



**HAL**  
open science

# Évaluation de la qualité des images produites par un algorithme de débruitage de TEP au $^{67}\text{Ga}$ PSMA-11 chez les patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate

Charles Margail

## ► To cite this version:

Charles Margail. Évaluation de la qualité des images produites par un algorithme de débruitage de TEP au  $^{67}\text{Ga}$  PSMA-11 chez les patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03699787

**HAL Id: dumas-03699787**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03699787v1>**

Submitted on 20 Jun 2022

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

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

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MARGAIL, Charles, Nicolas, Pierre

Présentée et soutenue publiquement le 01/06/2022

TITRE DE LA THÈSE

Évaluation de la qualité des images produites par un algorithme de débruitage de TEP au  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11 chez les patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate

Directrice de thèse : Madame Marion CHANCHOU, Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU Clermont-Ferrand Service de Médecine Nucléaire  
Président du jury : Monsieur Florent CACHIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand  
Membres du jury : Monsieur Louis BOYER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur Laurent GUY, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand  
Monsieur Florent GUILLEMIN, Maître de Conférence Universitaire, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MARGAIL, Charles, Nicolas, Pierre

Présentée et soutenue publiquement le 01/06/2022

TITRE DE LA THÈSE

Évaluation de la qualité des images produites par un algorithme de débruitage de TEP au  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11 chez les patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate

Directrice de thèse : Madame Marion CHANCHOU, Assistante Hospitalo-Universitaire, CHU Clermont-Ferrand Service de Médecine Nucléaire

Président du jury : Monsieur Florent CACHIN, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury : Monsieur Louis BOYER, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur Laurent GUY, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur Florent GUILLEMIN, Maître de Conférence Universitaire, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

# UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO**  
Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-  
Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE**  
Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
Mathias  
PREMIERE VICE-PRESIDENTE  
CHARGEE DU PILOTAGE ET DES MOYENS  
VICE PRESIDENTE CHARGEE DE LA FORMATION  
Françoise  
VICE-PRESIDENTE CHARGEE DE LA RECHERCHE  
Vanessa  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES  
François

: **BERNARD**  
: **FOGLI** Anne  
: **PEYRARD**  
: **PREVOT**  
: **PAQUIS**



UFR DE MEDECINE

## ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BEYTOUT Jean - BOIRE Jean-Yves -  
BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - BOUCHER Daniel - BUSSIÈRE Jean-Louis  
- CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques -  
CHAMOIX Alain - CHAZAL  
Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - CITRON Bernard - CLEMENT Gilles -  
COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre -  
DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - DETEIX Patrice - ESCANDE Georges  
- Mme FONCK Yvette - M. GENTOU Claude - Mme GLANDDIER Phyllis - MM.  
IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM.  
LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MICHEL Jean-  
Luc - MONDIE Jean- Michel - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger -  
PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond -  
SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - RIBAL Jean-Pierre - SOUTEYRAND Pierre -  
TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel -  
VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François  
- Mme VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. AUMAITRE Olivier - AVAN Paul - BAZIN Jean-Etienne - CAILLAUD Denis -  
DAPOIGNY Michel - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - KEMENY Jean-Louis -  
LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René  
- POULY Jean-Luc

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***CLASSE EXCEPTIONNELLE***

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio- Vasculaire

M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et
Traumatologie	
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Médecine d'Urgence
M. BERGER Marc	Hématologie
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie
Médicale	
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
Mme BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne

### 1ère CLASSE

M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	Endocrinologie et Maladies
M. TAUVERON Igor	
Métaboliques	
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. SAPIN-DEFOUR Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio- Vasculaire
	Gynécologie-Obstétrique
M. GALLOT Denis	Urologie
M. GUY Laurent	Hygiène Hospitalière
M. TRAORE Ousmane	Médecine Interne
M. ANDRE Marc	Bactériologie, Virologie
M. BONNET Richard	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. CACHIN Florent	Physiologie
M. COSTES Frédéric	Anesthésiologie-Réanimation
M. FUTIER Emmanuel	Néphrologie
Mme HENG Anne-Elisabeth	Cardiologie
M. MOTREFF Pascal	Pharmacologie Clinique
Mme PICKERING Gisèle	Gynécologie Obstétrique
M. RABISCHONG Benoît	Radiologie et Imagerie Médicale
M. CHABROT Pascal	Chirurgie Orthopédique et
M. DESCAMPS Stéphane	Traumatologique

Mme HENQUELL Cécile  
M. POMEL Christophe

Bactériologie Virologie  
Cancérologie – Chirurgie Générale

**2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de
la Santé	Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du
	Développement et de la
	Reproduction
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme PHAM DANG Nathalie	Chirurgie Maxillo-Faciale et
Stomatologie	
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. GAGNIERE Johan	Chirurgie Viscérale et Digestive
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie-Réanimation et
	Médecine Péri-Opératoire
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. MOISSET Xavier	Neurologie
M. SAMALIN Ludovic	Psychiatrie d'Adultes
M. THAVEAU Fabien	Chirurgie Vasculaire

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

### ***1ère CLASSE***

M. VORILHON Philippe  
Mme LAPORTE Catherine

Médecine Générale  
Médecine Générale

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

### ***2ème CLASSE***

Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne

Nutrition Humaine

## **PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît  
M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

### ***HORS CLASSE***

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne  
Mme FOGLI Anne  
Mme GOUAS Laetitia

Bactériologie Virologie  
Nutrition  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Cytologie et Histologie, Cytogénétique

### ***1ère CLASSE***

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mme VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mme MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mme COSTE Karen	Pédiatrie
Mme AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie
Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

### **2ème CLASSE**

M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
M. GODET Thomas	Anesthésiologie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
M. LACHAL Jonathan	Pédopsychiatrie
M. MOUSTAFA Farès	Médecine d'Urgence
M. CHENAF Chouki	Pharmacologie Clinique

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

### **1ère CLASSE**

Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
-----------------------------	-------------------

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

### **HORS CLASSE**

M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
------------------	--------------------------------

M. MARCHAND Fabien  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine

Pharmacologie Médicale  
Biochimie Biologie Moléculaire

**CLASSE NORMALE**

M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mme AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
Mme GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDEY Yannick	Oncogénétique
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. PIZON Frank	Santé Publique
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale
Mme ROUGE Laure	Médecine
Générale Mme BERTRAND-JARROUSSE	Véronique
Médecine Générale Mme VICARD-OLAGNE	Mathilde
Générale	Médecine

## Remerciements et dédicaces

Je tiens d'abord à remercier la Dre Marion Chanchou, future professeure d'exception que j'admire.

Le Pr Florent Cachin avec qui les discussions sont très enrichissantes.

Les autres membres du jury, le Pr Louis Boyer, le Pr Laurent Guy et le Dr Florent Guillemin pour leur présence, leur lecture attentive et les remarques qu'ils m'adresseront lors de la soutenance afin d'améliorer mon travail

Je dédie cette thèse à ma mère Patricia qui m'a permis de réaliser ces études et bien plus encore.

A mon père Jean qui m'a soutenu tout au long de ce parcours.

A ma compagne Victoria pour sa présence, sa patience et son amour.

A mon frère Pierre, à sa conjointe et leur futur enfant.

A ma demi-sœur Jeanne pour son enthousiasme.

A mes grands-mères qui m'ont ouvert l'esprit et donné le goût des belles choses.

A mes grands-pères qui m'ont donné le goût de l'évasion.

A toute ma famille que je sens me soutenir de prêt comme de loin.

A tout service de médecine nucléaire du centre Jean Perrin, où le travail est sérieux et agréable.

A tout le service de médecine nucléaire des Hôpitaux Universitaires de Genève qui m'a fait découvrir un regard différent sur cette spécialité.

A toutes les abeilles de la ruche, mes amis, qui m'ont permis entre autres de devenir qui je suis.

A mes amis Ponots, mes futurs confrères qui m'ont fait aimer l'Auvergne.

# Table de matières

<b>LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT</b>	<b>5</b>
<b>Remerciements et dédicaces</b>	<b>11</b>
<b>Table de matières</b>	<b>12</b>
<b>Liste des tableaux et figures</b>	<b>13</b>
<b>Liste des abréviations</b>	<b>14</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>15</b>
<b>MATERIEL et METHODE</b>	<b>18</b>
<b>Patients</b>	<b>18</b>
<b>Acquisition des Images</b>	<b>18</b>
<b>Lecture des images</b>	<b>19</b>
<b>Analyse de la qualité des TEP</b>	<b>20</b>
<b>Analyse quantitative des TEP</b>	<b>21</b>
<b>Performances diagnostiques des séries de TEP utilisant l'algorithme de débruitage SubtlePET®</b>	<b>22</b>
<b>Analyse Statistique</b>	<b>22</b>
<b>RESULTATS</b>	<b>24</b>
<b>Population</b>	<b>24</b>
<b>Nombre de lésions et localisation selon PROMISE()</b>	<b>25</b>
<b>Analyse de la qualité des images</b>	<b>27</b>
<b>Analyse des paramètres quantitatifs</b>	<b>31</b>
<b>Performances diagnostiques</b>	<b>40</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>43</b>
<b>Limites</b>	<b>43</b>
<b>Points forts</b>	<b>45</b>
<b>Perspectives</b>	<b>47</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>49</b>
<b>Références</b>	<b>50</b>

## Liste des tableaux et figures

**Tableau I.** Caractéristiques des patients

**Tableau II.** Caractéristiques des patients au diagnostic

**Tableau III.** Évaluation visuelle des lésions par série et par observateur

**Tableau IV.** Différences de SUVmax des lésions entre les séries traitées par SubtlePET® et les séries standards.

**Tableau V.** Moyennes et différences des SUVmean de bruit de fond.

**Tableau VI.** Moyennes et différences des SUVmax de bruit de fond.

**Tableau VII.** Comparaison des rapports signal sur bruit (SSB).

**Tableau VIII.** Moyennes (écart-types) des SUVmax des lésions en fonction du PSA.

**Tableau IX.** Performances diagnostiques

**Figure 1.** Localisation des lésions en fonction du taux de PSA pour les séries Gold Standard chez le lecteur expert

**Figure 2.** Exemple 1 : 112kg, 1,83MBq/kg, PSA lors de la TEP 20ng/mL

**Figure 3.** Exemple 2. 63kg, 3,03MBq/kg, PSA lors de la TEP 2ng/mL

**Figure 4.** Moyennes des SUVmax des lésions par série en fonction du PSA.

**Figure 5.** Différence des valeurs de signal sur bruit en fonction du poids des patients.

**Figure 6.** Précision (IC95%) pour les séries VPFX.

**Figure 7.** Précision (IC95%) pour les séries QClear.

## Liste des abréviations

**ALARA:** As Low As Reasonably Achievable

**IC:** Intervalle de confiance

**<sup>18</sup>FDG:** <sup>18</sup>Fluoro-Desoxy-Glucose

**NRMSE:** Normalized Root Mean Square Error

**OSEM:** Ordered Subset Expectation Maximization

**PSA:** Prostate Specific Antigen

**PSF:** Point Spread Function

**PSMA:** Prostatic Specific Membranar Antigen

**PSNR:** Peak Signal to Noise Ratio

**SSB:** Signal sur bruit

**SSIM:** Structural Similarity Index

**SUV:** Standardised Uptake Value

**TEP :** Tomographie par émission de positon

**TOF:** Time of Flight

# Évaluation de la qualité des images produites par un algorithme de débruitage de TEP au $^{68}\text{Ga}$ PSMA-11 chez des patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate

## INTRODUCTION

La Tomographie par Émission de Positons, une technique d'imagerie relativement récente, a prouvé son efficacité dans de multiples domaines notamment en oncologie avec son traceur phare qu'est le  $^{18}\text{F}$ FDG, un analogue du glucose. Cette technique d'imagerie fonctionnelle, complémentaire des techniques morphologiques conventionnelles a cependant une résolution spatiale intrinsèquement limitée. Les limites de résolutions spatiales sont déterminées par le nombre de co-incidences vraies détectés par l'appareil de TEP, en lien avec la dose de radiotracer administré ainsi que la durée d'acquisition(1). Classiquement il est possible d'augmenter la dose injectée pour améliorer la résolution des images, mais on se heurte au principe de radioprotection ALARA (As Low As Reasonably Achievable)(2). Il est également possible d'augmenter le temps d'acquisition mais on majore également le risque d'artefact de mouvements(3) et cela limite la disponibilité des appareils d'imagerie.

L'intelligence artificielle fait son entrée en médecine en passant par l'imagerie médicale. Les algorithmes d'intelligence artificielle peuvent intervenir à deux endroits différents dans le traitement des imageries en coupe : pendant ou après la reconstruction itérative des images(4). L'algorithme SubtlePET®, développé par Incepto Medical, est un réseau de neurones convolutifs de traitement d'image fondé sur l'apprentissage profond. Il est supervisé, utilisé pour débruiter les images(5) et intervient après la reconstruction. Cet algorithme est un encodeur-décodeur en 2,5D ayant une forme de U-net. Il n'a pas été entraîné dans notre centre(6) mais sur des millions d'images grâce à la data augmentation(7). Cet algorithme est déjà validé par la Food and Drug Administration pour des traceurs marqués au Fluor 18 (le <sup>18</sup>FDG(8) et les TEP Amyloïde(9)) et permet de garder une qualité d'image identique en divisant le temps d'acquisition par quatre(10).

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, au 3eme rang des cancers les plus meurtriers(11). Le taux de rechute très fréquent, d'environ 50%(12) s'explique entre autres par un manque de sensibilité des techniques d'imageries conventionnelles(13). Le cancer de la prostate, peu avide en glucose a permis de développer des traceurs dédiés : les ligands du Prostatic Specific Membranar Antigen (PSMA) généralement marqués au Gallium 68. Le PSMA est une glycoprotéine transmembranaire de type II codé par le gène FOLH1 sur le chromosome 11 qui présente une fonction d'internalisation très intéressante(14) avec une accumulation intracellulaire de la molécule utile tant pour le diagnostic que pour la thérapeutique. Le PSMA est majoritairement exprimé par les cellules prostatiques et l'intensité de fixation augmente avec l'agressivité du cancer(15). La TEP aux ligands du PSMA a montré de grandes qualité diagnostique au bilan initial(16) mais aussi dans le cadre de la récurrence biologique(17)(18). Par ailleurs, les résultats de l'étude VISION(19) amorcent un changement de paradigme dans la prise en charge du cancer de la prostate avec la thérapie

par  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Le marquage au Gallium 68 plutôt qu'au Fluor 18 présente des désavantages en termes d'énergie du positon ou de mode de production (faible disponibilité des générateurs de Gallium). Néanmoins, les propriétés chimiques du Gallium 68 sont proches de celles du Lutétium 177 ce qui en fait un atout majeur pour la théranostique.

Certains inconvénients de cette modalité d'imagerie comme l'irradiation des patients, des temps d'examens longs et l'obtention d'images intrinsèquement bruitées sont des freins au développement de cette technologie. De plus, la production de Gallium 68 par un générateur est une réelle limite à l'utilisation du  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en pratique courante. Par ailleurs, dans ce contexte de problème de santé publique et de développement de la Radiothérapie Interne Vectorisée, les demandes d'examens augmentent fortement. Ainsi, une diminution des activités injectées ou du temps d'acquisition permettraient de faire profiter de cette technique à un nombre plus conséquent de patients. L'intelligence artificielle, et en particulier l'algorithme SubtlePET<sup>®</sup>, pourrait apporter des solutions dans ce cadre en gardant une qualité d'image satisfaisante malgré une statistique de comptage amoindrie. Notre étude correspond à du transfert learning(20) car l'algorithme SubtlePET<sup>®</sup> n'a pas encore été testé avec des traceurs marqués au Gallium 68.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la qualité d'imagerie des TEP au ligand du PSMA marqués au Gallium 68 produites en utilisant l'algorithme SubtlePET<sup>®</sup>, pour quatre niveaux de perte d'information en les comparant aux reconstructions standards. Les objectifs secondaires sont d'analyser l'influence de l'algorithme sur les mesures d'intensité des lésions et des bruits de fond, et de comparer les performances diagnostiques des différentes séries réalisées ou non avec l'algorithme SubtlePET<sup>®</sup>.

# MATERIEL et METHODE

## Patients

Notre étude porte sur une cohorte de 30 patients consécutifs de plus de 18 ans en récurrence biochimique du cancer de la prostate venus au centre Jean Perrin pour réaliser une TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA du 17 juillet au 20 octobre 2020. Nous les avons inclus rétrospectivement. Conformément à la réglementation française, tous les patients avaient déjà réalisé une TEP à la  $^{18}\text{F}$ -Choline qui s'est avérée négative ou non conclusive(21). Nous les avons inclus dans l'étude en collectant les données cliniques suivantes : âge, poids, score de Gleason, score ISUP, traitements du cancer de prostate, taux de PSA (Prostate Specific Antigen) initial et dernier taux de PSA connu avant la TEP.

Tous ces patients ont reçu une lettre d'information validée par le service de protection des données du Centre Jean Perrin et étaient libres de refuser l'utilisation de leurs données tout au long de l'étude.

## Acquisition des Images

Le traceur que nous avons utilisé est le  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11, également appelé HBED-CC, Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC ou PSMA-HBED-CC(22). Les images ont été faites 60 minutes après injection IV de  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 avec une activité moyenne de 2,0 MBq/kg(23) (118 MBq – 453MBq) avec 4 minutes par pas de tomographie du vertex au tiers supérieur des fémurs. Une tomodensitométrie faible dose a été réalisée pour la correction d'atténuation et pour localiser les fixations focales.

15 examens ont été fait sur une Discovery 710 Optima 660® et 15 autres sur une Discovery MIDR®, toutes deux produites par General Electric. Les deux machines ont des paramètres de 700mm de champs de vue, une matrice de 256 x 256 et des volumes de voxel de 2,7 x 2,7 x 3,3 mm<sup>3</sup>. Pour chaque examen, deux séries standard ont été reconstruites, la première était la VPFX (Ordered Subset Expectation Maximization (OSEM) + Time Of Flight (TOF)) et la seconde avec Q-Clear (OSEM + TOF + Point Spread Function (PSF))(24). Nous les avons nommées VP4 et QC4 respectivement. Les séries VPFX ont été réalisées avec 2 itérations pour 24 sous-groupes.

Le mode liste a permis de retraiter les images à posteriori dans cette étude en diminuant artificiellement la statistique de comptage en ne prenant que les données acquises dans l'intervalle de temps étudié. Pour chaque reconstruction nous avons utilisé l'algorithme de débruitage de post-traitement SubtlePET® pour créer 4 séries dont l'information traitée était équivalente à celle de pas de une minute, deux minutes, trois minutes et quatre minutes. Nous avons nommé ces séries respectivement SVP1, SVP2, SVP3 et SVP4 pour les séries dérivées de VPFX et SQC1, SQC2, SQC3 et SQC4 pour les séries dérivées de Q-Clear. Ces séries ont été anonymisées par un physicien médical extérieur à l'équipe de lecture pour permettre une analyse des images en aveugle.

## Lecture des images

3 médecins nucléaires ont lu les images en aveugle du type de série et des données clinico-biologiques des patients grâce au module PETVCar du logiciel ADW® de General Electrics. Ces 3 lecteurs avaient des degrés d'expérience différents et comptaient un référent en PSMA, un médecin sénior et un médecin interne. Les lecteurs avaient l'habitude de lire des

TEP au PSMA dans leur pratique quotidienne. Les séries VP4 et QC4 analysées par le lecteur le plus expérimenté ont servi de Gold Standard pour l'évaluation des autres séries.

La prise de données concernant les lésions suspectes de malignité a été faite en respectant les critères PROMISE(25) en les classant en fonction de leur localisation anatomique : loge, aires ganglionnaires de drainages pelviennes, lésions secondaires osseuses et lésions secondaires extra-osseuses. En cas d'atteinte ganglionnaire ou osseuse, les localisations précises étaient relevées afin de faciliter la comparaison entre séries. Les lésions ont été classés en 5 niveaux(26): négatif, équivoque négatif, équivoque, équivoque positif et positif. Après ce classement des lésions sur les 5 niveaux, nous n'avons gardé comme significatives que les lésions classées positives et équivoques positives.

## Analyse de la qualité des TEP

Afin d'évaluer la qualité de chacune des séries, nous avons utilisé 3 critères que sont la qualité globale de l'image, l'interprétabilité et la visualisation ou non de lésion suspecte. Pour la qualité globale de l'image, nous avons utilisé une échelle de Likert(27)(28) sur 5 niveaux en fonction du niveau de bruit, du contraste et du rapport signal sur bruit estimés visuellement (1 = ininterprétable, 2 = mauvais, 3 = correct, 4 = bon, 5 = excellent). Nous avons retenu comme utilisables en pratique quotidienne les niveaux 3, 4 et 5, permettant de classer les séries comme interprétables.

Pour la comparaison des qualités des séries, nous avons utilisé deux critères binaires que sont l'interprétabilité de la série et la visualisation ou non de lésions suspectes sur la série.

## Analyse quantitative des TEP

Les analyses quantitatives ont porté sur les mesures de SUVmean et SUVmax. Le SUVmean mesure d'activité moyenne dans un volume alors que le SUVmax ne retient que la valeur du pixel le plus chaud. Pour évaluer l'influence de l'algorithme sur les mesures de SUV (Standardised Uptake Value) nous avons relevé sur chaque examen le SUVmax de toutes les lésions trouvées et réalisé des mesures de bruits de fond.

Des zones d'intérêt tracées par méthode semi-automatique ont été réalisées sur chaque lésion, afin de relever leur SUVmax. A des fins d'homogénéisation, pour chacune des localisations anatomiques précises, les analyses ne prenaient en compte que les lésions les plus intenses de chaque patient. L'évaluation du biais dans les mesures de SUVmax des lésions a été faite grâce à la formule suivante :  $(\text{SUVmax série étudiée} - \text{SUVmax série de référence}) / \text{SUVmax série de référence}$ (29).

Les mesures de bruits de fond ont été faites par le lecteur junior avec une sphère de 2cm de diamètre dans le foie droit et dans le muscle glutéal droit et un cercle de 1cm de diamètre dans la crosse aortique(30)(31). Nous avons choisi de prendre la région glutéale comme mesure de bruit de fond puisque dans cette application précise de pathologie prostatique, la grande majorité des lésions se situent au niveau pelvien. Nous avons collecté les SUVmean et SUVmax des bruits de fond dans ces régions d'intérêt. Le rapport signal sur bruit (SSB) a été défini arbitrairement par la formule suivante :  $\text{SUVmax lésion} / \text{SUVmean bruit de fond}$ .

## Performances diagnostiques des séries de TEP utilisant l'algorithme de débruitage SubtlePET®

Pour l'évaluation des performances diagnostiques des séries SubtlePET®, nous avons fait une analyse série par série et par lecteur. Nous avons déterminé comme Gold Standard notre lecteur le plus expérimenté et les séries de reconstructions usuelles, non retraitées par l'algorithme de débruitage.

Nous avons défini comme vraies positives les lésions classées comme positives par le lecteur le plus expérimenté dans les séries de reconstructions usuelles (QC4 et VP4) ainsi que par tous les lecteurs dans toutes autres les séries. Les vraies négatives étaient les lésions classées comme négatives par le lecteur le plus expérimenté dans les séries usuelles et aussi négatives par tous les lecteurs dans toutes les autres séries. Les fausses positives étaient les lésions classées négatives ou non relevées par le lecteur le plus expérimenté dans les séries usuelles mais classées positives dans les autres conditions. Les fausses négatives étaient les lésions classées comme positives par le lecteur le plus expérimenté dans les séries de reconstructions usuelles mais classées négatives dans les autres conditions.

La sensibilité, la spécificité et l'exactitude de chacune des séries traitées par SubtlePET® ont ainsi pu être déterminées, et ce pour chaque lecteur.

### Analyse Statistique

Afin de faciliter l'analyse statistique nous avons regroupés les lésions classées comme équivoque positive vers le groupe positif et les lésions équivoques et équivoques négatives vers le groupe négatif.

Les variables ont été comparées principalement entre les groupes définis par la série, des analyses en sous-groupes ont été aussi réalisées. Les analyses en sous-groupes ont été stratifiées sur le poids des patients et les valeurs de PSA. Les données étaient alors appariées.

Ainsi, les analyses portant sur la qualité des images (variables catégorielles) ont été comparées à l'aide du test Q de Cochran pour les différences entre tous les interpréteurs et le test de McNemar pour la comparaison par paire.

Les analyses portant sur les paramètres quantitatifs (variables continues) ont été comparées par le test t de Student pour échantillons appariés et le test de rangs signés de Wilcoxon.

Un ajustement des p-valeurs a été réalisé pour prendre en compte la multiplicité des tests. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel R, version 4.1.0 (R-Project, GNU GPL, <http://cran.r-project.org/>).

# RESULTATS

## Population

Les caractéristiques de populations sont résumées dans les tableaux I et II. Nos patients avaient en moyenne 67,6 ans, une majorité de cancer de prostate Gleason 7 (63,3%) et avaient un PSA moyen avant la TEP à 2,356 ng/mL (min 0,23 ng/mL – max 20 ng/mL). La majorité des patients avaient initialement été traité par prostatectomie radicale (89,6%). Un des patients n'était pas en récurrence biochimique du cancer de prostate mais au diagnostic initial. L'activité injectée moyenne était de 2,09MBq/kg (min 1,51MBq/kg – max 5,03MBq/kg) en accord avec les recommandations européennes (32). Un des patients a été injecté avec une activité supérieure à la norme mais aucune toxicité n'a été mise en évidence.

**Tableau I. Caractéristiques des patients**

	<b>Médiane</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>
<b>Age (années)</b>	67	67,56	55	81
<b>Poids (kg)</b>	84	83,4	63	116
<b>Activité injectée (MBq)</b>	164	174,1	118	453
<b>Activité / Kg (MBq/kg)</b>	1,97	2,09	1,51	5,03
<b>PSA initial (ng/mL)</b>	11	10,7	5,7	17,46
<b>Dernier PSA avant la TEP (ng/mL)</b>	0,682	2,356	0,23	20

**Tableau II. Caractéristiques des patients au diagnostic.**

		<b>Effectif</b>
<b>Gleason initial</b>	6	1
	7	19
	3+4	6
	4+3	9
	8	3
	9	1
	Non renseigné	6
<b>ISUP initial</b>	1	1
	2	6
	3	9
	4	3
	5	1
	Non renseigné	10
<b>Traitement initial</b>	Prostatectomie radicale	26
	Radiothérapie	3
	Aucun	1

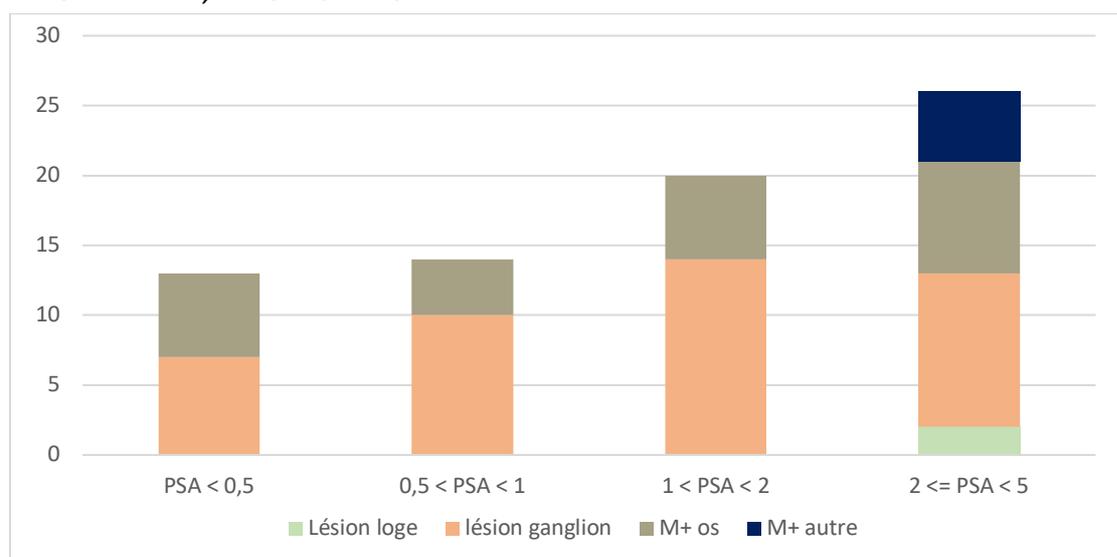
### Nombre de lésions et localisation selon PROMISE(33)

Un total de 1919 lésions a été retrouvé soit une moyenne de 2,13 lésions par séries et parmi lesquelles 1329 étaient significatives soit 69,25% d'entre elles. Le lecteur expert a objectivé 658 lésions dont 378 significatives, le sénior 574 dont 425 significatives et le junior 687 dont 526 significatives. Le total des lésions par série est résumé dans le tableau III. Parmi les lésions significatives nous en avons relevé 121 dans la loge prostatique, 717 ganglions, 428 métastases osseuses et 63 métastases extra-osseuses. Le nombre et la localisation des lésions en fonction des taux de PSA est illustré dans la figure 1. Sans que cela soit significatif, les lecteurs ont eu tendance à classer les lésions de manière plus significative sur les séries gold standard.

**Tableau III. Évaluation visuelle des lésions par série et par observateur**

	QC4	SQC1	SQC2	SQC3	SQC4	VP4	SVP1	SVP2	SVP3	SVP4	Total général
<b>EXPERT</b>	<b>67</b>	<b>62</b>	<b>62</b>	<b>64</b>	<b>67</b>	<b>71</b>	<b>65</b>	<b>63</b>	<b>69</b>	<b>68</b>	<b>658</b>
-	9	11	13	11	9	10	9	12	8	8	100
Équivoque-	11	9	5	9	13	13	12	6	16	13	107
Équivoque	6	8	7	7	8	6	7	6	8	10	73
Équivoque+	9	4	6	6	6	11	6	7	6	6	67
+	32	30	31	31	31	31	31	32	31	31	311
<b>SENIOR</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>58</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>59</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>57</b>	<b>574</b>
-	1	4	2	2	1	1	4	2	1	1	19
Équivoque-	12	10	11	15	15	10	12	10	12	13	120
Équivoque	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10
Équivoque+	7	7	7	5	5	6	5	7	8	6	63
+	36	36	36	35	35	39	37	37	35	36	362
<b>JUNIOR</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>69</b>	<b>68</b>	<b>68</b>	<b>72</b>	<b>69</b>	<b>70</b>	<b>68</b>	<b>67</b>	<b>687</b>
-	6	7	7	7	7	5	8	8	6	6	67
Équivoque-	5	4	10	3	6	2	6	4	3	1	44
Équivoque	4	2	4	4	5	3	6	6	7	9	50
Équivoque+	13	14	11	14	13	12	11	12	12	12	124
+	40	41	37	40	37	50	38	40	40	39	402
<b>Total général</b>	<b>192</b>	<b>188</b>	<b>188</b>	<b>190</b>	<b>192</b>	<b>200</b>	<b>193</b>	<b>190</b>	<b>194</b>	<b>192</b>	<b>1919</b>

**Figure 1. Localisation des lésions en fonction du taux de PSA pour les séries Gold Standard chez le lecteur expert** Nous avons volontairement omis de représenter la colonne avec des patients dont le taux de PSA était supérieur à 5 car en excluant le patient au diagnostic, il ne restait qu'un seul patient présentant des lésions dans ce sous-groupe, le rendant alors non significatif. Effectif de patients dans chaque groupe :  $PSA < 0,5$  :  $n=13$  ;  $0,5 < PSA < 1$  :  $n=4$  ;  $1 < PSA < 2$  :  $n=4$  ;  $2 < PSA < 5$  :  $n=6$ .



## Analyse de la qualité des images

### *Qualité globale de l'image*

#### *VPFX*

Une différence significative ( $p < 0,001$ ) a été mise en évidence concernant la qualité globale séries VP4, SVP1, SVP2, SVP3 et SVP4 avec respectivement 65,6%, 36,6%, 85%, 91,1% et 100% des séries classées comme correcte ou mieux. Le lecteur junior avait plus mal classé ( $p < 0,05$ ) les séries VPFX, SVP2 et SVP3 par rapport aux autres lecteurs. Le lecteur sénior a mieux classé la série SVP1 par rapport aux autres lecteurs ( $p < 0,001$ ). Notre étude a ainsi mis en évidence une amélioration de la qualité des images à partir de la moitié du signal acquis pour les séries dérivées de VPFX. La qualité d'image est cependant insuffisante pour la série réalisée avec seulement un quart des données.

#### *QClear*

Une différence statistique significative ( $p < 0,001$ ) n'a été mise en évidence qu'entre les séries QC4 et SQC1 avec respectivement 91,1% et 42,2% des séries classées correctes ou mieux. Il n'existait pas de différence statistiquement significative concernant la qualité entre la série QC4 et les séries SQC2, SQC3, SQC4, dont respectivement 93,3%, 93,3% et 94,4% étaient classées correctes ou mieux. Entre les lecteurs, une différence significative ( $p < 0,001$ ) n'a été mise en évidence qu'entre le lecteur sénior et les autres lecteurs pour la série SQC1 avec 93,3% des séries bien classées contre 13,3% pour l'expert et 20% pour le junior.

## *Interprétabilité*

### *VPFX*

La quasi-totalité des séries (99,6%) SVP2, SVP3 et SVP4 ont été classées comme interprétables par tous les lecteurs. 65,6% des séries SVP1 et 83,3% des séries VP4 ont été classées comme interprétables par tous les lecteurs. Les séries VP4 et SVP4 ont été significativement ( $p < 0,001$ ) plus mal classées par le lecteur junior que les autres lecteurs. Ainsi, lors de la comparaison globale entre les séries, les séries traitées par SVP2, SVP3 et SVP4 étaient significativement ( $p = 0,001$ ) mieux classées que la série gold standard (VPFX).

### *QClear*

100% des séries QC4, SQC4, SQC3 et SQC2 ont été comme interprétables par tous les lecteurs contre 64,4% des séries SQC1. Il y avait aussi une différence significative ( $p < 0,001$ ) entre le lecteur sénior et les autres pour la série SQC1. Ainsi, concernant les séries dérivées du QClear, seule la série SQC1 a été significativement moins bien classée que le gold standard ( $p < 0,001$ ) alors qu'aucune différence statistiquement significative n'était mise en évidence entre les séries SQC2, SQC3 et SQC4 et le gold standard (QC4).

## *Détectabilité des lésions*

Concernant la visualisation des lésions, une différence statistiquement significative a été mise en évidence entre les opérateurs ( $p < 0,001$ ) mais cette différence n'était pas significative pour l'analyse entre les séries. Finalement, malgré le fait que certaines séries soient classées comme non interprétables, la détection des lésions a tout de même été possible.

Des exemples sur la qualité des images sont illustrés dans les figures 2 et 3.

**Figure 2. Exemple 1 : 112kg, 1,83MBq/kg, PSA lors de la TEP 20ng/mL. Images MIP 3D sur les premières lignes et coupe axiale sur les 2emes lignes.**

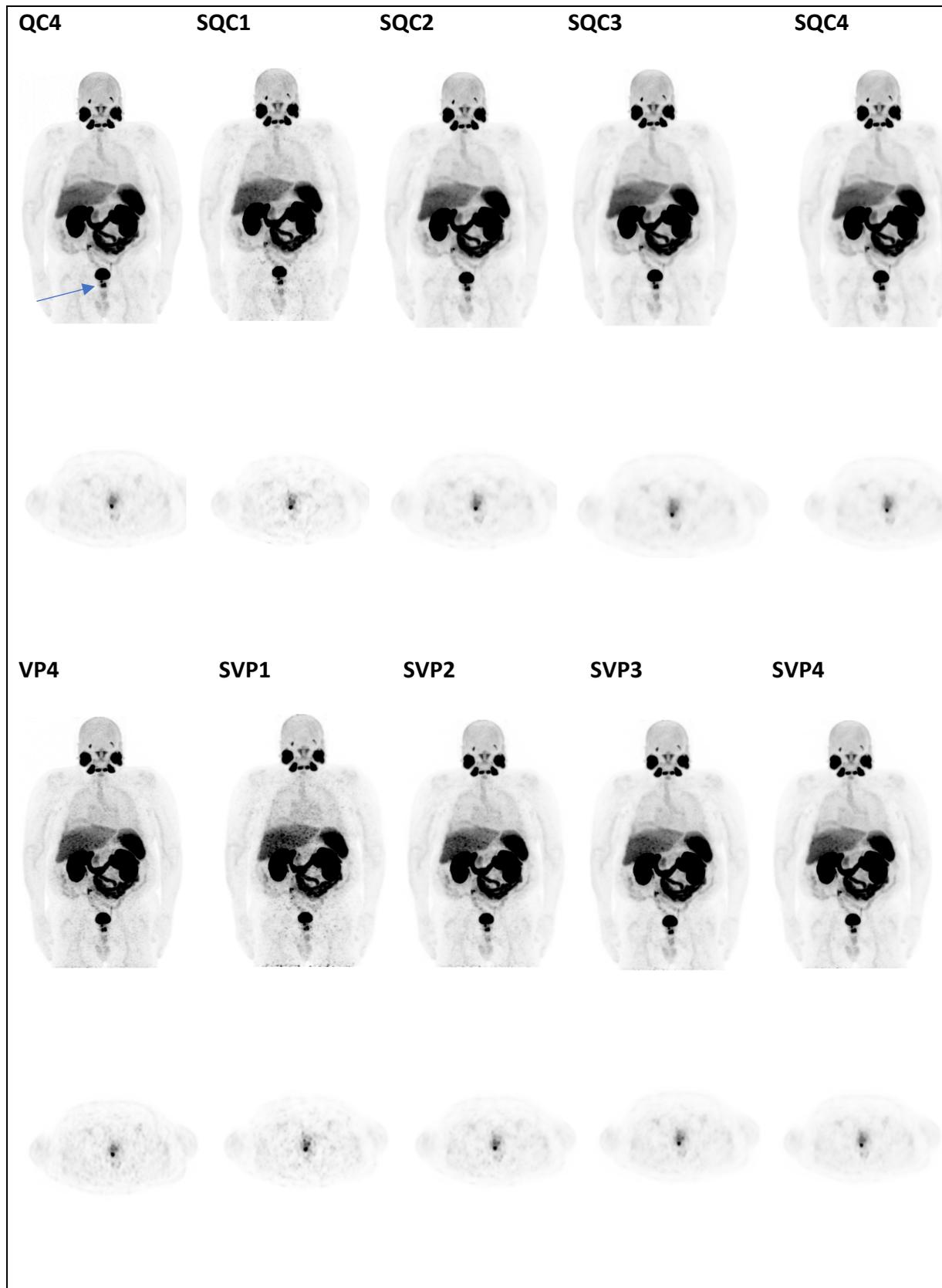
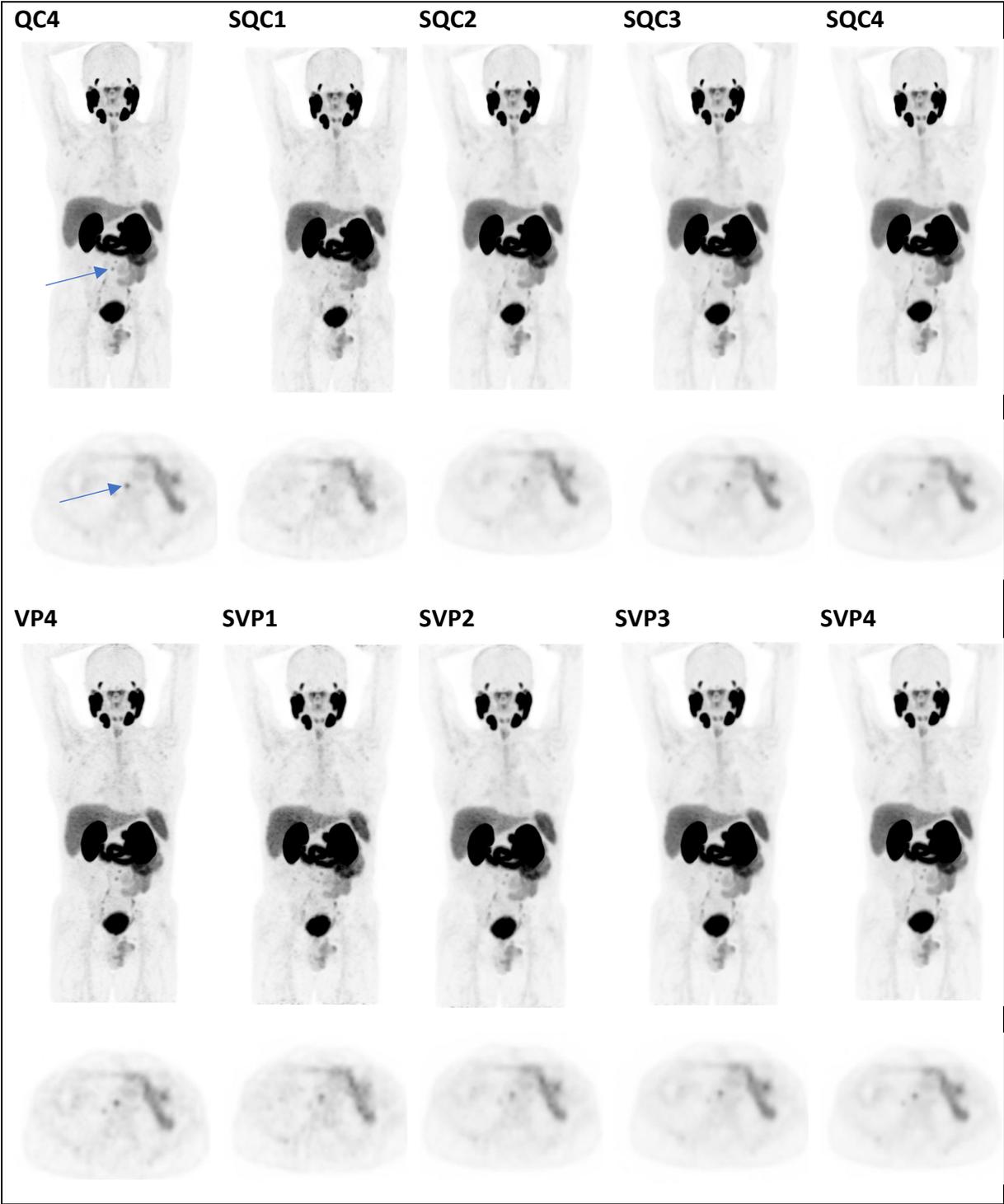


Figure 3. Exemple 2. 63kg, 3,03MBq/kg, PSA lors de la TEP 2ng/mL. Images MIP 3D sur les premières lignes et coupe axiale sur les 2emes lignes.



## Analyse des paramètres quantitatifs

### *Influence sur le SUVmax des lésions*

Nous avons mis en évidence une diminution statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) des valeurs de SUVmax des lésions mesurées pour les séries reconstruites avec SubtlePET®, sauf pour la série SQC1. On remarque que moins les séries utilisent de données acquises, plus les valeurs de SUVmax se rapprochent de la valeur de référence. Les résultats sont exprimés dans le tableau IV. L'algorithme SubtlePET® introduit donc un biais dans les mesures des lésions en diminuant les valeurs.

**Tableau IV. Différences de SUVmax des lésions entre les séries traitées par SubtlePET® et les séries standards.** *Différence = Gold standard – série étudiée ; Biais = (Série étudiée – Gold standard) / Gold standard*

Série TEP	Moyenne de SUVmax lésion	Différence SUVmax lésion	IC 95% de la Différence du SUVmax lésion	p ajusté	Biais
QC4	8,91				
SQC1	8,3	0,49	(-0,27 - 1,31)	0,187	-5%
SQC2	7,52	0,96	(0,45 - 1,58)	<b>0,002</b>	-15%
SQC3	7,61	1,17	(0,74 - 1,72)	<b>&lt; 0,001</b>	-16%
SQC4	7,41	1,41	(0,93 - 1,88)	<b>&lt; 0,001</b>	-18%
VP4	7,7				
SVP1	6,67	0,97	(0,11 - 1,91)	<b>0,036</b>	-14%
SVP2	6,82	0,95	(0,54 - 1,78)	<b>0,006</b>	-16%
SVP3	6,67	1,08	(0,6 - 1,75)	<b>0,006</b>	-18%
SVP4	6,72	1,18	(0,83 - 1,56)	<b>0,001</b>	-17%

## *Influence sur les SUV des bruits de fond (tableaux V et VI)*

### *VPFX*

#### *SUVmean*

Le bruit de fond vasculaire mesuré par le SUVmean a été augmenté de manière statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) à partir des séries n'utilisant que la moitié du signal.

Le bruit de fond hépatique a significativement augmenté ( $p = 0,001$ ) pour toutes les séries traitées par SubtlePET®.

Le bruit de fond glutéal a significativement diminué ( $p < 0,05$ ) pour toutes les séries traitées par SubtlePET® et cette diminution était de 0,04 au maximum. Bien que cette diminution soit très modeste, elle pourrait faciliter la détection des lésions de faible intensité, particulièrement dans cette indication.

#### *SUVmax*

Le bruit de fond vasculaire n'a été modifié significativement ( $p = 0,002$ ) que pour la série SVP4, avec une diminution de 0,11 en moyenne.

Le bruit de fond hépatique a été modifié significativement ( $p < 0,001$ ) que pour les séries SVP1 et SVP4 avec respectivement une augmentation de 0,64 et une diminution de 0,22.

Le bruit de fond glutéal a été diminué significativement ( $p < 0,001$ ) à partir de la moitié des données avec une diminution maximale de 0,19 pour SVP4.

## *QClear*

### *SUVmean*

Pour les mesures du bruit de fond aortique, aucune différence n'était significative ( $p > 0,05$ ) mais la tendance était à la hausse.

Les bruits de fond hépatiques et glutéaux ont été significativement différents ( $p < 0,05$ ) avec une augmentation des valeurs hépatiques de 0,23 en moyenne et une diminution des valeurs glutéales de 0,03 en moyenne.

### *SUVmax*

Le bruit de fond vasculaire mesuré par le SUVmax n'a été modifiés de manière significative ( $p < 0,05$ ) que pour les séries SQC3 et SQC4 par une discrète diminution.

Le bruit de fond hépatique a été significativement ( $p < 0,05$ ) augmenté pour toutes les séries traitées avec une valeur qui augmente quand les données de l'image diminuent.

Le bruit de fond glutéal a été diminué significativement ( $p < 0,001$ ) dès la moitié du signal.

**Tableau V. Moyennes et différences des SUVmean de bruit de fond.** *Différence = Gold standard – série étudiée ; Biais = (Série étudiée – Gold standard) / Gold standard.*

Séries	Moyenne de SUVMean	Différence SUVmean	IC 95% de la Différence de SUVmean	p ajusté	Biais
<b>Aorte</b>					
QC4	1,09				
SQC1	1,12	0,04	(-0,02 - 0,09)	0,238	2,8%
SQC2	1,11	0,02	(0 - 0,05)	0,105	1,8%
SQC3	1,11	0,02	(-0,01 - 0,04)	0,19	1,8%
SQC4	1,09	0,01	(-0,02 - 0,03)	0,527	0%
VP4	1,04				
SVP1	1,11	0,07	(-0,01 - 0,15)	0,115	6,7%
SVP2	1,10	0,06	(0,01 - 0,1)	<b>0,018</b>	5,8%
SVP3	1,10	0,07	(0,03 - 0,1)	<b>0,006</b>	5,8%
SVP4	1,07	0,03	(0 - 0,07)	<b>0,095</b>	2,9%
<b>Foie</b>					
QC4	5,07				
SQC1	5,27	0,22	(0,14 - 0,29)	<b>0,001</b>	3,9%
SQC2	5,25	0,21	(0,15 - 0,27)	<b>0,001</b>	3,6%
SQC3	5,26	0,23	(0,17 - 0,27)	<b>0,001</b>	3,7%
SQC4	5,30	0,26	(0,2 - 0,33)	<b>0,001</b>	4,5%
VP4	5,03				
SVP1	5,25	0,23	(0,15 - 0,31)	<b>&lt;0,001</b>	4,4%
SVP2	5,30	0,23	(0,16 - 0,29)	<b>&lt;0,001</b>	5,3%
SVP3	5,25	0,25	(0,19 - 0,3)	<b>&lt;0,001</b>	4,4%
SVP4	5,27	0,26	(0,21 - 0,32)	<b>&lt;0,001</b>	4,8%
<b>Glutéal droit</b>					
QC4	0,39				
SQC1	0,36	-0,03	(-0,04 - -0,01)	<b>&lt; 0,001</b>	-7,7%
SQC2	0,36	-0,03	(-0,04 - -0,01)	<b>&lt; 0,001</b>	-7,7%
SQC3	0,36	-0,03	(-0,04 - -0,02)	<b>0,001</b>	-7,7%
SQC4	0,35	-0,03	(-0,04 - -0,02)	<b>&lt; 0,001</b>	-10,3%
VP4	0,39				
SVP1	0,37	-0,02	(-0,04 - 0)	<b>0,04</b>	-5,1%
SVP2	0,35	-0,04	(-0,05 - -0,02)	<b>&lt; 0,001</b>	-10,3%
SVP3	0,35	-0,04	(-0,05 - -0,02)	<b>&lt; 0,001</b>	-10,3%
SVP4	0,35	-0,03	(-0,04 - -0,02)	<b>&lt; 0,001</b>	-10,3%

**Tableau VI. Moyennes et différences des SUVmax de bruit de fond.** *Différence = Gold standard – série étudiée ; Biais = (Série étudiée – Gold standard) / Gold standard*

Série	Moyenne de SUVMax	Différence SUVmax	IC 95% de Différence de SUVmax	p ajusté	Biais
<b>Aorte</b>					
QC4	1,27				
SQC1	1,37	0,10	(0,02 - 0,18)	<b>0,019</b>	7,8%
SQC2	1,27	0,00	(-0,03 - 0,03)	0,883	0%
SQC3	1,22	-0,04	(-0,08 - 0)	<b>0,04</b>	-3,4%
SQC4	1,2	-0,07	(-0,1 - 0,04)	<b>&lt; 0,001</b>	-5,5%
VP4	1,34				
SVP1	1,41	0,08	(-0,05 - 0,19)	0,228	5,2%
SVP2	1,33	-0,01	(-0,09 - 0,06)	0,777	-0,7%
SVP3	1,29	-0,05	(-0,11 - 0,01)	0,142	-3,7%
SVP4	1,22	-0,11	(-0,18 - -0,05)	<b>0,002</b>	-8,9%
<b>Foie</b>					
QC4	5,83				
SQC1	6,42	0,51	(0,37 - 0,66)	<b>&lt;0,001</b>	10,1%
SQC2	6,03	0,20	(0,12 - 0,26)	<b>0,001</b>	3,4%
SQC3	5,93	0,10	(0,04 - 0,17)	<b>0,008</b>	1,7%
SQC4	5,89	0,06	(0,01 - 0,12)	<b>0,04</b>	1%
VP4	6,49				
SVP1	7,11	0,64	(0,39 - 0,87)	<b>&lt;0,001</b>	9,5%
SVP2	6,52	0,09	(0,07 - 0,21)	0,267	0,4%
SVP3	6,28	-0,16	(-0,33 - 0)	0,069	-3,2%
SVP4	6,28	-0,22	(-0,3 - -0,13)	<b>&lt;0,001</b>	-3,2%
<b>Glutéal droit</b>					
QC4	0,61				
SQC1	0,65	0,03	(-0,03 - 0,8)	0,332	6,6%
SQC2	0,53	-0,08	(-0,11 - -0,04)	<b>&lt;0,001</b>	-13,1%
SQC3	0,49	-0,12	(-0,16 - 0,09)	<b>&lt;0,001</b>	-19,6%
SQC4	0,48	-0,13	(-0,17 - -0,1)	<b>&lt;0,001</b>	-21,3%
VP4	0,69				
SVP1	0,66	-0,03	(-0,07 - 0,01)	0,228	-4,3%
SVP2	0,55	-0,14	(-0,17 - -0,01)	<b>&lt;0,001</b>	-20,2%
SVP3	0,52	-0,18	(-0,22 - -0,13)	<b>&lt;0,001</b>	-24,6%
SVP4	0,5	-0,19	(-0,22 - -0,16)	<b>&lt;0,001</b>	-27,5%

### *Rapport signal sur bruit (tableau VII)*

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour le rapport signal sur bruit avec la région glutéale droite comme référence. Ce résultat confirme la stabilité de la détectabilité des lésions même si les séries n'étaient pas considérées comme interprétables visuellement.

En prenant pour référence le bruit de fond hépatique une différence statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) a été mise en évidence pour toutes les séries sauf pour la SQC1. Nous avons ainsi montré une diminution très modeste du rapport signal sur bruit (entre -0,28 et -0,14 selon les séries).

Une diminution modeste mais significative ( $p < 0,05$ ) des rapports signal sur bruit a été mise en évidence avec pour référence la région vasculaire pour les séries dès la moitié du signal.

Tableau VII. Comparaison des rapports signal sur bruit (SSB).

Série	Moyenne de signal/bruit	Différence SSB	IC 95% de différence	p ajusté	Biais
<b>Signal/bruit = SUVmax lésion /SUVmean aorte</b>					
QC4	5,28				
SQC1	4,87	-0,52	(-1,22 - 0,3)	0,183	-7,8%
SQC2	4,37	-0,94	(-1,51 - -0,3)	<b>0,009</b>	-17,2%
SQC3	4,37	-1,11	(-1,58 - -0,62)	<b>0,001</b>	-17,2%
SQC4	4,28	-1,16	(-1,64 - -0,74)	<b>&lt;0,001</b>	-18,9%
VP4	5,19				
SVP1	4,21	-1,08	(-2,22 - -0,07)	0,054	-18,9%
SVP2	4,11	-1,29	(-2,09 - -0,58)	<b>0,007</b>	-20,8%
SVP3	4,02	-1,66	(-2,13 - -0,56)	<b>0,006</b>	-22,5%
SVP4	4,17	-1,27	(-2,47 - -0,8)	<b>0,002</b>	-19,6%
<b>Signal/bruit = SUVmax lésion /SUVmean foie</b>					
QC4	1,13				
SQC1	1,04	-0,14	(-0,29 - 0)	0,061	-7,9%
SQC2	0,92	-0,19	(-0,29 - -0,08)	<b>0,002</b>	-18,5%
SQC3	0,92	-0,22	(-0,36 - -0,14)	<b>&lt;0,001</b>	-18,5%
SQC4	0,88	-0,29	(-0,42 - -0,19)	<b>&lt;0,001</b>	-22,1%
VP4	1,07				
SVP1	0,89	-0,25	(-0,52 - -0,05)	<b>0,02</b>	-16,8%
SVP2	0,85	-0,22	(-0,35 - -0,1)	<b>0,007</b>	-20,6%
SVP3	0,84	-0,25	(-0,47 - -0,16)	<b>0,004</b>	-21,5%
SVP4	0,85	-0,28	(-0,44 - 0,2)	<b>0,001</b>	-20,6%
<b>Signal/bruit = SUVmax lésion /SUVmean glutéal</b>					
QC4	14,89				
SQC1	15,36	0,80	(2,06 - 2,94)	0,456	3,2%
SQC2	13,60	-1,01	(-2,74 - 1,12)	0,247	-8,7%
SQC3	13,60	-1,37	(-2,34 - 0,2)	0,42	-8,7%
SQC4	13,29	-2,07	(-3,22 - -0,85)	0,13	-10,7%
VP4	13,96				
SVP1	12,53	-1,81	(-3,58 - 0,92)	0,267	-10,2%
SVP2	12,91	-0,88	(-2,51 - 0,91)	0,214	-7,5%
SVP3	12,63	-1,66	(-2,65 - 0,36)	0,084	-9,5%
SVP4	12,67	-1,76	(-2,47 - -0,8)	0,17	-9,2%

## Analyse en sous-groupes

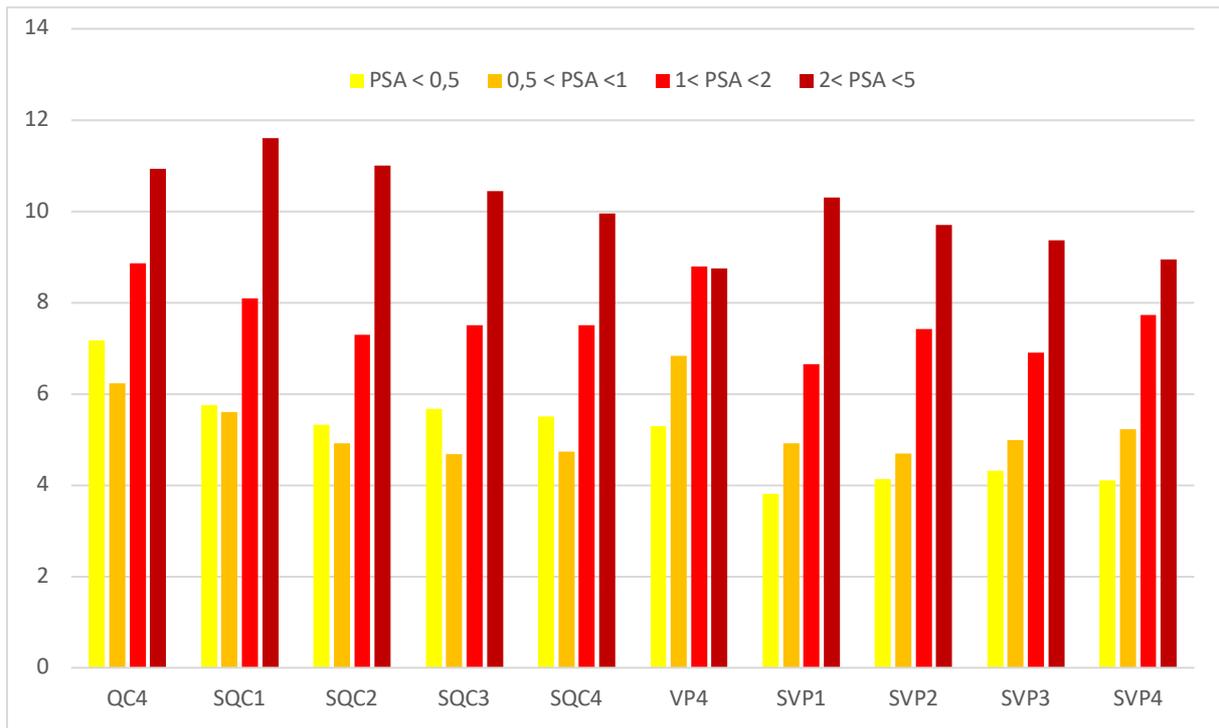
### Sous-groupe en fonction du PSA lors de la TEP

Lors de l'analyse en sous-groupe sur le taux de PSA lors de la TEP, nous avons exclu le patient au diagnostic initial. De fait, il ne restait plus qu'un seul patient dans le sous-groupe avec un taux de PSA supérieur à 5. Dans un souci de significativité, nous n'avons donc pas réalisé d'analyse sur le sous-groupe avec un taux de PSA supérieur à 5. Les résultats sont exprimés dans le tableau VIII et illustrés dans la figure 4. On remarque alors que les valeurs de SUVmax augmentent parallèlement au niveau de PSA sauf pour les patients avec un taux de PSA inférieur à 1. Ce résultat est concordant avec les propriétés du traceur(34).

**Tableau VIII. Moyennes (écart-types) des SUVmax des lésions en fonction du PSA.**

Série	PSA < 0,5	0,5 < PSA <1	1 < PSA <2	2 < PSA <5
QC4	7,17 (6,55)	6,23 (0,25)	8,87 (3,86)	10,94 (8,78)
SQC1	5,76 (5,22)	5,6 (1,62)	8,1 (4,29)	11,61 (9,78)
SQC2	5,33 (4,98)	4,92 (1,44)	7,29 (3,93)	11 (9,32)
SQC3	5,67 (5,15)	4,68 (1,17)	7,51 (3,85)	10,45 (9,11)
SQC4	5,5 (5,1)	4,73 (0,19)	7,51 (3,95)	9,95 (8,94)
VP4	5,3 (3,77)	6,84 (1,83)	8,79 (1,42)	8,75 (8,61)
SVP1	3,82 (2,89)	4,92 (0,19)	6,65 (3,35)	10,3 (8,88)
SVP2	4,14 (4,98)	4,7 (0,12)	7,42 (2,52)	9,7 (8,38)
SVP3	4,32 (3)	4,99 (0,52)	6,91 (2,37)	9,36 (8,11)
SVP4	4,1 (3,09)	5,22 (1,53)	7,73 (2,07)	8,95 (8,06)

**Figure 4. Moyennes des SUVmax des lésions par série en fonction du PSA.**

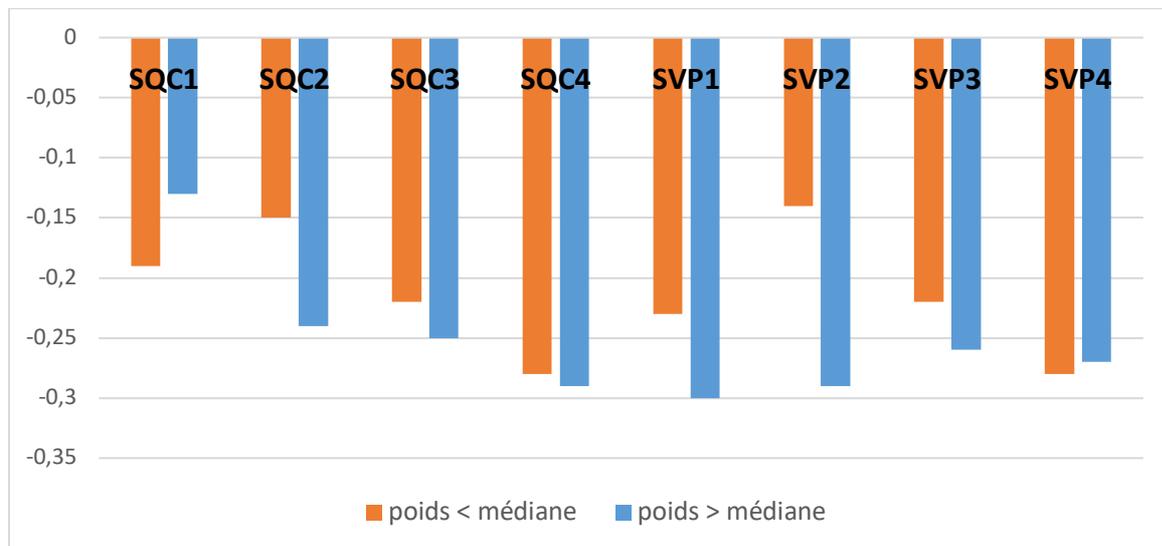


*Sous-groupe en fonction du poids*

Malgré notre petit nombre de patient, nous avons réalisé une analyse en sous-groupe sur le poids. Nous avons exprimé les résultats avec le calcul du rapport signal sur bruit (SUVmax lésion / SUVmean foie). Les résultats sont illustrés dans la figure 5. Ainsi, SubtlePET® a tendance à diminuer les rapports signal sur bruit de manière plus conséquente chez les patients les plus lourds dans les séries dérivées du VPFX.

**Figure 5. Différence des valeurs de signal sur bruit en fonction du poids des patients.**

*SUVmax lésion / SUVmean foie.*



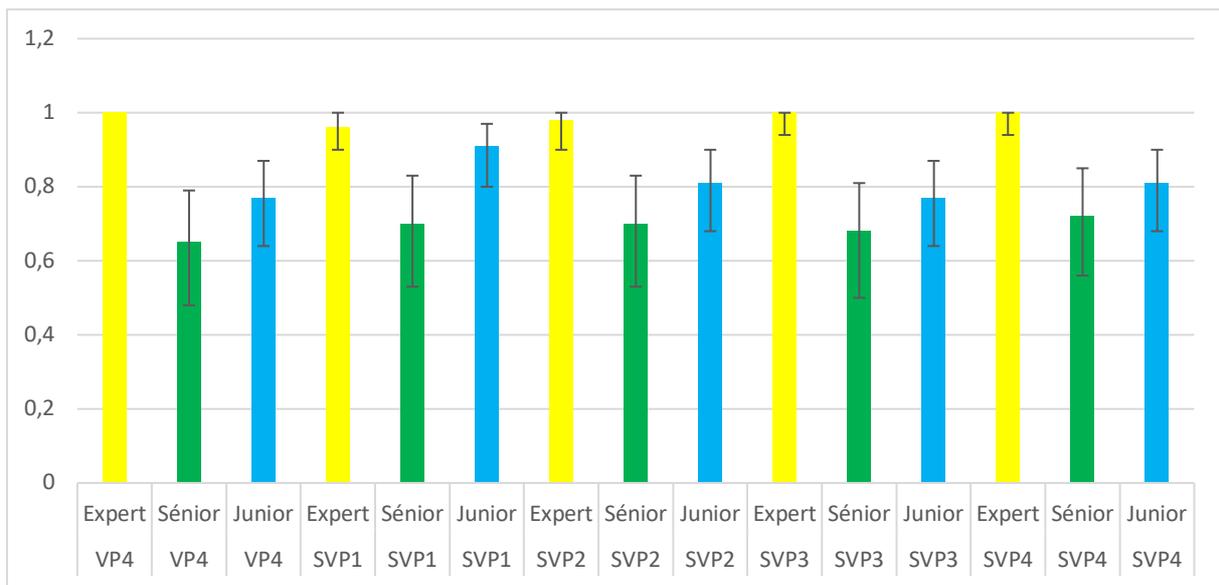
### *Performances diagnostiques*

Nous avons analysé l'impact de l'algorithme sur les performances diagnostiques de chaque lecteur (tableau IX, figures 6 et 7). Ainsi l'étude a montré que SubtlePET® ne modifiait pas de manière significative la précision des opérateurs. Sans que cela soit significatif, la précision des lecteurs juniors et séniors a tendance à être améliorée sur les séries dérivées du VPFX traités par l'algorithme.

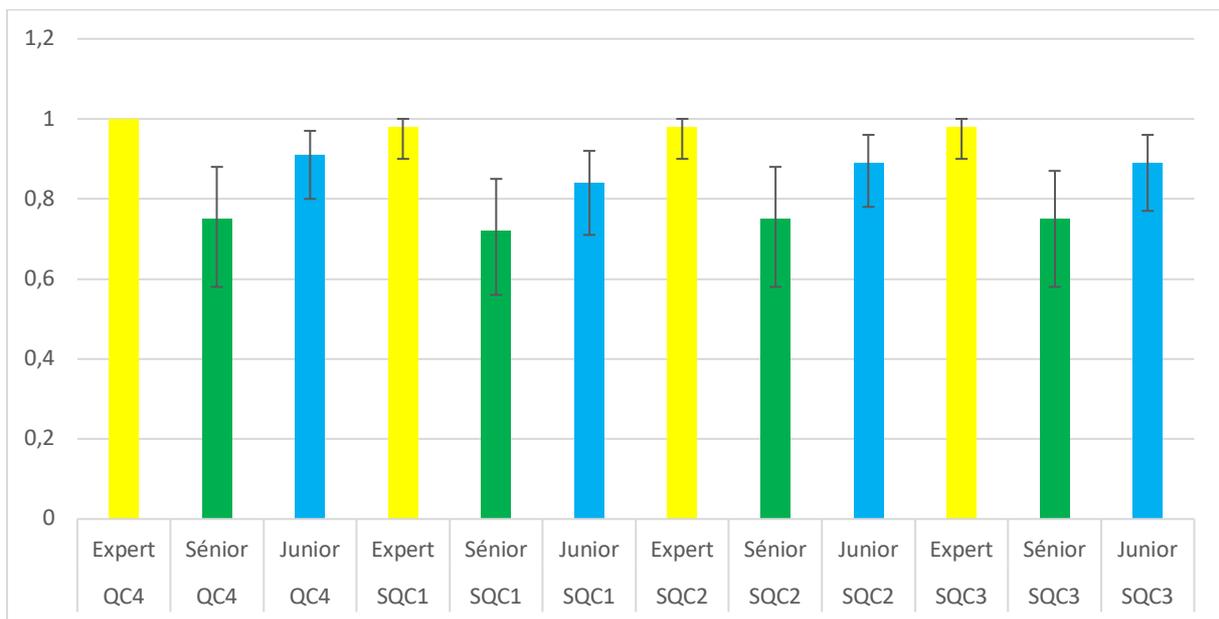
**Tableau IX. Performances diagnostiques.**

Série	Interpréteur	Précision (IC 95%)	P ajusté	Kappa de Cohen	Sensibilité	Spécificité
<b>VP4</b>	Expert	1		1	1	1
	Senior	0,65 (0,48 - 0,79)	0,076	0,28	0,86	0,42
	Junior	0,77 (0,64 - 0,87)	<0,001	0,55	0,97	0,59
<b>SVP1</b>	Expert	0,98 (0,9 - 1)	<0,001	0,96	0,97	1
	Senior	0,70 (0,53 - 0,83)	0,019	0,39	0,86	0,53
	Junior	0,91 (0,8 - 0,97)	<0,001	0,82	0,93	0,88
<b>SVP2</b>	Expert	0,98 (0,9 - 1)	<0,001	0,97	1	0,97
	Senior	0,7 (0,53 - 0,83)	0,019	0,39	0,86	0,53
	Junior	0,81 (0,68 - 0,9)	<0,001	0,62	0,86	0,78
<b>SVP3</b>	Expert	1 (0,94 - 1)	<0,001	1	1	1
	Senior	0,68 (0,5 - 0,81)	0,04	0,34	0,81	0,53
	Junior	0,77 (0,64 - 0,87)	<0,001	0,54	0,83	0,71
<b>SVP4</b>	Expert	1 (0,94 - 1)	<0,001	1	1	1
	Senior	0,72 (0,56 - 0,85)	0,008	0,44	0,86	0,58
	Junior	0,81 (0,68 - 0,9)	<0,001	0,62	0,9	0,72
<b>QC4</b>	Expert	1		1	1	1
	Senior	0,75 (0,58 - 0,87)	0,007	0,48	0,86	0,61
	Junior	0,91 (0,8 - 0,97)	<0,001	0,82	0,93	0,88
<b>SQC1</b>	Expert	0,98 (0,9 - 1)	<0,001	0,96	0,97	1
	Senior	0,72 (0,56 - 0,85)	0,018	0,43	0,86	0,56
	Junior	0,84 (0,71 - 0,92)	<0,001	0,67	0,9	0,77
<b>SQC2</b>	Expert	0,98 (0,9 - 1)	<0,001	0,96	0,97	1
	Senior	0,75 (0,58 - 0,87)	0,007	0,48	0,86	0,61
	Junior	0,89 (0,78 - 0,96)	<0,001	0,78	0,93	0,85
<b>SQC3</b>	Expert	0,98 (0,9 - 1)	<0,001	0,97	0,97	1
	Senior	0,75 (0,58 - 0,87)	0,007	0,48	0,86	0,61
	Junior	0,89 (0,77 - 0,96)	<0,001	0,78	0,93	0,85
<b>SQC4</b>	Expert	0,98 (0,91 - 1)	<0,001	0,97	0,97	1
	Senior	0,75 (0,58 - 0,87)	0,007	0,48	0,86	0,61
	Junior	0,88 (0,75 - 0,95)	<0,001	0,75	0,9	0,85

**Figure 6. Précision (IC95%) pour les séries VPFX.**



**Figure 7. Précision (IC95%) pour les séries QClear.**



## DISCUSSION

La qualité des images dérivées du VPFX a été significativement ( $p < 0,001$ ) améliorée par SubtlePET® dès la moitié des données ( $p < 0,001$ ). Pour les séries QClear, il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les séries utilisant au moins la moitié du signal, en sachant que le QClear optimise déjà les images. Même si certaines séries étaient de qualité insuffisante, la détectabilité des lésions ne différait pas ( $p > 0,05$ ) pour toutes les séries. Concernant l'influence de SubtlePET® sur les mesures de SUV, l'algorithme diminue significativement des valeurs des lésions ( $p < 0,005$ ). Le bruit de fond hépatique mesuré par SUVmean augmente significativement dans les deux types de reconstruction mais cette augmentation n'est pas cliniquement significative. Les résultats sont plus contrastés pour les mesures de SUVmax du bruit de fond avec une augmentation dans les séries dérivées du QClear et une diminution pour la série SVP4. Les performances diagnostiques de chaque lecteur n'étaient pas modifiées par l'algorithme.

### Limites

Notre étude présente cependant un certain nombre de limites. Premièrement, la cohorte portait sur un faible nombre de patients rendant non représentatif les localisations retrouvées en fonction des taux de PSA. Une étude sur une cohorte de 635 patients a retrouvé, pour des faibles taux de PSA, des localisations principalement pelviennes (loge et ganglions) et plus de lésions secondaires (osseuses ou extra-osseuses) pour des taux de PSA plus élevés(35).

Deuxièmement, un des biais de l'étude est que le lecteur junior n'était pas habitué à interpréter les examens des reconstructions VPFX, car la généralisation de l'utilisation du QClear dans le service est survenue avant son arrivée. Cela explique pourquoi les séries VPFX ont été mal classées qualitativement par ce lecteur. Cela a introduit un biais dans l'analyse de la qualité globale et de l'interprétabilité des séries. Aussi, le PSMA-11 n'étant pas aussi spécifique qu'on pourrait le croire(36)(37), une courbe d'apprentissage est nécessaire pour ce traceur. Cependant, les trois lecteurs ayant participé à ce projet avaient l'habitude d'interpréter ces examens en pratique courante.

Troisièmement, pour des raisons pratiques et surtout éthiques nous n'avons pas de confirmation histologique des lésions(38) suspectes de malignité.

Quatrièmement, il s'agit d'une étude rétrospective, pour lesquelles les données étaient disponibles pour être retraitées par SubtlePET®. Concernant la faisabilité en routine, une étude prospective(39) a montré que le temps entre la fin de l'examen et la possibilité de lire les images retraitées était de 10 minutes. Par ailleurs, l'utilisation de ce logiciel dans notre service pendant la période de changement d'une des deux caméras nous a démontré la faisabilité de son utilisation en routine. Des inclusions prospectives pour des projets de recherche ultérieurs pourraient être envisagés.

Cinquièmement, nous avons privilégié une analyse subjective de la qualité des images plutôt qu'une analyse objective fondé sur l'utilisations d'outils informatiques de comparaisons d'images. De nombreuses études(40)(41)(42)(43) ont utilisé des outils tels que le NRMSE (Normalized Root Mean Square Error), PSNR (Peak Signal to Noise Ratio) ou SSIM (Structural Similarity Index) mais ils sont fastidieux à mettre en place et leur intérêt clinique reste limité(44).

Enfin, la diminution des valeurs de SUVmax des lésions rend d'une part impossible la comparaison entre deux examens de surveillance si l'un d'eux n'est pas traité par SubtlePET®. D'autre part, les indications au traitement par <sup>177</sup>Lu-PSMA sont fondées entre autres sur la comparaison de fixation des lésions et du foie, ainsi l'utilisation de ce logiciel ne serait probablement pas judicieuse dans cette indication du fait de l'impact sur les mesures de bruit de fond. Cependant, actuellement la population de notre étude ne correspond pas à la population de patients ciblés par le <sup>177</sup>Lu-PSMA(45). SubtlePET® est un algorithme de débruitage qui s'applique à rendre les images plus lisses et non un algorithme de défloutage qui rendraient plus net les contours des lésions. C'est ce qui pourrait expliquer la diminution des valeurs de SUVmax. Une autre étude serait alors nécessaire afin d'évaluer le biais introduit par cet algorithme sur des lésions présentant des intensités de fixations bien plus élevées.

## Points forts

Notre étude présente un certain nombre de point forts. Elle était monocentrique et réalisée grâce à deux caméras fournies par le même constructeur, et dont les paramètres d'acquisition et de reconstruction étaient similaires, ce qui était bénéfique pour la significativité, la reproductibilité des mesures de SUV(46) et pour la comparaison entre les patients.

Une validation externe de l'utilisation de l'algorithme a pu être établie parce que ce dernier n'a pas été entraîné ni supervisé dans notre centre(47). De plus, l'algorithme SubtlePET® étant un logiciel de traitement des images intervenant après la reconstruction, il est indépendant de la marque ou du modèle des machines et a donc permis une certaine souplesse d'utilisation.

Par ailleurs, les différences mises en évidence sur la qualité des images pour les séries VPFX sont très encourageante. Pour les séries dérivées du QClear, un algorithme déjà optimisé, notre étude suggère une équivalence des images produites en n'utilisant que la moitié des données.

Le rapport signal sur bruit est corrélé à la détectabilité(48)(49). Ainsi, il y a une corrélation dans notre étude entre l'analyse sur la détectabilité qui reste stable malgré une diminution de la qualité de l'image. Le confort de lecture est alors amélioré à partir des séries n'utilisant que la moitié du signal.

Le cancer de la prostate est marqué de plusieurs étapes : le diagnostic initial, l'hormonosensibilité et l'hormonorésistance. Au sein même de la phase d'hormonosensibilité on peut séparer les patients en état de récurrence biochimique de ceux avec une récurrence morphologiquement prouvée. Par ailleurs, un concept relativement récent d'oligométastase(50) émerge, pour les patients ayant un faible nombre de localisations secondaires. Notre étude se situe ici avec l'utilisation du TEP au PSMA, qui grâce à une lecture visuelle fait basculer les patients en récurrence biochimique vers un état d'oligométastase. De plus, l'essai ORIOLE(51) chez des patients présentant moins de trois localisations secondaires du cancer de prostate a montré l'efficacité du traitement local de ces lésions par radiothérapie. Cette étude ainsi que le concept d'oligométastase soulignent l'importance et la nécessité de développer des biomarqueurs diagnostics fiables, en particulier pour les récurrences faiblement étendues. Ceci permet de mieux prendre en charge les patients sur le plan oncologique, en retardant la mise en place de traitement systémique (hormonothérapie), qui diminue la qualité de vie de ces hommes.

## Perspectives

Les perspectives d'utilisation de l'intelligence artificielle en médecine nucléaire sont réjouissantes. Compte tenu de la relation entre activité injectée et temps d'acquisition sur la qualité des images(52), ces résultats suggèrent plusieurs possibilités.

Une diminution des activités permettrait premièrement de limiter l'irradiation des patients. Avec une dose efficace de 0,02mSv par MBq(53), la moyenne d'irradiation des patients de notre cohorte est à 3,5mSv et une réduction de moitié ramènerait la dose à 1,7mSv. Ces doses sont de toute manière faibles et sont négligeables au vu de l'âge des patients et du contexte cancérologique.

De plus, un changement de paradigme s'amorce dans la prise en charge du cancer de la prostate depuis les résultats de l'étude VISION(54), portant sur la radiothérapie interne vectorisée par <sup>177</sup>Lu-PSMA. Cette nouvelle thérapie très prometteuse nécessite avant utilisation un examen d'imagerie au PSMA. Dans ce contexte, les demandes pour les TEP au <sup>68</sup>Ga-PSMA explosent. L'intelligence artificielle est un bon outil pour faire face à cette augmentation des besoins en imagerie. La rareté des générateurs Germanium/Gallium limite fortement la disponibilité du <sup>68</sup>Ga-PSMA et une diminution des doses par patient permettrait de faire profiter de cette technique à une population plus large. Ces générateurs de Gallium permettent actuellement de préparer des doses pour 2-3 patients par jours avant diminution des doses. D'un point de vue technique la synthèse du radiopharmaceutique pour deux fois plus de patient est possible en diminuant les doses mais une étude de coût semble nécessaire pour évaluer la faisabilité de préparation de 5-6 doses par jour.

D'un autre côté, une diminution des temps d'acquisitions permettrait de limiter les artefacts de mouvements et les temps d'occupation des machines en améliorant le confort des patients. Par ailleurs, certaines études(55)(56) montrent que le délai après injection où le

contraste entre les tissus tumoraux et non tumoraux est de trois heures. Ce protocole d'image à trois heures des injections est cependant plus contraignant dans les services de médecine nucléaire où la majorité des autres traceurs nécessitent un délai d'une heure seulement. Une diminution du temps d'acquisition pourrait permettre de faciliter la mise en place d'un tel protocole. Néanmoins, compte tenu de la décroissance radioactive et de la demi-vie de du Gallium de 68 minutes, une preuve de concept reste à établir. Pour le moment, l'acquisition à trois heures de l'injection peut être demandée en complément de celle classique faite à une heure, pour les cas les plus douteux(57).

Enfin, une TEP au PSMA retrouvant des lésions suspectes pour ces patients peut les mener à des séances de radiothérapie. De fait, les volumes délimités par les radiothérapeutes pour l'irradiation sont souvent fondés sur les images de TEP(58)(59). Pour le moment, il n'y a pas de consensus entre le volume de fixation des radiotraceurs et les volumes d'irradiation. Dans ce contexte, d'autres études sont nécessaires pour évaluer l'influence de SubtlePET® sur les volumes de fixation.

## CONCLUSION

Les images reconstruites avec l'algorithme SubtlePET® à partir de la moitié du signal acquis sont équivalentes en termes de qualité et de détectabilité aux images des acquisitions standards réalisés par l'algorithme QClear avec une excellente corrélation entre les observateurs. Pour les séries dérivées du VPFX, la qualité a été supérieure à partir des séries n'utilisant que la moitié du signal. Par ailleurs cet algorithme modifie de manière significative les valeurs de SUVmax des lésions et ne doit donc pas être utilisé lors des bilans de réévaluation si l'examen antérieur a été reconstruit avec un algorithme standard. Enfin, SubtlePET® permet un meilleur confort de lecture et pourrait augmenter la faisabilité des examens au <sup>68</sup>Ga-PSMA, par exemple en diminuant les activités injectées par patient, pour faire profiter de cette technique à un plus grand nombre. Notre étude montre que cet algorithme, déjà validé pour les TEP au FDG et Amyloïde, pourrait être utilisé pour les examens au <sup>68</sup>Ga-PSMA.

Clermont-Ferrand, le 3.5.2022  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 5/05/2022  
Le Président du Jury

A handwritten signature in black ink, written over the text "Le Président du Jury".

## Références

- <sup>1</sup> Ryan D Niederkoher et al., « Reproducibility of FDG PET/CT Image-Based Cancer Staging and Standardized Uptake Values with Simulated Reduction of Injected FDG Dose or Acquisition Time », s. d., 15.
- <sup>2</sup> « IRSN\_fiche\_principes\_radioprotection.pdf », s. d.
- <sup>3</sup> Junichi Tsuchiya et al., « Deep Learning-Based Image Quality Improvement of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography: A Retrospective Observational Study », *EJNMMI Physics* 8, n° 1 (décembre 2021): 31, <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00377-4>.
- <sup>4</sup> Juan Liu et al., « Artificial Intelligence-Based Image Enhancement in PET Imaging: Noise Reduction and Resolution Enhancement », s. d., 30.
- <sup>5</sup> Katia Katsari et al., « Artificial Intelligence for Reduced Dose 18F-FDG PET Examinations: A Real-World Deployment through a Standardized Framework and Business Case Assessment », *EJNMMI Physics* 8, n° 1 (décembre 2021): 25, <https://doi.org/10.1186/s40658-021-00374-7>.
- <sup>6</sup> Akshay S. Chaudhari et al., « Low-Count Whole-Body PET with Deep Learning in a Multicenter and Externally Validated Study », *Npj Digital Medicine* 4, n° 1 (décembre 2021): 127, <https://doi.org/10.1038/s41746-021-00497-2>.
- <sup>7</sup> Olaf Ronneberger, Philipp Fischer, et Thomas Brox, « U-Net: Convolutional Networks for Biomedical Image Segmentation », *ArXiv:1505.04597 [Cs]*, 18 mai 2015, <http://arxiv.org/abs/1505.04597>.
- <sup>8</sup> Chaudhari et al., « Low-Count Whole-Body PET with Deep Learning in a Multicenter and Externally Validated Study ».
- <sup>9</sup> Kevin T. Chen et al., « Ultra-Low-Dose <sup>18</sup>F-Florbetaben Amyloid PET Imaging Using Deep Learning with Multi-Contrast MRI Inputs », *Radiology* 290, n° 3 (mars 2019): 649-56, <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180940>.
- <sup>10</sup> Chaudhari et al., « Low-Count Whole-Body PET with Deep Learning in a Multicenter and Externally Validated Study ».
- <sup>11</sup> « Cancers – Santé publique France », consulté le 9 mars 2022, <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/cancers>.
- <sup>12</sup> Misop Han et al., « BIOCHEMICAL (PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN) RECURRENCE PROBABILITY FOLLOWING RADICAL PROSTATECTOMY FOR CLINICALLY LOCALIZED PROSTATE CANCER », s. d., 7.
- <sup>13</sup> Ali Afshar-Oromieh et al., « Diagnostic Performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Evaluation in 1007 Patients », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44, n° 8 (août 2017): 1258-68, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3711-7>.
- <sup>14</sup> Felipe de Galiza Barbosa et al., « Nonprostatic Diseases on PSMA PET Imaging: A Spectrum of Benign and Malignant Findings », *Cancer Imaging* 20, n° 1 (décembre 2020): 23, <https://doi.org/10.1186/s40644-020-00300-7>.
- <sup>15</sup> de Galiza Barbosa et al.
- <sup>16</sup> Michael S Hofman et al., « Prostate-Specific Membrane Antigen PET-CT in Patients with High-Risk Prostate Cancer before Curative-Intent Surgery or Radiotherapy (ProPSMA): A Prospective, Randomised, Multicentre Study », *The Lancet* 395, n° 10231 (avril 2020): 1208-16, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7).
- <sup>17</sup> Giorgio Gandaglia et al., « Prostate-Specific Membrane Antigen Imaging in Clinical Guidelines: European Association of Urology, National Comprehensive Cancer Network, and Beyond », *European Urology Focus* 7, n° 2 (mars 2021): 245-49, <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.12.014>.
- <sup>18</sup> Wolfgang P. Fendler et al., « Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial », *JAMA Oncology* 5, n° 6 (1 juin 2019): 856, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>.
- <sup>19</sup> Gorrepati Rohith, « VISION Trial: <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 for Progressive Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer », *Indian Journal of Urology* 37, n° 4 (2021): 372, [https://doi.org/10.4103/iju.iju\\_292\\_21](https://doi.org/10.4103/iju.iju_292_21).
- <sup>20</sup> Liu et al., « Artificial Intelligence-Based Image Enhancement in PET Imaging: Noise Reduction and Resolution Enhancement ».
- <sup>21</sup> Yanna-Marina Chevalme et al., « Survey by the French Medicine Agency (ANSM) of the Imaging Protocol, Detection Rate, and Safety of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Case of Negative or Equivocal 18F-Fluorocholine PET/CT: 1084 Examinations », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48, n° 9 (août 2021): 2935-50, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05086-1>.
- <sup>22</sup> Afshar-Oromieh et al., « Diagnostic Performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in Patients with Recurrent Prostate Cancer ».

- 
- <sup>23</sup> Wolfgang P. Fendler et al., « 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI Procedure Guideline for Prostate Cancer Imaging: Version 1.0 », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 44, n° 6 (juin 2017): 1014-24, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z>.
- <sup>24</sup> Eugene J. Teoh et al., « Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System », *Journal of Nuclear Medicine* 56, n° 9 (septembre 2015): 1447-52, <https://doi.org/10.2967/jnumed.115.159301>.
- <sup>25</sup> Matthias Eiber et al., « Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed MiTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT », *Journal of Nuclear Medicine* 59, n° 3 (mars 2018): 469-78, <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.198119>.
- <sup>26</sup> Joshua D. Schaefferkoetter et al., « Quantitative Accuracy and Lesion Detectability of Low-Dose <sup>18</sup>F-FDG PET for Lung Cancer Screening », *Journal of Nuclear Medicine* 58, n° 3 (mars 2017): 399-405, <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.177592>.
- <sup>27</sup> Isabel Rauscher et al., « Can the Injected Dose Be Reduced in <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT While Maintaining High Image Quality for Lesion Detection? », *Journal of Nuclear Medicine* 61, n° 2 (février 2020): 189-93, <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.227207>.
- <sup>28</sup> Chaudhari et al., « Low-Count Whole-Body PET with Deep Learning in a Multicenter and Externally Validated Study ».
- <sup>29</sup> Liu et al., « Artificial Intelligence-Based Image Enhancement in PET Imaging: Noise Reduction and Resolution Enhancement ».
- <sup>30</sup> Ali Afshar-Oromieh et al., « Radiation Dosimetry of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) and Preliminary Evaluation of Optimal Imaging Timing », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 43, n° 9 (août 2016): 1611-20, <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3419-0>.
- <sup>31</sup> A. Afshar-Oromieh et al., « PET Imaging with a [68Ga]Gallium-Labelled PSMA Ligand for the Diagnosis of Prostate Cancer: Biodistribution in Humans and First Evaluation of Tumour Lesions », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 40, n° 4 (avril 2013): 486-95, <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2298-2>.
- <sup>32</sup> Fendler et al., « 68Ga-PSMA PET/CT ».
- <sup>33</sup> Eiber et al., « Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) ».
- <sup>34</sup> de Galiza Barbosa et al., « Nonprostatic Diseases on PSMA PET Imaging ».
- <sup>35</sup> Fendler et al., « Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer ».
- <sup>36</sup> de Galiza Barbosa et al., « Nonprostatic Diseases on PSMA PET Imaging ».
- <sup>37</sup> Eiber et al., « Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) ».
- <sup>38</sup> Thomas A. Hope et al., « Metaanalysis of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology », *Journal of Nuclear Medicine* 60, n° 6 (juin 2019): 786-93, <https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219501>.
- <sup>39</sup> G. Bonardel et al., « Évaluation clinique de SubtlePET®, un algorithme de débruitage développé par intelligence artificielle basée sur l'apprentissage profond », *Médecine Nucléaire* 45, n° 4 (juillet 2021): 193, <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2021.06.042>.
- <sup>40</sup> Amirhossein Sanaat et al., « Deep Learning-Assisted Ultra-Fast/Low-Dose Whole-Body PET/CT Imaging », *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 48, n° 8 (juillet 2021): 2405-15, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05167-1>.
- <sup>41</sup> Hu Chen et al., « Low-Dose CT with a Residual Encoder-Decoder Convolutional Neural Network (RED-CNN) », s. d., 12.
- <sup>42</sup> Karl Spuhler et al., « Full-count PET Recovery from Low-count Image Using a Dilated Convolutional Neural Network », *Medical Physics* 47, n° 10 (octobre 2020): 4928-38, <https://doi.org/10.1002/mp.14402>.
- <sup>43</sup> Long Zhou et al., « Supervised Learning with CycleGAN for Low-Dose FDG PET Image Denoising », *Medical Image Analysis* 65 (octobre 2020): 101770, <https://doi.org/10.1016/j.media.2020.101770>.
- <sup>44</sup> Sanaat et al., « Deep Learning-Assisted Ultra-Fast/Low-Dose Whole-Body PET/CT Imaging ».
- <sup>45</sup> Rohith, « VISION Trial ».
- <sup>46</sup> Irène Buvat, « Outils de quantification pour l'imagerie TEP au FDG », s. d., 45.
- <sup>47</sup> Chaudhari et al., « Low-Count Whole-Body PET with Deep Learning in a Multicenter and Externally Validated Study ».
- <sup>48</sup> Ferdinand Seith et al., « Simulation of Tracer Dose Reduction in <sup>18</sup>F-FDG PET/MRI: Effects on Oncologic Reading, Image Quality, and Artifacts », *Journal of Nuclear Medicine* 58, n° 10 (octobre 2017): 1699-1705, <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.184440>.
- <sup>49</sup> Schaefferkoetter et al., « Quantitative Accuracy and Lesion Detectability of Low-Dose <sup>18</sup>F-FDG PET for Lung Cancer Screening ».

- 
- <sup>50</sup> S Hellman et R R Weichselbaum, « Oligometastases. », s. d., 3.
- <sup>51</sup> Ryan Phillips et al., « Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial », *JAMA Oncology* 6, n° 5 (1 mai 2020): 650, <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.0147>.
- <sup>52</sup> Niederkohr et al., « Reproducibility of FDG PET/CT Image-Based Cancer Staging and Standardized Uptake Values with Simulated Reduction of Injected FDG Dose or Acquisition Time ».
- <sup>53</sup> Fendler et al., « 68Ga-PSMA PET/CT ».
- <sup>54</sup> Kambiz Rahbar, Lisa Bodei, et Michael J. Morris, « Is the Vision of Radioligand Therapy for Prostate Cancer Becoming a Reality? An Overview of the Phase III VISION Trial and Its Importance for the Future of Theranostics », *Journal of Nuclear Medicine* 60, n° 11 (novembre 2019): 1504-6, <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234054>.
- <sup>55</sup> Afshar-Oromieh et al., « PET Imaging with a [68Ga]Gallium-Labelled PSMA Ligand for the Diagnosis of Prostate Cancer ».
- <sup>56</sup> Afshar-Oromieh et al., « Diagnostic Performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in Patients with Recurrent Prostate Cancer ».
- <sup>57</sup> Afshar-Oromieh et al., « PET Imaging with a [68Ga]Gallium-Labelled PSMA Ligand for the Diagnosis of Prostate Cancer ».
- <sup>58</sup> Chevalme et al., « Survey by the French Medicine Agency (ANSM) of the Imaging Protocol, Detection Rate, and Safety of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in Case of Negative or Equivocal 18F-Fluorocholine PET/CT ».
- <sup>59</sup> Eiber et al., « Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE) ».

---

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom                      Signature

---

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Nom, Prénom          Signature

---

## RESUME

**Contexte :** La TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA, difficilement disponible et bruitée, pourrait être améliorée par un algorithme de débruitage fondé sur l'IA, qui n'a pas été évalué pour ce traceur phare du cancer prostatique. L'objectif de notre étude est d'analyser la qualité globale des images retraitées par ce type d'algorithme en comparaison aux reconstructions standards. Les autres objectifs concernent son impact sur les mesures d'intensité des lésions et du bruit de fond ainsi que sur les performances diagnostiques des séries modifiées.

**Matériel et méthode :** 30 patients en récurrence biochimique du cancer de la prostate pris en charge au centre Jean Perrin pour des TEP au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 de juillet à octobre 2020 ont été inclus. Nous avons simulé des images n'utilisant qu'un quart, la moitié, trois quarts ou la totalité des données acquises retraitées par l'algorithme de débruitage SubtlePET®. Trois lecteurs de niveaux d'expérience différents ont lu les examens en aveugle avec pour référence le plus expérimenté en séries standards. L'échelle de Likert sur 5 niveaux a permis de comparer la qualité des séries retraitées et standards (VPFX et QClear). Le critère binaire de détectabilité des lésions a été comparé entre séries. Nous avons aussi comparé les mesures de SUV des lésions, des bruits de fond, ainsi que les performances diagnostiques des séries (sensibilité, spécificité, exactitude).

**Résultats :** Concernant la qualité d'image, les séries dérivées du VPFX étaient classées différemment mais mieux que le standard ( $p < 0,001$ ) dès la moitié des données. Pour les séries QClear, il n'y avait pas de différence pour les séries dès la moitié du signal. Même si certaines séries étaient de qualité insuffisante, la détectabilité des lésions était similaire ( $p > 0,05$ ). Concernant l'influence de SubtlePET® sur les mesures de SUV, l'algorithme diminue significativement des valeurs des lésions ( $p < 0,005$ ) et augmente le bruit de fond hépatique ( $p < 0,005$ ). Les performances diagnostiques de chaque lecteur étaient peu modifiées par l'algorithme.

**Conclusion :** L'algorithme d'IA pourrait donc être utilisé pour les examens au  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA en n'utilisant que la moitié du signal avec une qualité d'image similaires pour les séries QClear et une qualité supérieure pour les séries VPFX. Cependant, cet algorithme modifie de manière significative les mesures quantitatives et ne doit donc pas être utilisé lors des examens comparatifs en cas d'antécédents reconstruits avec algorithme standard.

### Mots Clefs :

- Tomographie par émission de positon au  $^{68}\text{Ga}$  PSMA-11
- Algorithme d'intelligence artificielle
- Récurrence biochimique du cancer de prostate
- Qualité d'image
- Débruitage