number measurements with spectral x-ray attenuation method. *Journal of applied physics*, 94(3) :2073–2079, 2003.
- [124] Guillaume Landry, Katia Parodi, Joachim E Wildberger, and Frank Verhaegen. Deriving concentrations of oxygen and carbon in human tissues using single-and dual-energy CT for ion therapy applications. *Physics in medicine and biology*, 58(15) :5029, 2013.
- [125] Joanne K Van Abbema, Marc-Jan van Goethem, Marcel JW Greuter, Arjen van der Schaaf, Sytze Brandenburg, and Emiel R van der Graaf. Relative electron density determination using a physics based parameterization of photon interactions in medical deCT. *Physics in medicine and biology*, 60(9) :3825, 2015.
- [126] Magdalena Bazalova, Jean-François Carrier, Luc Beaulieu, and Frank Verhaegen. Dual-energy CT-based material extraction for tissue segmentation in Monte Carlo dose calculations. *Physics in medicine and biology*, 53(9) :2439, 2008.
- [127] DR White, HQ Woodard, and SM Hammond. Average soft-tissue and bone models for use in radiation dosimetry. *The British journal of radiology*, 60(717) :907–913, 1987.
- [128] Prasanta Chandra Mahalanobis. On the generalised distance in statistics. *Proceedings of the National Institute of Sciences of India*, 1936, pages 49–55, 1936.
- [129] Ming Yang, X Ronald Zhu, Peter C Park, Uwe Titt, Radhe Mohan, Gary Virshup, James E Clayton, and Lei Dong. Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration. *Physics in medicine and biology*, 57(13) :4095, 2012.

- [130] Dong Han, Jeffrey V Siebers, and Jeffrey F Williamson. A linear, separable two-parameter model for dual energy CT imaging of proton stopping power computation. *Medical physics*, 43(1) :600–612, 2016.
- [131] Clemens Maaß, Matthias Baer, and Marc Kachelrieß. Image-based dual energy CT using optimized precorrection functions : A practical new approach of material decomposition in image domain. *Medical physics*, 36(8) :3818–3829, 2009.
- [132] Xin Liu, Lifeng Yu, Andrew N Primak, and Cynthia H McCollough. Quantitative imaging of element composition and mass fraction using dual-energy CT : three-material decomposition. *Medical physics*, 36(5) :1602–1609, 2009.
- [133] William R Brody, Glenn Butt, Anne Hall, and Albert Macovski. A method for selective tissue and bone visualization using dual energy scanned projection radiography. *Medical physics*, 8(3) :353–357, 1981.
- [134] Joseph L-H Chan, Robert E Alvarez, and Albert Macovski. Measurement of soft tissue overlying bone utilizing broad band energy spectrum techniques. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 23(1) :551–554, 1976.
- [135] LA Lehmann, RE Alvarez, Aetal Macovski, WR Brody, NJ Pelc, Stephen J Riederer, and AL Hall. Generalized image combinations in dual kVp digital radiography. *Medical physics*, 8(5) :659–667, 1981.
- [136] Esther Bär, Arthur Lalonde, Rongxiao Zhang, Kyung-Wook Jee, Kai Yang, Gregory Sharp, Bob Liu, Gary Royle, Hugo Bouchard, and Hsiao-Ming Lu. Experimental validation of two dual-energy CT methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples. *Medical physics*, 45(1) :48–59, 2018.
- [137] Jean-Étienne Tremblay, Stéphane Bedwani, and Hugo Bouchard. A theoretical comparison of tissue parameter extraction methods for dual energy computed tomography. *Medical physics*, 41(8) :081905, 2014.
- [138] Jeffrey A Fessler, Idris Elbakri, Predrag Sukovic, and Neal H Clinthorne. Maximum-likelihood dual-energy tomographic image reconstruction. In *SPIE*. spie, 2002.
- [139] Mikaël Simard, Esther Bär, Danis Blais, and Hugo Bouchard. Electron density and effective atomic number estimation in a maximum a posteriori framework for dual-energy computed tomography. *Medical Physics*, 47(9) :4137–4149, 2020.

- [140] Vicki T Taasti, David C Hansen, Gregory J Michalak, Amanda J Deisher, Jon J Kruse, Ludvig P Muren, Jørgen BB Petersen, and Cynthia H McCollough. Theoretical and experimental analysis of photon counting detector CT for proton stopping power prediction. *Medical Physics*, 45(11) :5186–5196, 2018.
- [141] Hans Bornefalk. XCOM intrinsic dimensionality for low-Z elements at diagnostic energies. *Medical physics*, 39(2) :654–657, 2012.
- [142] Norbert J Pelc. Dual energy CT : physics principles. *Annual Meeting of the American Association of Physicists in Medicine (AAPM)*, 2008.
- [143] Willi A. Kalender, Ernst Klotz, and Lena Kostaridou. An algorithm for noise suppression in dual energy CT material density images. *IEEE transactions on medical imaging*, 7(3) :218–224, 1988.
- [144] Shuai Leng, Lifeng Yu, Jia Wang, Joel G Fletcher, Charles A Mistretta, and Cynthia H McCollough. Noise reduction in spectral CT : reducing dose and breaking the trade-off between image noise and energy bin selection. *Medical physics*, 38(9) :4946–4957, 2011.
- [145] Zhicong Yu, Shuai Leng, Zhoubo Li, and Cynthia H. McCollough. Spectral prior image constrained compressed sensing (spectral PICCS) for photon-counting computed tomography. *Physics in Medicine & Biology*, 61(18) :6707, 2016.
- [146] Andreas E. Petropoulos, George F. Vlachopoulos, Spyros G. Skiadopoulos, Anna N. Karahaliou, and Lena I. Costaridou. Improving image quality in dual energy CT by edge-enhancing diffusion denoising. In *13th IEEE International Conference on BioInformatics and BioEngineering*, pages 1–4. IEEE, 2013.
- [147] Michael Petrongolo and Lei Zhu. Noise suppression for dual-energy CT through entropy minimization. *IEEE transactions on medical imaging*, 34(11) :2286–2297, 2015.
- [148] Caifang Cai, Thomas Rodet, Samuel Legoupil, and Ali Mohammad-Djafari. A full-spectral bayesian reconstruction approach based on the material decomposition model applied in dual-energy computed tomography. *Medical physics*, 40(11) :111916, 2013.
- [149] Yong Long and Jeffrey A Fessler. Multi-material decomposition using statistical image reconstruction for spectral CT. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(8) :1614–1626, 2014.
- [150] M Yang, G Virshup, J Clayton, XR Zhu, R Mohan, and L Dong. Theoretical variance analysis of single-and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues. *Physics in medicine and biology*, 55(5) :1343, 2010.

- [151] Patrick Wohlfahrt, Christian Möhler, Esther GC Troost, Steffen Greulich, and Christian Richter. Dual-energy computed tomography to assess intra-and inter-patient tissue variability for proton treatment planning of patients with brain tumor. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 105(3) :504–513, 2019.
- [152] Vicki T Taasti, Jørgen BB Petersen, Ludvig P Muren, Jesper Thygesen, and David C Hansen. A robust empirical parametrization of proton stopping power using dual energy CT. *Medical Physics*, 43(10) :5547–5560, 2016.
- [153] Vicki T Taasti, Gregory J Michalak, David C Hansen, Amanda J Deisher, Jon J Kruse, Bernhard Krauss, Ludvig P Muren, Jørgen BB Petersen, and Cynthia H McCollough. Validation of proton stopping power ratio estimation based on dual energy CT using fresh tissue samples. *Physics in Medicine & Biology*, 63(1) :015012, 2017.
- [154] Yunhe Xie, Christopher Ainsley, Lingshu Yin, Wei Zou, James McDonough, Timothy D Solberg, Alexander Lin, and Boon-Keng Kevin Teo. Ex vivo validation of a stoichiometric dual energy CT proton stopping power ratio calibration. *Physics in Medicine & Biology*, 63(5) :055016, 2018.
- [155] Christian Möhler, Tom Russ, Patrick Wohlfahrt, Alina Elter, Armin Runz, Christian Richter, and Steffen Greulich. Experimental verification of stopping-power prediction from single-and dual-energy computed tomography in biological tissues. *Physics in Medicine & Biology*, 63(2) :025001, 2018.
- [156] Mikaël Simard, Raj Kumar Panta, Stephen T Bell, Anthony PH Butler, and Hugo Bouchard. Quantitative imaging performance of MARS spectral photon-counting CT for radiotherapy. *Medical Physics*, 47(8) :3423–3434, 2020.
- [157] Mikaël Simard, Andréanne Lapointe, Arthur Lalonde, Houda Bahig, and Hugo Bouchard. The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 64(11) :115020, 2019.
- [158] MJ Berger, JH Hubbell, SM Seltzer, J Chang, JS Coursey, R Sukumar, DS Zucker, and K Olsen. XCOM : Photon cross sections database. *NIST Standard reference database*, 8, 2013.
- [159] Esther Bär, Pedro Andreo, Arthur Lalonde, Gary Royle, and Hugo Bouchard. Optimized I-values for use with the bragg additivity rule and their impact on proton stopping power and range uncertainty. *Physics in Medicine & Biology*, 63(16) :5007, 2018.

- [160] Jill Peterson and Paul C Dechow. Material properties of the human cranial vault and zygoma. *The Anatomical Record Part A : Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology : An Official Publication of the American Association of Anatomists*, 274(1) :785–797, 2003.
- [161] Zhoubo Li, Shuai Leng, Lifeng Yu, Armando Manduca, and Cynthia H McCollough. An effective noise reduction method for multi-energy CT images that exploit spatio-spectral features. *Medical physics*, 44(5) :1610–1623, 2017.
- [162] Wei Zhao, Tianye Niu, Lei Xing, Yaoqin Xie, Guanglei Xiong, Kimberly Elmore, Jun Zhu, Luyao Wang, and James K Min. Using edge-preserving algorithm with non-local mean for significantly improved image-domain material decomposition in dual-energy CT. *Physics in Medicine & Biology*, 61(3) :1332, 2016.
- [163] Antoni Buades, Bartomeu Coll, and Jean-Michel Morel. A review of image denoising algorithms, with a new one. *Multiscale Modeling & Simulation*, 4(2) :490–530, 2005.
- [164] G Wang and MW Vannier. Helical CT image noise - analytical results. *Medical physics*, 20(6) :1635–1640, 1993.
- [165] Lei Zhu and Josh StarLack. A practical reconstruction algorithm for CT noise variance maps using FBP reconstruction. In *Medical Imaging 2007 : Physics of Medical Imaging*, volume 6510, page 651023. International Society for Optics and Photonics, 2007.
- [166] Mats Danielsson, Mats Persson, and Martin Sjölin. Photon-counting x-ray detectors for CT. *Physics in Medicine & Biology*, 2020.
- [167] Bartosz Pawalowski, Rafał Panek, Hubert Szweda, and Tomasz Piotrowski. Combination of dual-energy computed tomography and iterative metal artefact reduction to increase general quality of imaging for radiotherapy patients with high dense materials. phantom study. *Physica Medica*, 77 :92–99, 2020.
- [168] Megan C Jacobsen, Dawid Schellingerhout, Cayla A Wood, Eric P Tamm, Myrna C Godoy, Jia Sun, and Dianna D Cody. Intermanufacturer comparison of dual-energy CT iodine quantification and monochromatic attenuation : a phantom study. *Radiology*, 287(1) :224–234, 2017.
- [169] Salim Si-Mohamed, Daniel Bar-Ness, Monica Sigovan, David P Cormode, Philippe Coulon, Emmanuel Coche, Alain Vlassenbroek, Gabrielle Normand, Loic Boussel, and Philippe Douek. Review of an initial experience with an experimental spectral photon-counting computed tomography system.

Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 873 :27–35, 2017.

- [170] Daniela Muenzel et al. Spectral photon-counting CT : Initial experience with dual-contrast agent K-edge colonography. *Radiology*, 283(3) :723–728, 2016.
- [171] David P Cormode, Salim Si-Mohamed, Daniel Bar-Ness, Monica Sigovan, Pratap C Naha, Joelle Balegamire, Franck Lavenne, Philippe Coulon, Ewald Roessl, Matthias Bartels, et al. Multicolor spectral photon-counting computed tomography : in vivo dual contrast imaging with a high count rate scanner. *Scientific reports*, 7(1) :4784, 2017.
- [172] Julia Dangelmaier et al. Experimental feasibility of spectral photon-counting computed tomography with two contrast agents for the detection of endoleaks following endovascular aortic repair. *European radiology*, pages 1–8, 2018.
- [173] Mats Persson, Ben Huber, Staffan Karlsson, Xuejin Liu, Han Chen, Cheng Xu, Moa Yveborg, Hans Bornefalk, and Mats Danielsson. Energy-resolved CT imaging with a photon-counting silicon-strip detector. *Physics in Medicine & Biology*, 59(22) :6709, 2014.
- [174] Kishore Rajendran, Caroline Löbker, Benjamin S Schon, Christopher J Bateman, Raja Aamir Younis, Niels JA de Ruyter, Alex I Chernoglazov, Mohsen Ramyar, Gary J Hooper, Anthony PH Butler, et al. Quantitative imaging of excised osteoarthritic cartilage using spectral CT. *European radiology*, 27(1) :384–392, 2017.
- [175] F Brun, V Di Trapani, D Dreossi, L Rigon, R Longo, and P Delogu. Towards in vivo K-edge X-ray micro-CT with the Pixirad-I/Pixie-III detector. In *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*, pages 123–126. Springer, 2018.
- [176] Arthur Lalonde, Mikaël Simard, Charlotte Remy, Esther Bär, and Hugo Bouchard. The impact of dual-and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study. *Physics in Medicine & Biology*, 63(19) :195012, 2018.
- [177] Taly Gilat Schmidt, Rina Foygel Barber, and Emil Y Sidky. A spectral CT method to directly estimate basis material maps from experimental photon-counting data. *IEEE transactions on medical imaging*, 36(9) :1808–1819, 2017.
- [178] J.A. Fessler. Michigan image reconstruction toolbox. <https://web.eecs.umich.edu/~fessler/code/index.html>
Downloaded : 16/03/18.

- [179] Peter K Kijewski and Bengt E Bjärngard. Correction for beam hardening in computed tomography. *Medical physics*, 5(3) :209–214, 1978.
- [180] BIPM. International vocabulary of metrology - basic and general concepts and associated terms (VIM). Bureau International des Poids et Mesures (BIPM) - Joint Committee for Guides in Metrology, 2008.
- [181] Bo Meng, Wenxiang Cong, Yan Xi, Bruno De Man, and Ge Wang. Energy window optimization for x-ray k-edge tomographic imaging. *IEEE Trans. Biomed. Engineering*, 63(8) :1623–1630, 2016.
- [182] Vicki Trier Taasti, Ludvig Paul Muren, Kenneth Jensen, Jørgen Breede Baltzer Petersen, Jesper Thygesen, Anna Tietze, Cai Grau, and David Christoffer Hansen. Comparison of single and dual energy CT for stopping power determination in proton therapy of head and neck cancer. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 6 :14–19, 2018.
- [183] Shuai Leng, Wei Zhou, Zhicong Yu, Ahmed Halaweish, Bernhard Krauss, Bernhard Schmidt, Lifeng Yu, Steffen Kappler, and Cynthia McCollough. Spectral performance of a whole-body research photon counting detector CT : quantitative accuracy in derived image sets. *Physics in Medicine & Biology*, 62(17) :7216, 2017.
- [184] R Ballabriga, M Campbell, E Heijne, X Llopart, L Tlustos, and Winnie Wong. Medipix3 : A 64 k pixel detector readout chip working in single photon counting mode with improved spectrometric performance. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 633 :S15–S18, 2011.
- [185] Oliver LP Pickford Scienti, Jeffrey C Bamber, and Dimitra G Darambara. CdTe based energy resolving, x-ray photon counting detector performance assessment : The effects of charge sharing correction algorithm choice. *Sensors*, 20(21) :6093, 2020.
- [186] Tristan Pascart, Guillaume Falgayrac, Laurène Norberciak, Clément Lalanne, Julie Legrand, Eric Houvenagel, Hang-Korng Ea, Fabio Becce, and Jean-François Budzik. Dual-energy computed-tomography-based discrimination between basic calcium phosphate and calcium pyrophosphate crystal deposition in vivo. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 12 :1759720X20936060, 2020.
- [187] Luis Isaac Ramos Garcia, José Fernando Pérez Azorin, and Julio F Almansa. A new method to measure electron density and effective atomic number using dual-energy CT images. *Physics in Medicine & Biology*, 61(1) :265, 2015.

- [188] Paulo RS Mendonça, Peter Lamb, and Dushyant V Sahani. A flexible method for multi-material decomposition of dual-energy CT images. *IEEE transactions on medical imaging*, 33(1) :99–116, 2013.
- [189] Manuel Patino, Andrea Prochowski, Mukta D Agrawal, Frank J Simeone, Rajiv Gupta, Peter F Hahn, and Dushyant V Sahani. Material separation using dual-energy CT : current and emerging applications. *Radiographics*, 36(4) :1087–1105, 2016.
- [190] Hyun Woo Goo and Jin Mo Goo. Dual-energy CT : new horizon in medical imaging. *Korean journal of radiology*, 18(4) :555–569, 2017.
- [191] Michael J Connolly, Matthew DF McInnes, Mohamed El-Khodary, Trevor A McGrath, and Nicola Schieda. Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma : A systematic review and meta-analysis. *European radiology*, 27(10) :4324–4335, 2017.
- [192] Ashley Tao, Richard Huang, Shengzhen Tao, Gregory J Michalak, Cynthia H McCollough, and Shuai Leng. Dual-source photon counting detector CT with a tin filter : a phantom study on iodine quantification performance. *Physics in Medicine & Biology*, 64(11) :115019, 2019.
- [193] Raja Aamir, Alexander Chernoglazov, Christopher J Bateman, Anthony PH Butler, Philip H Butler, Nigel G Anderson, ST Bell, RK Panta, JL Healy, JL Mohr, et al. MARS spectral molecular imaging of lamb tissue : data collection and image analysis. *Journal of Instrumentation*, 9(02) :P02005, 2014.
- [194] Mahdieh Moghiseh, Raja Aamir, Raj K Panta, Niels de Ruiter, A Chernoglazov, JL Healy, AP Butler, and NG Anderson. Discrimination of multiple high-Z materials by multi-energy spectral CT—a phantom study. *JSM Biomed Imaging Data Pap*, 61 :1007, 2016.
- [195] Christopher J Bateman, D Knight, B Brandwacht, J Mc Mahon, J Healy, R Panta, Raja Aamir, K Rajendran, M Moghiseh, M Ramyar, et al. MARS-MD : rejection based image domain material decomposition. *Journal of Instrumentation*, 13(05) :P05020, 2018.
- [196] Raj Kumar Panta, Anthony PH Butler, Philip H Butler, Niels JA de Ruiter, Stephen T Bell, Michael F Walsh, Robert MN Doesburg, Alexander I Chernoglazov, Brian P Goulter, Pierre Carbonez, et al. First human imaging with MARS photon-counting CT. In *2018 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference Proceedings (NSS/MIC)*, pages 1–7. IEEE, 2018.

- [197] Raj Kumar Panta, Stephen T Bell, JL Healy, Raja Aamir, Chrstopher J Bateman, Mahdieh Moghiseh, APH Butler, and NG Anderson. Element-specific spectral imaging of multiple contrast agents : a phantom study. *Journal of Instrumentation*, 13(02) :T02001, 2018.
- [198] Lisa K Stamp, Nigel G Anderson, Fabio Becce, Maya Rajeswari, Matthew Polson, Olivier Guyen, Anais Viry, Chloe Choi, Tracy E Kirkbride, and Aamir Y Raja. Clinical utility of multi-energy spectral photon-counting computed tomography in crystal arthritis. *Arthritis & rheumatology*, 71(7) :1158–1162, 2019.
- [199] Shengzhen Tao, Kishore Rajendran, Cynthia H McCollough, and Shuai Leng. Feasibility of multi-contrast imaging on dual-source photon counting detector (PCD) CT : An initial phantom study. *Medical physics*, 46(9) :4105–4115, 2019.
- [200] Niels De Ruiter. *Algorithms to process data from the MARS molecular imaging system*. PhD thesis, University of Otago, 2015.
- [201] N Pelc, C McCollough, L Yu, and T Schmidt. We-e-18c-01 : Multi-energy CT : Current status and recent innovations. *Medical Physics*, 41(6Part30) :512–513, 2014.
- [202] CT Badea, DP Clark, M Holbrook, M Srivastava, Y Mowery, and KB Ghaghada. Functional imaging of tumor vasculature using iodine and gadolinium-based nanoparticle contrast agents : a comparison of spectral micro-CT using energy integrating and photon counting detectors. *Physics in Medicine & Biology*, 64(6) :065007, 2019.
- [203] J Paul Ronaldson, Rafidah Zainon, Nicola Jean Agnes Scott, Steven Paul Giesege, Anthony P Butler, Philip H Butler, and Nigel G Anderson. Toward quantifying the composition of soft tissues by spectral CT with medipix3. *Medical physics*, 39(11) :6847–6857, 2012.
- [204] Magdalena Bazalova, Luc Beaulieu, Steven Palefsky, and Frank Verhaegen. Correction of CT artifacts and its influence on Monte Carlo dose calculations. *Medical physics*, 34(6) :2119–2132, 2007.
- [205] Sebastian Faby, Stefan Kuchenbecker, David Simons, Heinz-Peter Schlemmer, Michael Lell, and Marc Kachelrieß. CT calibration and dose minimization in image-based material decomposition with energy-selective detectors. In *SPIE Medical Imaging*, pages 903318–903318. International Society for Optics and Photonics, 2014.

- [206] Patrick Wohlfahrt, Christian Möhler, Christian Richter, and Steffen Greulich. Evaluation of stopping-power prediction by dual-and single-energy computed tomography in an anthropomorphic ground-truth phantom. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 100(1) :244–253, 2018.
- [207] Michael E Phelps, Edward J Hoffman, and Michel M Ter-Pogossian. Attenuation coefficients of various body tissues, fluids, and lesions at photon energies of 18 to 136 keV. *Radiology*, 117(3) :573–583, 1975.
- [208] Edwin C McCullough. Photon attenuation in computed tomography. *Medical Physics*, 2(6) :307–320, 1975.
- [209] DR White. An analysis of the Z-dependence of photon and electron interactions. *Physics in Medicine & Biology*, 22(2) :219, 1977.
- [210] John M Boone and J Anthony Seibert. An accurate method for computer-generating tungsten anode x-ray spectra from 30 to 140 kv. *Medical physics*, 24(11) :1661–1670, 1997.
- [211] Satoshi Miyajima, Kotaro Imagawa, and Masao Matsumoto. CdZnTe detector in diagnostic x-ray spectroscopy. *Medical physics*, 29(7) :1421–1429, 2002.
- [212] JH Siewerdsen, AM Waese, DJ Moseley, S Richard, and DA Jaffray. Spektr : A computational tool for x-ray spectral analysis and imaging system optimization. *Medical physics*, 31(11) :3057–3067, 2004.
- [213] Emil Y Sidky, Lifeng Yu, Xiaochuan Pan, Yu Zou, and Michael Vannier. A robust method of x-ray source spectrum estimation from transmission measurements : Demonstrated on computer simulated, scatter-free transmission data. *Journal of applied physics*, 97(12) :124701, 2005.
- [214] Ernesto Mainegra-Hing and Iwan Kawrakow. Efficient x-ray tube simulations. *Medical physics*, 33(8) :2683–2690, 2006.
- [215] Magdalena Bazalova and Frank Verhaegen. Monte Carlo simulation of a computed tomography x-ray tube. *Physics in medicine and biology*, 52(19) :5945, 2007.
- [216] G Poludniowski, G Landry, F DeBlois, PM Evans, and F Verhaegen. Spekcalc : a program to calculate photon spectra from tungsten anode x-ray tubes. *Physics in medicine and biology*, 54(19) :N433, 2009.

- [217] Wei Zhao, Kai Niu, Sebastian Schafer, and Kevin Royalty. An indirect transmission measurement-based spectrum estimation method for computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 60(1) :339, 2014.
- [218] Yuan Lin, Juan Carlos Ramirez-Giraldo, Daniel J Gauthier, Karl Stierstorfer, and Ehsan Samei. An angle-dependent estimation of CT x-ray spectrum from rotational transmission measurements. *Medical physics*, 41(6), 2014.
- [219] Xin Ming, Yuanming Feng, Ransheng Liu, Chengwen Yang, Li Zhou, Hezheng Zhai, and Jun Deng. A measurement-based generalized source model for Monte Carlo dose simulations of CT scans. *Physics in medicine and biology*, 62(5) :1759, 2017.
- [220] Mikaël Simard, Arthur Lalonde, and Hugo Bouchard. Parametrization of multi-energy CT projection data with eigentissue decomposition. *Physics in Medicine & Biology*, 65(15) :155001, 2020.
- [221] Guillaume Landry, Patrick V Granton, Brigitte Reniers, Michel C Öllers, Luc Beaulieu, Joachim E Wildberger, and Frank Verhaegen. Simulation study on potential accuracy gains from dual energy CT tissue segmentation for low-energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations. *Physics in medicine and biology*, 56(19) :6257, 2011.
- [222] Emil Y Sidky, Rina Foygel Barber, Taly Gilat-Schmidt, and Xiaochuan Pan. Three material decomposition for spectral computed tomography enabled by block-diagonal step-preconditioning. *arXiv preprint arXiv :1801.06263*, 2018.
- [223] ESM Ali and DWO Rogers. Functional forms for photon spectra of clinical linacs. *Physics in medicine and biology*, 57(1) :31, 2011.
- [224] DWO Rogers, BA Faddegon, GX Ding, C-M Ma, J We, and TR Mackie. BEAM : a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Medical physics*, 22(5) :503–524, 1995.
- [225] Julianne M Pollard, Zhifei Wen, Ramaswamy Sadagopan, Jihong Wang, and Geoffrey S Ibbott. The future of image-guided radiotherapy will be MR guided. *The British journal of radiology*, 90(1073) :20160667, 2017.
- [226] BW Raaymakers, IM Jürgenliemk-Schulz, GH Bol, M Glitzner, ANTJ Kotte, B Van Asselen, JCJ De Boer, JJ Bluemink, SL Hackett, MA Moerland, et al. First patients treated with a 1.5 T MRI-Linac : clinical proof of concept of a high-precision, high-field MRI guided radiotherapy treatment. *Physics in Medicine & Biology*, 62(23) :L41, 2017.

- [227] Matteo Maspero, Cornelis AT Van den Berg, Guillaume Landry, Claus Belka, Katia Parodi, Peter R Seevinck, Bas W Raaymakers, and Christopher Kurz. Feasibility of MR-only proton dose calculations for prostate cancer radiotherapy using a commercial pseudo-CT generation method. *Physics in Medicine & Biology*, 62(24) :9159, 2017.
- [228] Jens M Edmund and Tufve Nyholm. A review of substitute CT generation for MRI-only radiation therapy. *Radiation Oncology*, 12(1) :28, 2017.
- [229] Adam Johansson, Mikael Karlsson, and Tufve Nyholm. CT substitute derived from MRI sequences with ultrashort echo time. *Medical physics*, 38(5) :2708–2714, 2011.
- [230] Brian B Avants, Nick Tustison, and Gang Song. Advanced normalization tools (ANTs). *Insight j*, 2 :1–35, 2009.
- [231] Cynthia H McCollough, Kirsten Boedeker, Dianna Cody, Xinhui Duan, Thomas Flohr, Sandy Halliburton, Jiang Hsieh, Rick Layman, and Norbert J Pelc. Principles and applications of multi-energy CT report of AAPM task group 291. *Medical Physics*, 2020.
- [232] Katsuyuki Taguchi, Karl Stierstorfer, Christoph Polster, Okkyun Lee, and Steffen Kappler. Spatio-energetic cross-talk in photon counting detectors : Numerical detector model (pc tk) and workflow for CT image quality assessment. *Medical physics*, 45(5) :1985–1998, 2018.
- [233] I Kawrakow, E Mainegra-Hing, DWO Rogers, F Tessier, and BRB Walters. The egsnrc code system : Monte Carlo simulation of electron and photon transport NRCC PIRS-701. *Ottawa : National Research Council Canada*, 2016.
- [234] Shuai Leng, Michael Bruesewitz, Shengzhen Tao, Kishore Rajendran, Ahmed F Halaweish, Norbert G Campeau, Joel G Fletcher, and Cynthia H McCollough. Photon-counting detector CT : system design and clinical applications of an emerging technology. *Radiographics*, 39(3) :729–743, 2019.
- [235] Cyril Mory, Bruno Sixou, Salim Si-Mohamed, Loic Boussel, and Simon Rit. Comparison of five one-step reconstruction algorithms for spectral CT. *Physics in Medicine & Biology*, 63(23) :235001, 2018.
- [236] Johan Nuyts, Bruno De Man, Jeffrey A Fessler, Wojciech Zbijewski, and Freek J Beekman. Modeling the physics in the iterative reconstruction for transmission computed tomography. *Physics in medicine and biology*, 58(12) :R63, 2013.

