



HAL
open science

Planification inverse de la dose en hadronthérapie : prise en compte de la qualité du rayonnement pour une optimisation de la dose biologique

François Smekens

► To cite this version:

François Smekens. Planification inverse de la dose en hadronthérapie : prise en compte de la qualité du rayonnement pour une optimisation de la dose biologique. Autre [cs.OH]. INSA de Lyon, 2011. Français. NNT : 2011ISAL0126 . tel-00716665

HAL Id: tel-00716665

<https://theses.hal.science/tel-00716665>

Submitted on 11 Jul 2012

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.

Institut National des Sciences Appliquées de Lyon

Ecole doctorale EEA

Electronique, Electrotechnique et Automatique

T H È S E

pour obtenir le titre de

Docteur en Sciences

Présentée et soutenue par

François SMEKENS

**Planification inverse de la dose en hadronthérapie :
prise en compte de la qualité du rayonnement pour une
optimisation de la dose biologique**

Thèse dirigée par Jean-Michel LÉTANG

préparée au laboratoire CREATIS-LRMN de l'INSA de Lyon

soutenue le 2 décembre 2011

Jury :

<i>Rapporteurs :</i>	Gérard MONTAROU Rajan FILOMENO COELHO
<i>Examineurs :</i>	Guillaume BESLON Jacques BALOSSO
<i>Directeur de thèse :</i>	Jean Michel LÉTANG
<i>Invités :</i>	Damien BERTRAND Ingrid LEPOT

INSA Direction de la Recherche - Ecoles Doctorales – Quinquennal 2011-2015

SIGLE	ECOLE DOCTORALE	NOM ET COORDONNEES DU RESPONSABLE
CHIMIE	CHIMIE DE LYON http://www.edchimie-lyon.fr Insa : R. GOURDON	M. Jean Marc LANCELIN Université de Lyon – Collège Doctoral Bât ESCPE 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72.43 13 95 directeur@edchimie-lyon.fr
E.E.A.	ELECTRONIQUE, ELECTROTECHNIQUE, AUTOMATIQUE http://edeea.ec-lyon.fr Secrétariat : M.C. HAVGOUDOUKIAN eea@ec-lyon.fr	M. Gérard SCORLETTI Ecole Centrale de Lyon 36 avenue Guy de Collongue 69134 ECULLY Tél : 04.72.18 60 97 Fax : 04 78 43 37 17 Gerard.scorletti@ec-lyon.fr
E2M2	EVOLUTION, ECOSYSTEME, MICROBIOLOGIE, MODELISATION http://e2m2.universite-lyon.fr Insa : H. CHARLES	Mme Gudrun BORNETTE CNRS UMR 5023 LEHNA Université Claude Bernard Lyon 1 Bât Forel 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cédex Tél : 04.72.43.12.94 e2m2@biomserv.univ-lyon1.fr
EDISS	INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE http://ww2.ibcp.fr/ediss Sec : Safia AIT CHALAL Insa : M. LAGARDE	M. Didier REVEL Hôpital Louis Pradel Bâtiment Central 28 Avenue Doyen Lépine 69677 BRON Tél : 04.72.68 49 09 Fax :04 72 35 49 16 Didier.revel@creatis.uni-lyon1.fr
INFOMATHS	INFORMATIQUE ET MATHEMATIQUES http://infomaths.univ-lyon1.fr	M. Johannes KELLENDONK Université Claude Bernard Lyon 1 INFOMATHS Bâtiment Braconnier 43 bd du 11 novembre 1918 69622 VILLEURBANNE Cedex Tél : 04.72. 44.82.94 Fax 04 72 43 16 87 infomaths@univ-lyon1.fr
Matériaux	MATERIAUX DE LYON Secrétariat : M. LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Saint Exupéry Ed.materiaux@insa-lyon.fr	M. Jean-Yves BUFFIERE INSA de Lyon MATEIS Bâtiment Saint Exupéry 7 avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cédex Tél : 04.72.43 83 18 Fax 04 72 43 85 28 Jean-yves.buffiere@insa-lyon.fr
MEGA	MECANIQUE, ENERGETIQUE, GENIE CIVIL, ACOUSTIQUE Secrétariat : M. LABOUNE PM : 71.70 –Fax : 87.12 Bat. Saint Exupéry mega@insa-lyon.fr	M. Philippe BOISSE INSA de Lyon Laboratoire LAMCOS Bâtiment Jacquard 25 bis avenue Jean Capelle 69621 VILLEURBANNE Cedex Tél :04.72.43.71.70 Fax : 04 72 43 72 37 Philippe.boisse@insa-lyon.fr
ScSo	ScSo* M. OBADIA Lionel Sec : Viviane POLSINELLI Insa : J.Y. TOUSSAINT	M. OBADIA Lionel Université Lyon 2 86 rue Pasteur 69365 LYON Cedex 07 Tél : 04.78.69.72.76 Fax : 04.37.28.04.48 Lionel.Obadia@univ-lyon2.fr

*ScSo : Histoire, Géographie, Aménagement, Urbanisme, Archéologie, Science politique, Sociologie, Anthropologie

Table des matières

Avant-propos	1
1 Contexte et objectifs	3
1.1 Introduction	3
1.2 Hadronthérapie	4
1.2.1 Principaux centres	4
1.2.2 Faisceaux d'ions dans le traitement du cancer	4
1.2.3 Irradiation passive et active	6
1.3 État de l'art en planification	7
1.3.1 Notion de planification	7
1.3.2 État de l'art en spot scanning	9
1.3.3 Stratégies d'optimisation avancées en radiothérapie	11
1.4 Algorithme de convergence globale	13
1.4.1 Généralités	13
1.4.2 Recuit simulé	14
1.4.3 Algorithmes génétiques	15
1.4.4 Discussion	16
1.5 Objectifs	17
2 Towards the global optimization of ballistics in proton therapy	19
2.1 Introduction	21
2.1.1 Spot scanning planning techniques	21
2.1.2 IMRT planning techniques	21
2.1.3 Optimization of proton therapy treatments with a genetic algorithm	22
2.2 Dose simulation	22
2.2.1 Beam modeling	23
2.2.2 Energy profiles	24
2.2.3 Dose calculation based on ray casting	24
2.2.4 Tissue inhomogeneities	25
2.3 Optimization algorithm	25
2.3.1 Optimization of the irradiation ballistics: genetic algorithm	25
2.3.2 Fluence optimization: plain gradient with analytical solution	29
2.3.3 Specific optimization improvements	30
2.4 Behavior of the proposed optimization method	31
2.4.1 Case of a C-shaped tumor in a water phantom	31
2.4.2 Case of a brain tumor in a CT scan	35
2.5 Concluding remarks and perspectives	37
3 Variable length genetic algorithm for continuous optimization	39
3.1 Introduction	41
3.2 Optimization scheme	42
3.2.1 Dose calculation	42
3.2.2 Variable length genetic algorithm	42
3.3 Results	45

3.3.1	Global GA dynamic	45
3.3.2	Clinically-realistic optimization	50
3.4	Conclusion	52
4	Robustesse	55
4.1	Introduction	55
4.2	Positionnement par rapport à l'état de l'art	58
4.2.1	Incertitudes en hadronthérapie	58
4.2.2	Méthodes d'optimisation	59
4.2.3	Discussion	59
4.3	Méthode d'optimisation par erreur maximale	60
4.3.1	Prise en compte des incertitudes	60
4.3.2	Fonction objective	61
4.3.3	Optimisation des intensités	62
4.3.4	Dynamique de convergence	63
4.3.5	Échantillonnage des vecteurs de déplacement	65
4.4	Schémas d'irradiation robustes	66
4.4.1	Modèle de tumeur en forme de C	67
4.4.2	Incertitudes de parcours	68
4.4.3	Incertitudes de positionnement	70
4.4.4	Discussion	72
4.5	Optimisation d'un plan de traitement en IMPT : cas clinique	74
4.5.1	Modèle de tumeur cérébrale et conditions d'optimisation	75
4.5.2	Incertitudes de parcours	76
4.5.3	Incertitudes de positionnement	78
4.5.4	Optimisation simultanée des incertitudes de positionnement et de parcours	79
4.6	Conclusion	82
5	Conclusion et perspectives	85
	Bibliographie	91

Avant-propos

L'hadronthérapie est une modalité d'irradiation particulièrement attractive. Le profil de dépôt de dose spécifique des ions dans la matière ainsi qu'une efficacité biologique accrue dans le cas des ions lourds en font des particules parfaitement adaptées pour le traitement du cancer. La balistique d'irradiation des ions permet de mieux épargner les tissus sains et les organes à risques tout en améliorant la conformation de la dose dans la zone cible. Cette modalité, relativement jeune en comparaison des techniques d'irradiation par photons, fait appel à des technologies très avancées et coûteuses. Compte tenu de la qualité de traitement fournie, l'hadronthérapie est amenée dans les années à venir à se développer tant au niveau des dispositifs matériels que des modèles de simulation. Son évolution est déjà visible par le nombre croissant de centres dédiés au traitement par protons ou ions carbonés et par l'émergence de nouvelles techniques d'irradiation tel que le "spot scanning". De nombreux travaux portent actuellement sur la réduction de la taille et du coût des installations nécessaires ainsi que sur l'amélioration des degrés de liberté proposés. Cependant, il n'existe à ce jour aucun outil permettant de quantifier le gain clinique pour le patient associé à ces améliorations.

Le système de planification de traitement est, pour toute technique utilisant les rayonnements ionisants, un élément fondamental faisant le lien entre le dispositif d'irradiation et le traitement lui-même. Il permet d'utiliser au mieux les degrés de liberté de la modalité afin de répondre aux contraintes dosimétriques associées aux organes à risque et d'assurer le contrôle tumoral par un dépôt de dose élevé dans la zone cible. Répondant à des contraintes de temps, la majorité des systèmes de planification recherchent une solution acceptable compte tenu des objectifs du traitement. Dans la majorité des cas, seuls quelques paramètres sont optimisés alors que les autres sont fixés par le dosimétriste. Les algorithmes d'optimisations utilisés dans ce cadre sont choisis pour leur rapidité d'exécution. Pris hors du contexte clinique et muni d'un algorithme d'optimisation adapté, le système de planification pourrait être un environnement tout à fait propice à une recherche de solutions plus théoriques.

Ces dernières années ont vu l'ascension rapide des algorithmes métaheuristiques. Avec le développement des moyens informatiques et de la puissance de calcul des ordinateurs, il est possible maintenant d'utiliser de manière courante ces algorithmes. Leur capacité à résoudre des problèmes d'optimisation difficiles a trouvé bien des applications. On pourra citer notamment la gestion du trafic aérien, l'optimisation de formes dans l'aéronautique et le calcul de trajets optimisés. Plusieurs méthodes d'optimisation de plans de traitement dédiées aux irradiations par photons utilisent elles aussi ce type d'algorithmes avec succès. Généralement utilisées sur un nombre restreint de paramètres, ces méthodes ont pu mettre à jour des résultats dosimétriques systématiquement meilleurs que pour les méthodes usuelles et parfois des solutions de traitement inédites. L'enjeu est de taille puisque la qualité du plan de traitement a une incidence directe sur la qualité de vie du patient.

Ce travail fait un premier pas dans la création d'un outil de simulation générique capable de prendre en compte de manière théorique un grand nombre de paramètres. Basé sur un algorithme génétique, le module de planification inverse proposé a pour principal objectif de fournir une balistique de traitement optimale quel que soit le nombre de degrés de liberté inclus. Ce manuscrit constitue une synthèse des développements réalisés dans ce sens. J'y expose les directions envisagées, les choix retenus ainsi que les principaux résultats mis à jour durant ces trois années. Bien que traitant en grande partie de considérations algorithmiques, le contenu de ces pages a été rédigé de manière à être accessible à tous.

Contexte et objectifs

Sommaire

1.1	Introduction	3
1.2	Hadronthérapie	4
1.2.1	Principaux centres	4
1.2.2	Faisceaux d'ions dans le traitement du cancer	4
1.2.3	Irradiation passive et active	6
1.3	État de l'art en planification	7
1.3.1	Notion de planification	7
1.3.2	État de l'art en spot scanning	9
1.3.3	Stratégies d'optimisation avancées en radiothérapie	11
1.4	Algorithme de convergence globale	13
1.4.1	Généralités	13
1.4.2	Recuit simulé	14
1.4.3	Algorithmes génétiques	15
1.4.4	Discussion	16
1.5	Objectifs	17

1.1 Introduction

L'hadronthérapie, contrairement aux techniques d'irradiation basées sur les rayons X majoritairement utilisés en routine clinique, met en jeu des ions de haute énergie pour irradier la zone cancéreuse. À ce jour, deux branches de l'hadronthérapie se développent parallèlement selon le type de particule incidente : les protons et les autres ions. La technique d'irradiation en hadronthérapie la plus répandue et la plus ancienne est celle utilisant les protons comme particules incidentes, on parle alors de protonthérapie. L'efficacité biologique des protons reste assez proche de celle des photons jusqu'au dernier millimètre de parcours [Scholz 2011]. Pour les ions plus lourds, l'efficacité biologique relative augmente fortement sur les 2 derniers centimètres du parcours dans le patient (jusqu'à 5 pour les ions carbonés). Les propriétés balistiques et biologiques des ions font de l'hadronthérapie un moyen de traitement supérieur aux techniques d'irradiation classique puisqu'elles permettent d'obtenir une meilleure conformation de la dose dans la tumeur tout en minimisant la dose déposée dans les organes à risques et les tissus sains environnants.

En temps que modalité émergente dans le traitement du cancer, les travaux de recherche et de développement autour de l'hadronthérapie se poursuivent de manière soutenue, que ce soit sur les dispositifs matériels liés au traitement (méthode de délivrance de la dose, contrôle en ligne du traitement, etc.), des mesures expérimentales (en physique nucléaire et hadronbiologie) ou sur les développements informatiques (modélisation de l'effet biologique des ions, distribution de dose simulée). Pour toute technique d'irradiation, un système de planification de traitement est un outil central faisant le lien entre tous ces aspects. Son rôle est de trouver une solution

dosimétrique pour le patient qui soit en accord avec les degrés de liberté autorisés par le dispositif d'irradiation. Il doit également prendre en compte le mieux possible les subtilités balistiques et biologiques propres aux particules utilisées.

Ce premier chapitre est divisé de la manière suivante. Dans un premier temps nous introduirons l'hadronthérapie, ses caractéristiques et ses méthodes d'utilisation (section 1.2). Nous présenterons dans un second temps les systèmes de planification de traitement qui s'y rattachent et les mettrons en relief par rapport aux modalités d'irradiation avancées utilisant les rayons X (section 1.3). Les algorithmes d'optimisation les plus prometteurs et leurs propriétés seront ensuite décrits dans leur globalité puis spécifiés dans le cadre de l'hadronthérapie (section 1.4). Pour terminer, nous nous baserons sur cet état des lieux pour fixer nos objectifs de recherche (section 1.5).

1.2 Hadronthérapie

1.2.1 Principaux centres

L'hadronthérapie étant une modalité relativement nouvelle mais également coûteuse à mettre en place, le nombre de centres dédiés à celle-ci reste faible en comparaison des centres classiques de lutte contre le cancer. Les centres de protonthérapie sont à ce jour les plus nombreux. Le Paul Scherrer Institut (PSI, Villigen, Suisse) est l'un des pionniers dans ce domaine. En France, le centre de protonthérapie d'Orsay et le centre Antoine Lacassagne à Nice se concentrent respectivement sur le traitement des tumeurs crâniennes et oculaires. On dénombre également plus de sept centres de protonthérapie aux États-Unis et trois en l'Allemagne parmi lesquels le "Roberts Proton Therapy Center" (Philadelphie, Etats-Unis) et le "Hampton University Proton Therapy Institute" (Hampton, Etats-Unis) ayant traité leur premier patient en 2010. Les centres dédiés à l'hadronthérapie par ions carbonés sont moins répandus puisque cette technique est plus récente et nécessite un plus grand investissement. Le Japon et dans une moindre mesure l'Allemagne sont les pionniers de cette technologie et possèdent chacun deux centres opérationnels, le GSI et le HIT en Allemagne et l'HIMAC et l'HIBMC au Japon. D'autres centres parmi lesquels le CNAO (Italie) devraient ouvrir leurs portes prochainement et d'autres encore sont en projet, les centres ETOILE en France et SPHIH en Chine en sont des exemples.

1.2.2 Faisceaux d'ions dans le traitement du cancer

Propriétés balistiques

La motivation principale du recours à des particules chargées pour une irradiation réside dans leur profil spécifique de dépôt de dose en profondeur. La perte d'énergie par unité de longueur d'une particule chargée dans un milieu est régit par le pouvoir d'arrêt [Sigmund 2004]. Ce mode de perte d'énergie conduit à un profil de dose relativement constant et faible à l'entrée dans le patient puis augmente fortement en fin de trajectoire sur les derniers millimètres : c'est le pic de Bragg. Le parcours par les ions dans la matière est directement liée à l'énergie incidente. Pour les rayons X, à l'opposé, le maximum du dépôt est localisé proche de l'entrée dans le patient dans les tissus sains (équilibre électronique) et est suivi par une décroissance exponentielle de la dose. La figure 1.1, extraite de [Schardt 2010], illustre ces propriétés pour les deux types de particules. Lors d'une irradiation par rayon X, il est donc crucial de multiplier le nombre de directions incidentes afin de diluer la dose déposée dans les tissus sains. Le profil spécifique de dose en profondeur des ions autorise également l'augmentation de la dose dans la zone ciblée

sans pour autant atteindre une dose critique dans les tissus sains, permettant ainsi d'augmenter le contrôle tumoral ou de traiter des tumeurs radiorésistantes.

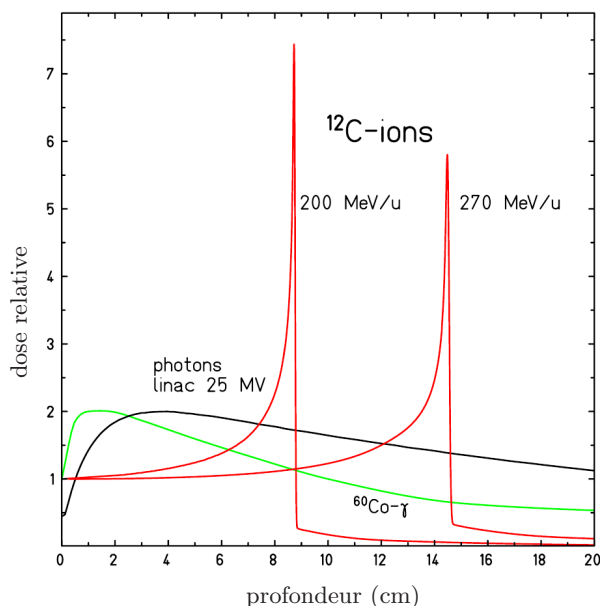


FIGURE 1.1 – Profils de dose en profondeur normalisés à la dose en entrée pour différentes particules (figure extraite de [Schardt 2010]).

Si l'avantage balistique des ions sur les rayons X est évident, il existe également des différences notables entre un faisceau de protons et d'ions carbonés.

- Les ions carbone étant plus lourd, le projectile comme la cible se fragmente et les phénomènes de fragmentation nucléaire qui ont lieu suite aux collisions avec les noyaux du milieu créent des particules secondaires plus lourdes et en plus grand nombre. Ces phénomènes sont à l'origine d'un faible dépôt de dose dépassant le pic de Bragg, la queue de fragmentation.
- Le maximum du pouvoir d'arrêt des ions carbone est beaucoup plus important que celui des protons. Cette différence influe directement sur la forme du pic de Bragg qui est plus piqué conférant ainsi un meilleur contrôle axial du faisceau.
- La diffusion latérale du faisceau sera d'autant plus faible que la masse et l'énergie de la particule sont grandes, procurant une meilleure stabilité de trajectoire aux ions lourds.

Effet biologique relatif

Le calcul de la dose physique n'est pas suffisant pour connaître l'impact d'un faisceau d'ions sur les tissus. La mesure qui importe véritablement est l'efficacité biologique relative ("Relative Biological Effectiveness" ou RBE). Plusieurs études ont montré que la survie cellulaire pour une même dose physique délivrée dépend du type de projectile utilisé. Quantifiant ces différences, le RBE est le rapport des doses physiques en rayons X et par ions nécessaires pour engendrer une survie cellulaire identique (généralement à 10% ou à 1%).

Le RBE dépend entre autres du transfert d'énergie linéique de la particule, lié au pouvoir d'arrêt et proportionnel au carré de la charge de la particule. Elle atteint donc des valeurs très hautes pour les ions lourds. Il a été montré que, dans le cas des protons, le RBE pouvait être

estimé à un facteur 1.1 sur l'ensemble du profil de dose [Paganetti 2002] (il augmente sur le dernier millimètre du parcours). Dans le cas des ions carbone, il est nécessaire de prendre en compte l'efficacité propre à la dose physique délivrée.

Deux modèles biophysiques permettent à ce jour de reproduire le RBE mesuré pour les carbones :

- le modèle développé au Japon à l'HIMAC se basant sur des courbes de survie expérimentale issue d'irradiation par neutrons [Kanai 1999].
- le LEM (Local Effect Model) développé en Allemagne au GSI modélisant la dose physique déposée par un ion à l'échelle micrométrique dans une cellule [Scholz 1996]. Ce modèle s'enrichit au cours des versions (LEM IV actuellement) et reproduit de plus en plus fidèlement les données expérimentales [Scholz 2011].

Il est important de noter que chaque tissu répond différemment à une irradiation et correspond à un RBE particulier. Cette différenciation des tissus constitue un avantage lorsque le RBE est plus important pour la tumeur que pour les tissus sains traversés mais un désavantage dans la situation inverse.

1.2.3 Irradiation passive et active

Afin d'irradier le volume cible avec une dose homogène et conforme à la prescription établie, un faisceau d'ion gaussien doit être adapté en énergie et en forme. Deux techniques distinctes existent pour effectuer cette étape : l'irradiation passive et l'irradiation active.

L'irradiation passive (figure 1.2) consiste à conformer de manière tridimensionnelle le faisceau par une succession d'éléments fixes. Le faisceau est tout d'abord diffusé afin de lui donner une section suffisante pour couvrir le volume cible. Un modulateur va ensuite dégrader l'énergie du faisceau dans le but de créer un pic de Bragg étalé, un plateau de dose homogène dont la taille correspond à l'épaisseur maximale de la zone cible. Afin d'épargner les tissus sains, le faisceau est collimaté et passe ensuite à travers le compensateur dont le but est de prendre en compte la forme distale du volume cible.

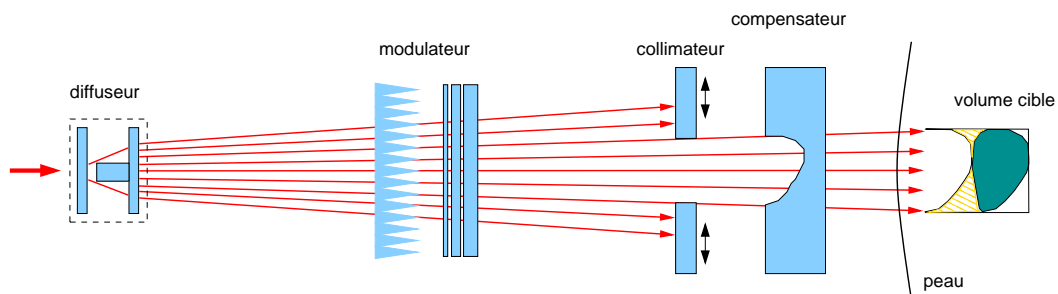


FIGURE 1.2 – Schéma du dispositif d'irradiation passive.

L'irradiation active ou "spot scanning" (figure 1.3) utilise directement le faisceau d'ion pour irradier le volume cible, préalablement segmenté en coupe isoénergétique. L'énergie du faisceau est fixée à l'aide d'un dégradeur pour couvrir chaque coupe successivement. Le faisceau lui-même est guidé par une série d'aimants de courbure rapides. Il a été démontré que cette technique est supérieure à l'irradiation passive sur le plan dosimétrique [Lomax 1999, Jones 2001]. En effet, dans le cas de l'irradiation passive, les tissus sains placés devant le volume cible peuvent être irradiés de manière importante (figure 1.2, zone hachurée). La méthode de "spot scanning"

élimine cet inconvénient par une énergie adaptée aux coupes distales. Le rayonnement secondaire généré par la dégradation du faisceau est également plus importante.

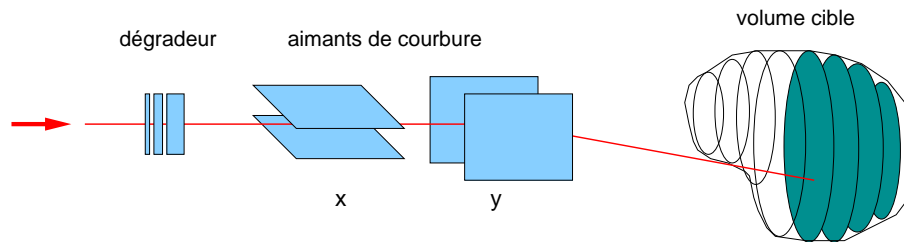


FIGURE 1.3 – Schéma du dispositif d'irradiation active.

L'ensemble du dispositif, passif ou actif, peut être fixe ou mobile. Puisque le système fixe ne possède qu'une incidence naturelle, c'est donc le mouvement de la table de traitement, ayant généralement six degrés de liberté, qui va permettre d'atteindre l'ensemble des points d'entrée contenus dans le plan horizontal. Le système mobile quand à lui consiste à courber la trajectoire du faisceau pour lui donner une incidence dans le plan vertical. Le dispositif de courbure, appelé "gantry", est une structure massive pesant plusieurs centaines de tonnes et pouvant tourner sur elle-même. La combinaison de ce système et du mouvement de la table de traitement permet d'atteindre la plupart des incidences désirées. Le nombre d'incidences pour un même traitement est cependant limité par la lourdeur du dispositif.

1.3 État de l'art en planification

1.3.1 Notion de planification

1.3.1.1 Généralités

La planification de traitement, définie au sens large, regroupe l'ensemble des étapes comprises entre l'identification de la maladie et la délivrance du traitement utilisant des rayonnements ionisants. Les étapes principales sont :

1. l'acquisition des données patients par une tomodensitométrie 3D (CT-scan) accompagnée si nécessaire d'une ou plusieurs autres modalités (PET, IRM, etc.).
2. l'identification des zones à traiter et des organes à risques (OAR) et le choix des consignes de dose à respecter.
3. la planification de la dose visant à fournir une dose homogène et conforme à la prescription dans la zone cible et de limiter la dose dans les OARs.
4. la simulation du traitement servant à confirmer le plan de traitement précédemment établi et également à définir le positionnement réel du patient.
5. la mise en place d'un système de contention adapté.
6. le traitement proprement dit.

1.3.1.2 Planification de la dose

Même si la planification de la dose (1.3.1.1) ne représente qu'une partie de la planification du traitement, elle est souvent assimilée au système de planification de traitement ("Treatment Planning System" ou TPS). Il s'agit de l'une des étapes-clés : elle va permettre de choisir les

paramètres de l'irradiation (directions incidentes, intensités, formes des champs, etc.) en utilisant le mieux possible les capacités de la modalité considérée. La planification peut être dite "directe" comme pour beaucoup de cas utilisant la radiothérapie classique et dont le protocole médical est clairement établi. Le choix des paramètres dosimétriques est relativement simple et ne nécessite généralement pas de ressources informatiques complexes. À l'opposé, la planification dite "inverse" vise à optimiser de manière itérative un ou plusieurs paramètres. Ce type de méthode est nécessaire pour toutes les modalités d'irradiation complexes, notamment la radiothérapie conformationnelle, la radiothérapie par modulation d'intensité par photons (IMRT), l'irradiation stéréotaxique (cyberknife) et l'hadronthérapie.

Trois éléments essentiels s'imbriquent pour fournir une solution dosimétrique : la modélisation de la distribution de dose de la solution, une méthode d'évaluation ou fonction objective, et une méthode d'optimisation se chargeant de modifier les paramètres dosimétriques en fonction de cette évaluation. Un TPS est destiné à être utilisé en routine clinique, par conséquent il doit être à la fois juste et rapide. Le critère de justesse s'impose puisque le plan de traitement simulé doit impérativement refléter le plan de traitement délivré. Le critère de rapidité, quand à lui, répond à un besoin de réactivité dans la création du plan de traitement. Il est fréquent que les prescriptions de dose ou les incidences des champs requièrent un ajustement fin, nécessitant ainsi plusieurs utilisations du TPS. De même, un plan optimal lors du premier jour de traitement peut ne plus convenir suite à une modification de l'état du patient.

Moteur de calcul de dose

Le moteur de calcul de dose a le plus d'influence sur la justesse et la rapidité du TPS. De manière générale, plus le calcul de dose est complexe, plus il est juste et plus il consomme en temps de simulation. À un extrême, on peut trouver le modèle de propagation basé sur le lancer de rayon en géométrie voxélisée [Siddon 1985, Jacobs 1998, Zhao 2003]. Cette méthode permet de calculer de manière géométrique la distance parcourue dans chacun des voxels situés entre un point source et un point cible donnés. Dans le cadre de l'hadronthérapie, un modèle analytique du pic de Bragg pour les protons existe [Bortfeld 1997] mais on retrouve plus fréquemment, associé au lancer de rayon, des profils de dose simulés ou mesurés. La technique de lancer de rayon combinée à ces types de données dosimétriques permet un calcul très rapide (de quelques secondes à quelques minutes) mais peu robuste face aux inhomogénéités de matériaux [Schaffner 1999].

La technique du pencil beam [Hong 1996, Schaffner 1999, Soukup 2005] est un modèle de simulation intermédiaire qui consiste à segmenter un faisceau en petites parties ou kernels. Chaque kernel, constitué d'une distribution tridimensionnelle de dose, est propagé dans le milieu et modifié pour prendre en compte les inhomogénéités de matériaux, la distribution de dose finale correspondant à la somme des distributions élémentaires. Cette méthode est fréquemment utilisée car elle présente un temps de calcul (de quelques minutes à quelques heures) et une justesse ajustables en fonction du nombre de kernels utilisés.

La référence en terme de précision de dose est représentée par les méthodes Monte Carlo (MC) [Fasso 2000, Los Alamos National Laboratory 2002, Agostinelli 2003]. Ces méthodes simulent de manière complète le transport, la perte d'énergie et les interactions des particules. Les événements subis par une particule sont générés de manière aléatoire en accord avec la physique des processus concernés. Le temps de simulation est cependant très long (plusieurs heures à quelques jours) et dépend du nombre de particules nécessaires pour atteindre la convergence statistique.

Stratégies d'optimisation

L'algorithme d'optimisation est un processus itératif visant à améliorer les paramètres dosimétriques. Au même titre que le choix du moteur de calcul de dose, le choix des paramètres optimisés aura une grande influence sur le temps de calcul. L'ajustement de certains paramètres tel que l'intensité des champs ou leur collimation ne nécessite que le calcul de la distribution de dose élémentaire pour chaque champ ou faisceau. Il suffit alors, pour une itération donnée, de mettre à l'échelle et de cumuler les distributions élémentaires pour construire la carte de dose. L'optimisation de ce type de paramètre permet l'utilisation d'un moteur de calcul de dose élaboré. À l'opposé, l'optimisation des paramètres tels que la direction incidente ou la position des champs nécessitera un calcul répété de la distribution de dose. Celle-ci peut, en effet, subir des changements très importants en fonction des structures traversées par les champs d'irradiation. Dans cette situation, le nombre de calculs de dose effectués lors d'une planification dépend du nombre d'itération. On privilégiera alors la rapidité du calcul de dose plutôt que sa précision.

Le choix de l'algorithme, quand à lui, influe sur la qualité de la solution fournie. On peut séparer les algorithmes d'optimisation en deux grandes catégories. Les algorithmes dit déterministes sont des méthodes largement utilisées convergeant vers une solution en un nombre relativement limité d'itération, mais restant facilement bloqués dans les optimums locaux. Il existe une large variété d'algorithme de ce type mais les plus fréquemment utilisés sont la descente de gradient, le gradient conjugué ou la méthode de quasi-Newton. À l'opposé, les algorithmes dits probabilistes possèdent des fonctionnements généralement plus complexes permettant d'éviter ce type d'impasses. Les deux algorithmes de ce type les plus répandus sont le recuit simulé et les algorithmes génétiques. La section 1.4 fournit une description générale des principes de base de ces algorithmes.

1.3.2 État de l'art en spot scanning

1.3.2.1 TPS de référence

La technique de spot scanning étant relativement neuve, de nombreuses recherches sont régulièrement menées afin d'améliorer la qualité des plans de traitement. Elle consiste, pour une direction incidente donnée, à segmenter le volume cible en coupes isoénergétiques elles-mêmes pavées de manière régulière. Chaque point ainsi fixé correspondra à la position d'un pic de Bragg généré par un faisceau d'ion gaussien, l'ensemble formant un champ d'irradiation. La façon d'ajuster les intensités des faisceaux a une importance particulière. La méthode la plus répandue et la plus simple est l'ajustement indépendant de chacun des champs ("single field uniform dose" ou SFUD). De nombreux travaux sont également menés sur la modulation d'intensité ("intensity modulated particle therapy" ou IMPT) consistant à optimiser tous les champs simultanément. La méthode de "distal edge tracking" (DET) consistant à utiliser uniquement les faisceaux du plan distal de chaque champ a également montré son efficacité. Une comparaison entre ces méthodes a montré que l'IMPT permet d'obtenir une meilleure conformation de la dose dans la zone cible et de mieux épargner les tissus sains [Lomax 1999]. Quelle que soit la méthode utilisée, les paramètres à ajuster sont les incidences des champs, la largeur des faisceaux (fixe lors d'un traitement), et l'intensité particulière de chaque faisceau. Plusieurs systèmes de planification de traitement adaptés à l'hadronthérapie existent :

1. Le système de planification TRiP98 (TReatment plannIng for Particules) développé au GSI en Allemagne [Jäkel 2001] est à ce jour le plus abouti. Utilisant un modèle de calcul de dose basé sur le lancer de rayon associé à des profils de dose précalculés et incluant la dose

- biologique [Krämer 2000b], il propose une optimisation des intensités des faisceaux utilisant la méthode SFUD. Les intensités sont calculées de manière automatique en partant du plan distal jusqu'au plan proximal pour être, si nécessaire, ajustées finement par une méthode de gradient conjugué [Krämer 2000b].
2. Entré plus récemment dans le domaine de l'hadronthérapie, le système de planification KonRad de Siemens se distingue par une optimisation des intensités basée directement sur l'effet biologique relatif plutôt que la dose [Wilkins 2006]. De plus, cette optimisation peut porter sur un ou plusieurs champs simultanément permettant ainsi la mise en place de plan en SFUD ou IMPT. Comme pour TRiP98, le modèle de calcul de dose est basé sur un code de transport rapide et un algorithme déterministe (méthode de quasi-Newton dans ce cas).
 3. Les deux méthodes précédentes utilisent des modèles de simulation de dose biologique numériques. Ceux-ci sont rapides mais nécessitent des approximations pouvant mener à un manque de justesse (voir section 1.3.1.2). Le système de planification ANCOD++ développé à Turin en Italie propose un modèle de simulation similaire aux deux précédents mais dont les courbes de dépôt de dose sont construites à partir de simulation MC GEANT4 [Bourhaleb 2008]. Une simulation MC complète est également utilisée pour valider la carte de dose finale. Ici encore, seules les intensités des faisceaux sont ajustées par une méthode déterministe (un système d'équations linéaires à résoudre) pour produire des plans en SFUD.

Ces trois TPS sont initialement prévus pour des ions carbone mais peuvent être aisément adaptés pour prendre en compte des faisceaux de protons. Le système de planification utilisé au centre de protonthérapie PSI (Paul Scherrer Institute) en Suisse est, quand à lui, exclusivement dédié aux protons [Lomax 2004]. Il se distingue des autres TPS par un modèle de calcul de dose basé sur un "pencil beam" amélioré [Schaffner 1999], conférant un temps de calcul rapide et une justesse accrue.

Dans la plupart des systèmes de planification de traitement, l'optimisation concerne exclusivement l'intensité des faisceaux et est réalisée par l'intermédiaire d'algorithmes rapides. Les directions incidentes des champs ainsi que la largeur des faisceaux sont fixées par l'utilisateur et considérées comme des constantes du plan de traitement.

1.3.2.2 Robustesse du traitement

Quelle que soit la modalité d'irradiation, le plan de traitement élaboré à l'aide du TPS sera toujours soumis aux incertitudes inhérentes à l'application du traitement lui-même. Dans le cas des irradiations par photons, la robustesse du plan vis-à-vis de ces incertitudes est prise en compte par l'intégration de marges de sécurité englobant la zone à traiter, le CTV (clinical target volume) représentant la zone tumorale réelle et le PTV (planning target volume) la zone étendue à irradier de manière homogène. Le profil de dépôt de dose particulier des ions décrit dans la section 1.2.2 est l'atout majeur de l'hadronthérapie. Cependant, la présence du pic de Bragg en fin de trajectoire nécessite un contrôle balistique parfait, particulièrement lorsque son point cible est situé sur le bord de la zone ciblée ou proche d'un OAR.

Plusieurs études ont démontré que la qualité du traitement est particulièrement sensible aux erreurs de positionnement ou aux variations anatomiques du patient (pouvant atteindre plusieurs millimètres) [Lomax 2008b, Meyer 2010]. Les données CT utilisées lors de l'optimisation du plan de traitement entrent également en jeu. Qu'il s'agisse d'acquisition plus ou moins bruitées ou d'une imprécision d'étalonnage, elles peuvent entraîner des erreurs sur le calcul du parcours des ions dans le patient [Lomax 2008a, Chvetsov 2010]. Il a été montré qu'une incertitude comprise entre 1,1% et 1,8% sur les données CT entraîne une incertitude sur la profondeur de pénétration

du faisceau allant de 1 à 3 mm [Schaffner 1998, Rietzel 2007]. Une troisième source d'erreur est le moteur de calcul de dose lui-même. Une étude montre que même un algorithme de "pencil beam" sophistiqué produit des erreurs en présence d'hétérogénéités dans le volume irradié [Soukup 2007]. À ce jour, des outils d'indication sont mis en place afin de signaler au dosimétriste les régions présentant des risques d'erreurs importantes (hétérogénéités, proximité d'organes à risque, etc.) mais ne remplacent pas une véritable optimisation de la robustesse. Les marges constituant le PTV ne sont pas non plus une solution puisqu'elles ne peuvent prendre en compte que les erreurs de positionnement.

Bien que l'IMPT soit supérieure à la méthode SFUD, c'est une technique moins robuste par essence. En IMPT, des distributions de dose non uniformes, avec généralement de forts gradients de dose, sont délivrés à partir de plusieurs directions, et la distribution de dose est obtenue par la superposition des contributions de chaque champ. Par conséquent, l'IMPT est potentiellement plus sensible aux incertitudes [Lomax 1999, Albertini 2008]. Le développement de nouvelles méthodes de planification prenant en compte la robustesse en IMPT est actuellement l'objet de nombreux travaux [Unkelbach 2007, Unkelbach 2009, Pflugfelder 2008, Inaniwa 2011b, Inaniwa 2011a].

1.3.3 Stratégies d'optimisation avancées en radiothérapie

Contrairement à l'hadronthérapie, les techniques d'irradiation par photons sont maintenant bien connues et proches de leur potentiel maximum. De nombreuses recherches atypiques ont été menées à bien sur les méthodes d'optimisation, notamment concernant les fonctions objectives et les algorithmes d'optimisation, et constituent une grande source d'information.

1.3.3.1 Radiothérapie conformationnelle et IMRT

Utilisant des faisceaux larges de photons de hautes énergies, la radiothérapie conformationnelle et l'IMRT sont à ce jour des techniques d'irradiation avancées et fortement présentes en routine clinique. La radiothérapie conformationnelle consiste à donner au champ d'irradiation la forme exacte du PTV projetée dans l'axe du champ grâce à un collimateur multi-lames. L'utilisation de plusieurs champs combinée à leurs formes respectives permet de réduire considérablement la dose dans les tissus sains. Une variante de cette technique, l'arc-thérapie, utilise la rotation continue du champ combinée à un mouvement dynamique du collimateur. L'IMRT est l'amélioration directe de la radiothérapie conformationnelle. En plus de la modulation spatiale, cette technique propose également une modulation de l'intensité du champ. Cette modulation est réalisée grâce au collimateur multi-lames qui permet le ciblage de zone plus précise. La construction de distributions de dose complexes pour un même champ peut être obtenue par la superposition de plusieurs configurations du collimateur (segments). Pour chacune de ces techniques, le TPS a pour objectif de déterminer l'intensité, la forme et la direction incidente de chacun des champs.

Fonctions objectives

La fonction objective la plus classique (quelle que soit la modalité) consiste en une simple différence quadratique de la dose calculée et de la prescription dans chacun des voxels considérés. L'utilisation de fonctions objectives plus élaborées permet cependant de rendre l'optimisation plus efficace. Dans le cadre de la radiothérapie conformationnelle et de l'IMRT, de nombreux travaux portent sur des fonctions objectives basées sur les histogrammes dose-volumes (DVH) [Cotrutz 2002, Hristov 2002, Michalsky 2004, Yang 2004]. En effet, l'évaluation des DVH dans le TPS semble logique puisque ce sont des outils classiques pour évaluer deux plans de

traitement. À chaque fois, les résultats ont montré que l'utilisation directe de ce savoir clinique dans l'optimisation permet d'obtenir de meilleures solutions pour le même algorithme.

La fonction objective inclut systématiquement l'évaluation du PTV et des OARs. En fonction du poids accordé à chaque région le résultat optimisé sera différent formant autant de solutions potentielles. On représente souvent celles-ci sous forme de surface représentant les différents compromis entre deux objectifs. Lorsque les solutions représentées sont optimales, on parle de surfaces de Pareto. Plusieurs méthodes en IMRT visent à approximer ces surfaces à l'aide d'algorithmes rapides afin de pouvoir choisir (a posteriori ou avec un outil de sélection) le meilleur plan [Cotrutz 2001, Lahanas 2003, Scheibmann 2004].

Algorithmes d'optimisation

Comme énoncé dans la section 1.3.1.2, les méthodes d'optimisation utilisées sont majoritairement déterministes. Des travaux récents se sont portés vers l'application d'algorithmes probabilistes 1.4 afin d'optimiser un ou plusieurs paramètres. Les plans de traitement obtenus approchent alors d'un optimum global vis-à-vis des paramètres considérés. Plusieurs études d'applicabilité utilisant généralement des versions simples de ces algorithmes sont disponibles dans la littérature :

- Langer et al. [Langer 1996] présentent l'application d'un algorithme génétique, pouvant s'appliquer à la radiothérapie conformationnelle, pour optimiser les intensités de champs fixes. Les plans de traitement finaux sont comparés avec ceux fournis par un algorithme de recuit simulé, montrant que l'algorithme génétique fourni de meilleurs résultats en terme de couverture du PTV.
- Earl et al. [Earl 2003] proposent d'utiliser un algorithme de recuit simulé pour optimiser les intensités des faisceaux et leurs formes dans le cadre d'une irradiation par arc-thérapie.
- Développée par Cotrutz et al. [Cotrutz 2003] dans le cadre de l'IMRT, l'optimisation de ces deux paramètres a également été testée avec un algorithme génétique. Les résultats ont montré que cette approche multi-variables permet de réduire significativement le nombre de segments nécessaires pour chaque champ en comparaison d'une optimisation déterministe.
- Combinant le recuit simulé et les algorithmes génétiques, la méthode présentée par Li et al. [Li 2004, Lei 2008] optimise les directions incidentes des champs en IMRT. Ce paramètre est particulièrement important puisqu'il joue directement sur la dose déposée dans les OARs.

Les paramètres non concernés par l'optimisation probabiliste sont fixés manuellement ou par une méthode déterministe. Les modèles de calcul de dose se basent généralement sur des méthodes de pencil beam.

De manière générale, ces méthodes d'optimisation fournissent des résultats de qualité supérieure. Elles sont cependant moins fréquemment utilisées que les méthodes déterministes. En effet, ces algorithmes nécessitent souvent un temps d'optimisation plus long qui limite leur utilisation en routine clinique. Le problème se pose particulièrement pour l'optimisation des directions incidentes des champs nécessitant une simulation de dose à chaque itération. L'avantage principal de ce type d'approches réside principalement dans leur capacité d'exploration des paramètres et la possibilité de trouver des solutions inédites (simplification d'un plan de traitement, combinaison de paramètres atypiques, etc.).

1.3.3.2 Irradiation stéréotaxique : gamma knife et cyberknife

Le cyberknife[®] est constitué d'un bras robotisé sur lequel est monté un accélérateur permettant de délivrer un mini-faisceau de photons de 6 MeV. Le gamma knife est son prédécesseur et utilise une source de cobalt 60. Le bras possède six degrés de liberté offrant ainsi une grande flexibilité dans les directions d'irradiation. Cette technique offre une précision de l'ordre du millimètre (environ 0.5 mm d'incertitude) et la place donc en premier plan lorsque le volume tumoral est très ciblé et difficilement accessible. Une irradiation par cyberknife se compose de centaines de mini-faisceaux n'ayant pas forcément le même isocentre, permettant d'irradier de manière plus efficace les tumeurs de forme atypique. Il permet également de réduire considérablement la dose déposée dans les OARs et les tissus sains par la multiplication du nombre d'incidences.

La méthode d'optimisation la plus simple [Schweikard 1998] consiste à fixer les isocentres des faisceaux et leurs incidences de manière géométrique. L'ensemble du PTV est couvert de manière homogène en nombre de faisceaux tout en évitant le passage dans un OAR. Les intensités sont ensuite calculées grâce à une méthode déterministe. Une autre approche classique proposée par Shepard et al. [Shepard 2000] consiste à optimiser l'ensemble des paramètres décrivant un faisceau (taille, isocentre, incidence et intensité) par une méthode déterministe.

Dans le but de trouver de meilleur plan de traitement, certaines méthodes probabilistes ont également été testées. On peut citer, par exemple, le système de planification CARABEA-MER [Tombropoulos 1999] qui réinitialise les directions incidentes par tirage aléatoire pur quand les contraintes de dose ne sont pas respectées. Une méthode hybride combinant le recuit simulé et la méthode déterministe de Shepard a également été développée [Ove 2003]. Cette méthode permet d'approcher l'optimum global pour l'ensemble des paramètres et est plus rapide qu'un recuit simulé classique. Une revue générale des techniques les plus récentes associées au cyberknife a récemment été présentée par Kilby et al. [Kilby 2010]. En terme d'algorithme de planification, on y retrouve, en plus des techniques d'optimisation classiques, l'algorithme du simplexe, une méthode très répandue dans le domaine de l'optimisation linéaire. Cette stratégie d'exploration de graphe a montré son efficacité à trouver une solution globale dans l'optimisation des intensités des faisceaux.

Le cyberknife est à ce jour la technique d'irradiation par photons présentant le plus de degrés de liberté et une amélioration de la qualité de traitement en conséquence. Cette technique peut être comparée à la version photon du spot scanning pour laquelle le nombre de directions incidentes ne serait pas contraint, le bras robotisé correspondant alors à une gantry idéale. Bien qu'une telle technique d'irradiation pour les ions ne soit pas à ce jour réalisable, sa modélisation permettrait de créer une référence pour le spot scanning.

1.4 Algorithme de convergence globale

1.4.1 Généralités

Les algorithmes d'optimisation ont pour objectif de déterminer le jeu de paramètres permettant de respecter les contraintes liées à un problème particulier. Dans le cas de la planification inverse en spot scanning, on cherche la plupart du temps à fixer les intensités des faisceaux d'ions de manière à atteindre une dose particulière dans la zone cible et à limiter la dose dans les autres structures.

Les algorithmes les plus fréquemment rencontrés sont de type déterministe. Leur objectif est de fournir une solution, généralement dans un délai relativement court, en se basant sur une résolution exacte du problème. On peut citer dans cette catégorie les méthodes de gradient fai-

sant évoluer les paramètres à optimiser en fonction de la dérivée de la fonction objective à une itération donnée ou la méthode de Newton qui cherche une solution par la linéarisation de la fonction objective. Ces algorithmes sont rapides mais convergent souvent vers des optimums locaux, particulièrement lorsque la fonction objective est complexe. Pour pallier à ce problème, des méthodes dites probabilistes ont été élaborées. Comme leur nom l'indique, celles-ci introduisent dans l'optimisation une composante aléatoire dans la recherche de la solution, le but étant de s'approcher d'un optimum global.

Le choix d'un algorithme particulier est généralement guidé par le problème à résoudre, certains algorithmes étant plus efficaces que d'autres pour des fonctions objectives particulières. Les métaheuristiques sont une catégorie d'algorithmes probabilistes à part ayant la particularité de pouvoir traiter des fonctions objectives très complexes sur un grand espace de recherche. Ces méthodes font appel à des mécanismes d'optimisation indépendants de la fonction objective et peuvent donc être appliqués à une large variété de problèmes. Les deux représentants de cette catégorie les plus répandus sont le recuit simulé et les algorithmes évolutionnaires dont l'algorithme génétique est le principal représentant. Comme nous l'avons montré dans la section 1.3.3.1, ces deux algorithmes semblent efficaces dans l'optimisation de plan de traitement. Nous proposons donc, dans les paragraphes suivants, de décrire plus en détails les bases de ces méthodes [Sivanandam 2008, Davis 1991, Ycart 2002].

1.4.2 Recuit simulé

Le recuit simulé est une des premières métaheuristiques à avoir été proposée (années 80). C'est une méthode d'optimisation se basant sur le principe de recuit physique issu de la métallurgie. Un refroidissement trop brutal de la température d'un métal peut bloquer celui-ci dans un état peu favorable alors qu'un refroidissement lent et calculé permet d'améliorer sa qualité. Le principe du recuit simulé classique est détaillé ci-dessous.

À chaque itération de l'algorithme, on génère, par une modification d'un ou plusieurs paramètres (kernel ou matrice de transition), une solution potentielle (j) à partir de la solution actuelle (i). Le calcul de la fonction objective pour chacune permet de leur attribuer un score f . Si l'on cherche à minimiser le score f , le choix de la solution X sélectionnée pour l'itération $n + 1$ se fait de la manière suivante :

$$\begin{aligned} &\text{Si } f_j \leq f_i, && \text{alors } X \leftarrow (j) \\ &\text{sinon, si } \delta < \exp\left(\frac{f_i - f_j}{T}\right), && \text{alors } X \leftarrow (j) \end{aligned}$$

Concrètement, si la solution générée est meilleure que la solution actuelle, on choisira toujours la solution générée puisqu'elle permet de se rapprocher d'un optimum. Par contre, si la solution générée est moins bonne que la solution actuelle, on permet tout de même sa propagation avec une relativement faible probabilité dépendant du nombre aléatoire δ compris entre 0 et 1 et du paramètre de température T . On peut voir cet algorithme comme une sorte de recherche locale, ou de descente de gradient, dont les pas qui améliorent la fonction objective sont systématiquement effectués. Néanmoins, pour sortir des pièges que constituent les minima locaux de f , l'algorithme est autorisé à effectuer des pas dans la mauvaise direction. Par analogie avec le refroidissement des métaux, un schéma de décroissance de la température T est établi. Une décroissance trop rapide de T bloquerait rapidement la recherche dans un minimum local de f . À l'inverse, une décroissance trop lente mènerait à un temps d'optimisation très long. La fonction suivante représente une loi de décroissance de la température fréquemment rencontrée :

$$T(n) = \frac{h}{\log(n)}$$

où le réglage du schéma de température se fait grâce au paramètre h .

La théorie des chaînes de Markov appliquée au recuit simulé classique précédemment décrit permet de démontrer la convergence théorique de cet algorithme [Ycart 2002]. Compte tenu de la complexité de la démonstration, celle-ci ne sera pas détaillée ici. Nous nous contenterons de dire que la convergence dépend finalement du choix du paramètre h . La valeur minimale de h serait la hauteur minimale qu'il faut franchir dans le paysage de la fonction f pour pouvoir sortir de n'importe quel puits, excepté les minima globaux. En pratique, il est impossible de calculer la valeur exacte de h et ce paramètre doit être fixé par l'utilisateur de manière expérimentale.

1.4.3 Algorithmes génétiques

Les algorithmes évolutionnaires forment une catégorie de métaheuristiques particulière basée sur la théorie de l'évolution. Ces méthodes d'optimisation se distinguent des autres métaheuristiques par la mise en place de l'évolution d'une population de solution plutôt qu'une solution seule. Cette catégorie regroupe notamment les stratégies d'évolution, la programmation évolutionnaire, la programmation génétique et les algorithmes génétiques. Comme nous l'avons vu dans la section 1.3.3.1, les algorithmes génétiques sont largement répandus pour l'optimisation de plan de traitement mais aussi dans d'autres domaines (optimisation de structures, finance, calcul de chemins optimaux, etc.). Ces algorithmes sont, dans le panel des méthodes évolutionnaires, ceux imitant le plus fidèlement la théorie de l'évolution. Nous nous concentrerons ici sur la description de l'algorithme génétique classique.

L'algorithme génétique s'inspire des mécanismes de la sélection naturelle pour faire évoluer une population de m individus. Ces individus sont classiquement formés d'une chaîne de 0 et de 1 (génotype) représentant la transcription en langage binaire de l'ensemble de paramètres à optimiser (phénotype). Cette population est soumise aux forces de diversification et de sélection, la diversification étant formée d'un opérateur de mutation et de croisement et la sélection d'un opérateur du même nom. Ces trois opérateurs permettent la transition de la population X d'une génération n à la suivante :

$$X_n \xrightarrow{\text{mutation}} Y_n \xrightarrow{\text{croisement}} Z_n \xrightarrow{\text{sélection}} X_{n+1}$$

Les trois opérateurs sont définis comme suivant :

- **Mutation** : une probabilité de mutation p est définie (généralement inférieure à 1 %). La mutation consiste à décider, pour chaque bit de chaque individu, de changer sa valeur avec la probabilité p .
- **Croisement** : les individus d'une génération sont regroupés en $m/2$ paires. Une probabilité de croisement q est définie (généralement supérieure à 50 %). Pour chaque paire d'individus, on décide avec la probabilité q si le croisement a lieu. Le cas échéant, un site de coupure est tiré aléatoirement sur l'un des deux individus et on échange les segments de chaînes.
- **Sélection** : Chaque individu se voit attribuer un score issu de la fonction objective f , l'adaptation. On procède ensuite à un tirage aléatoire biaisé des individus, la probabilité de choisir un individu i particulier étant :

$$P_i = \frac{f_i}{f_1 + \dots + f_m}$$

Les individus les mieux adaptés ont une probabilité plus grande de survivre que les individus moins bien adaptés. Dans ce mode de tirage, un même individu peut être représenté plus d'une fois dans la génération suivante.

Schématiquement, le rôle de la mutation est d'apporter du matériel génétique neuf dans la population et celui du croisement est d'accélérer la combinaison de paramètres capables d'augmenter l'adaptabilité d'un individu. Le rôle de la sélection consiste, quant à lui, à centrer la recherche sur les individus les plus prometteurs tout en conservant quelques individus "pilotes" pour explorer l'espace des paramètres. Concernant ce dernier point, la taille de la population engagée est cruciale puisque ces individus pilotes sont en réalité des individus passant au travers du barrage de la sélection par le jeu des probabilités. Plus la taille de la population m est grande, plus les pilotes seront nombreux.

Bien qu'à ce jour le bon fonctionnement de cet algorithme réside principalement sur un réglage expérimental des paramètres génétiques (probabilités p et q , taille de la population m), plusieurs théories de convergence tendent à démontrer l'efficacité des algorithmes génétiques. On peut citer par exemple la théorie des schémas développée par J. Holland et, par la suite, D. Goldberg [Holland 1975, Goldberg 1989] ou la théorie de convergence asymptotique de R. Cerf [Cerf 1995]. Cette dernière est particulièrement intéressante puisqu'elle établit des conditions sur la taille de la population m pour obtenir une convergence vers l'optimum global de f en un temps fini :

$$m > \frac{al + c(l-1)\Delta}{\min(a, b/2, c\delta)}$$

où a , b et c représentent des paramètres libres, l la longueur de la chaîne binaire des individus, Δ la pire solution et δ la meilleure. Malheureusement, cette condition implique d'estimer les paramètres Δ et δ ce qui est extrêmement difficile en pratique. La meilleure solution consiste à régler les paramètres génétiques manuellement afin de trouver un compromis entre les trois opérateurs classiques tout en prenant la plus grande population possible.

1.4.4 Discussion

Le recuit simulé et les algorithmes génétiques s'inspirent tous les deux de principes naturels pour trouver une solution optimale à un problème donné. Les deux méthodes d'optimisation permettent de traiter des problèmes complexes sur de grands espaces de recherche. Chacune possède un cadre théorique de convergence qui reste néanmoins pour l'instant difficile à appliquer en pratique. En l'absence de telles conditions de convergence, nous proposons de les comparer de manière pragmatique.

De manière générale, les algorithmes génétiques sont plus robustes dans leur fonctionnement que le recuit simulé. En effet, les opérateurs génétiques de mutation, croisement et sélection ont un fonctionnement assez intuitif qui permet une compréhension plus simple du processus d'optimisation. On observe également que, même en cas de réglage approximatif de ces opérateurs, il est possible d'obtenir de bonnes solutions. Le fait d'utiliser une population de solutions potentielle joue, sur ce point, un rôle primordial puisque plusieurs voies d'exploration sont généralement suivies simultanément. Ce mode de recherche permet d'approcher plus rapidement d'un optimum de la fonction objective mais, en contrepartie, diminue l'efficacité de recherche locale de cet optimum. À l'opposé, le recuit simulé se révèle très efficace pour une recherche locale robuste. Il est, par conséquent, fréquent de combiner les deux méthodes de manière à bénéficier d'une optimisation complète.

Les algorithmes génétiques étant des méthodes très populaires dans beaucoup de domaines, de nombreux opérateurs ont été développés afin d'améliorer leurs performances. Ces améliorations concernent l'ensemble des aspects génétiques : codage des paramètres, modifications des opérateurs classiques, introduction de nouveaux opérateurs, etc. Cette diversité dans la création de l'algorithme combinée à la robustesse naturelle du processus génétique permet d'adapter

l'algorithme au problème considéré. Le recuit simulé permet également une certaine liberté, notamment dans le choix du kernel utilisé pour modifier une solution, mais nécessite un réglage fin parfois difficile à trouver.

1.5 Objectifs

L'hadronthérapie est une technique d'irradiation relativement nouvelle présentant une amélioration significative de la qualité de traitement en comparaison des techniques d'irradiation avancées utilisant les rayons X. Compte tenu de son apparition récente et de ses résultats cliniques, on peut affirmer qu'elle est amenée à se développer rapidement dans les années à venir tant sur le plan de la qualité que du nombre d'installations. Cette évolution est d'ailleurs déjà visible par l'apparition de nouvelles techniques d'irradiation telle que le spot scanning et par le grand nombre de centres en construction ou en simple projet.

Dans l'évolution de la qualité de traitement, le TPS joue un rôle primordial. Il combine les degrés de liberté autorisés par le dispositif d'irradiation avec le moteur de calcul de dose dans le but d'atteindre les objectifs du traitement. L'état de l'art sur les techniques de planification, présenté dans la section 1.3, permet de mettre en évidence plusieurs caractéristiques importantes des TPS en général :

- Les TPS sont développés pour une modalité d'irradiation donnée et le plan de traitement fourni dépendra donc des degrés de liberté de celle-ci. Ils sont soumis à des contraintes de temps et de justesse.
- La plupart des méthodes d'optimisation d'un plan de traitement se basent sur une recherche d'une solution acceptable. Dans la majorité des cas, seuls quelques paramètres sont optimisés (l'intensité des faisceaux en fait toujours partie) alors que les autres sont fixés par le dosimétriste.

Le premier point reflète évidemment l'objectif principal d'un TPS et semble évident : l'application clinique. Le second point, quant à lui, dépend de la complexité du traitement et du nombre de paramètres à fixer. De ce point de vue, les plans de traitement en hadronthérapie se limitent à quelques champs d'irradiation dont les incidences peuvent être fixées manuellement même si parfois elles nécessitent des corrections. Dans cette recherche, nous proposons d'utiliser l'outil qu'est le TPS dans une autre optique que la production de plan de traitement en milieu clinique. L'idée maîtresse de ce travail est la suivante : en libérant les degrés de liberté d'un TPS, il est possible de simuler le plan de traitement qu'une technique avancée d'irradiation par ions, équivalente au cyberknife dans le cadre des irradiations par photons, pourrait délivrer. Une telle stratégie d'optimisation permettrait de quantifier le bénéfice clinique potentiel d'une technique d'irradiation encore inexistante et, de ce fait, de pointer les développements (à moyen et long termes) nécessaires pour obtenir ce gain.

Ce travail de thèse fait un premier pas dans le développement d'une méthode d'optimisation à haut degré de liberté dans le cadre de l'hadronthérapie. Nos efforts se portent principalement sur l'algorithme d'optimisation qui est, ici, un élément clé. Il doit être capable de traiter un grand nombre de paramètres de manière efficace et sans influencer le résultat final. Comme nous l'avons évoqué dans la section 1.3.3.1, des méthodes ont été proposées en radiothérapie conformationnelle ou en IMRT afin d'inclure dans le processus d'optimisation certains paramètres habituellement fixés manuellement. Ces méthodes permettent par le choix de l'algorithme d'optimisation, algorithme génétique et recuit simulé dans la majorité des cas, d'approcher d'une solution globale sans a priori médicaux. La comparaison de ces deux métaheuristiques (section 1.4) a montré

que l'algorithme génétique présente toutes les caractéristiques que nous recherchons : robustesse d'optimisation, grands espace de recherche des paramètres et liberté d'implémentation.

Les étapes de développement de notre méthode sont les suivantes :

1. Étude d'applicabilité de l'algorithme génétique simple (mutation, croisement et sélection) à l'optimisation de plan de traitement en spot scanning. Création d'une première base d'optimisation basée sur un espace de recherche discret comprenant les positions cibles et directions incidentes pour un nombre de faisceaux fixe.
2. Mise en place d'opérateurs génétiques adaptés à l'optimisation du nombre de faisceaux participant au plan (algorithme génétique à taille variable). Passage d'un espace de recherche discret à un espace de recherche continu.
3. Prise en compte de la robustesse du plan de traitement vis-à-vis des incertitudes dans le processus génétique. Comparaison de l'IMPT à champs fixes et de l'IMPT à champs libres dans des cas concrets.

Chacune de ces étapes représente un chapitre de ce manuscrit. J'ai conservé pour les deux chapitres suivants le texte en anglais tel que soumis aux journaux. Par conséquent, leur contenu peut être lu indépendamment du reste.

Towards the optimization of ballistics in proton therapy using genetic algorithms: implementation issues

F. Smekens^{1,2}, J-M. Létang^{1,2}, N. Freud^{1,2}, B. Sixou¹, and G. Beslon³

¹CREATIS ; CNRS UMR 5220 ; Inserm U1044 ; INSA-Lyon ; Université de Lyon, France

²Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, France

³LIRIS ; CNRS UMR 5205 ; INRIA ; INSA-Lyon ; Université de Lyon ; Ecole Centrale de Lyon, France

abstract Proton therapy is a treatment modality in fast development. The dose delivered to the planning target volume by proton beams is highly conformal, sparing organs at risk and normal tissues. New treatment planning systems adapted to spot scanning techniques have been recently proposed to simultaneously optimize several fields and thus improve dose delivery. In most cases the only parameters considered in the optimization are the field fluences whereas other parameters – e.g. beam directions – are based on the experience of medical physicists and are limited by technological constraints. It is likely that future irradiation facilities will offer improved treatments as well as increased complexity in the planning.

In this paper, we investigate a new optimization framework based on a genetic algorithm approach. This tool is intended to make it possible to explore new schemes of treatment delivery, possibly with future enhanced technologies. The optimization framework is designed to be versatile and to account for many degrees of freedom, without any *a priori* technological constraint. We propose to optimize beam fluences, target points and irradiation directions of several thousands of spots at the same time.

Implementation issues of the optimization framework are thoroughly described. The behavior of the proposed genetic algorithm is illustrated in both elementary and clinically-realistic test cases.

Submitted to: Computers in Biology and Medicine

Contents

2.1	Introduction	21
2.1.1	Spot scanning planning techniques	21
2.1.2	IMRT planning techniques	21
2.1.3	Optimization of proton therapy treatments with a genetic algorithm	22
2.2	Dose simulation	22
2.2.1	Beam modeling	23
2.2.2	Energy profiles	24
2.2.3	Dose calculation based on ray casting	24
2.2.4	Tissue inhomogeneities	25
2.3	Optimization algorithm	25
2.3.1	Optimization of the irradiation ballistics: genetic algorithm	25
2.3.2	Fluence optimization: plain gradient with analytical solution	29
2.3.3	Specific optimization improvements	30
2.4	Behavior of the proposed optimization method	31
2.4.1	Case of a C-shaped tumor in a water phantom	31
2.4.2	Case of a brain tumor in a CT scan	35
2.5	Concluding remarks and perspectives	37

2.1 Introduction

Proton therapy is a fast evolving treatment modality. Proton beams deliver a dose highly conformal to the prescribed target volume, sparing organs at risk and normal tissues. Recently, new treatment planning systems (TPS) adapted to the spot scanning technique have been proposed to simultaneously optimize several fields and improve the quality of treatment [Gemmell 2008]. A typical treatment fraction generally consists of several steps including computed tomography (CT) acquisition, contouring of the tumor and critical structures, inverse planning and treatment delivery.

In this paper, we focus our study on inverse planning and propose an optimization technique based on a genetic algorithm (GA), which makes it possible to explore new schemes of treatment delivery, possibly with future enhanced technologies, without any *a priori* technological constraint. This approach is designed to be versatile and to account for many degrees of freedom (beam fluences, target points and irradiation directions). Our inverse planning scheme is divided into two parts: the forward dose calculation engine (section 2.2) and the optimization algorithm itself (section 2.3). The performance of the proposed inverse planning method is analyzed in a few test cases in section 2.4.

As an introduction, the state-of-the-art planning techniques used in the case of active treatment delivery (spot scanning) are first introduced in subsection 2.1.1, then some of the trails offered by intensity modulated radiotherapy (IMRT) are summarized in subsection 2.1.2. Finally, the scheme of the proposed optimization routine based on a genetic algorithm is detailed in subsection 2.1.3.

2.1.1 Spot scanning planning techniques

In the spot scanning active delivery mode (intensity modulated particle therapy or IMPT), a proton beam with a transverse Gaussian profile (typically 5–10 mm FWHM) is scanned in two dimensions using magnetic devices. The proton penetration depth in matter is adjusted by tuning the beam energy.

The current planning techniques [Lomax 1999, Lomax 2004, Bourhaleb 2008] are based on analytical algorithms which consist in automatically filling the target volume with numerous spots from the distal edge to the proximal side of the tumor. If necessary, a conjugate gradient is used to fine-tune beam fluences. New algorithms (still based on analytical techniques) making it possible to optimize several fields simultaneously have been proposed recently, leading to increased sparing of healthy tissues [Gemmell 2008]. It is worthy of note that in all previously-cited works, the only parameters optimized are the beam fluence values, whereas all other parameters (beam source position, spot size and spacing) are selected manually by the medical physicist.

2.1.2 IMRT planning techniques

Optimization techniques in IMRT constitute a very useful basis for our own work. In the optimization process, we distinguish between the algorithm itself and the fitness evaluation, the aim of which is to assess the beam layout with respect to the optimization objectives. It is often proposed to adapt the fitness evaluation, e.g. by introducing dose-volume histograms for the target and critical regions [Xing 1999, Hristov 2002, Michalsky 2004, Yang 2004] instead of using classical least-squares. Using different sets of importance factors applied to the target volume and critical structure objectives with a least-square error function leads to many optimal solutions (Pareto front) [Cotrutz 2001, Lahanas 2003, Scheibmann 2004]. In most cases, the optimization of the fluence distribution is based on analytical gradient techniques.

The gradient methods are often trapped in local optima, contrary to meta-heuristic approaches, among which genetic algorithms are frequently used in IMRT to optimize specific parameters: the effectiveness of genetic algorithms has been proven for optimizing the angles, shape and weight of the beams. Only one or two parameters are usually optimized by the genetic process whereas other parameters are fixed by the medical physicist or determined with a fast gradient-based method [Li 2004, Lei 2008, Chao-min 2008, Cotrutz 2003, Li 2003].

2.1.3 Optimization of proton therapy treatments with a genetic algorithm

In this paper, we present an inverse planning model for the spot scanning technique, in which all parameters are left free and are included in the optimization procedure. We assume that spots can be generated from any source point in space and can reach any position in the target volume (the necessary beam energy values are adjusted accordingly). Although this is technologically unrealistic, this scenario is interesting to investigate innovative irradiation patterns for existing or future beam delivery systems. Moreover it may be used to quantify the potential gain (in comparison with current treatment plans) that could be achieved by overcoming current technological limitations.

We choose to use a meta-heuristic (probability-based) optimization algorithm combined to a gradient-based method. Genetic algorithms are inspired by the concept of population evolution in biology [Davis 1991, Sivanandam 2008]. Another stochastic optimization approach is the simulated annealing, a well-spread algorithm inspired by thermodynamics and material science [Hartmann 2008, Webb 2005]. Compared to genetic algorithms, simulated annealing presents more robust convergence properties. However, we choose the GA approach because (i) it is very versatile and flexible in its implementation and it can be applied to a large variety of optimization problems; (ii) it becomes particularly effective when a high number of interdependent parameters (possibly of different kinds, e.g. vectors and integer values) have to be optimized, as in the case of spot scanning, where thousands of beam parameters have to be determined.

The global scheme of the proposed method is presented in figure 2.1. We propose to optimize simultaneously the spot position (target point) and the direction of incidence of every beam with a GA, and the beam fluence values with a gradient descent. The optimization loop (left box), which includes the genetic operators (mutation, crossover and selection) as well as the evaluation of the fitness, is applied to a population of m individuals. Each individual corresponds to the set of parameters of a whole treatment plan. The core simulation (middle box) consists in (i) calculating the 3D dose distribution deposited by a set of beams, (ii) adjusting the fluence values of the beams (see Section 2.3.2) and (iii) evaluating the fitness of the considered individual. The previous steps in turn rely on the spot modeling (right box), which describes the elementary dose deposited by a single beam, and the region modeling, which defines the planning target volume (PTV), the organs at risk (OAR) and normal tissues (NT), with their corresponding dose prescriptions.

2.2 Dose simulation

As the GA approach requires many iterations (typically 10^3), a fast dose simulation scheme is needed. Ray casting appears as the most suitable trade-off between speed and accuracy. The various steps and specific implementation issues of the dose calculation scheme, based on existing techniques, are summarized in the following subsections. It is worthy of note that the transportation code described below includes approximations compared to state-of-the-art Monte

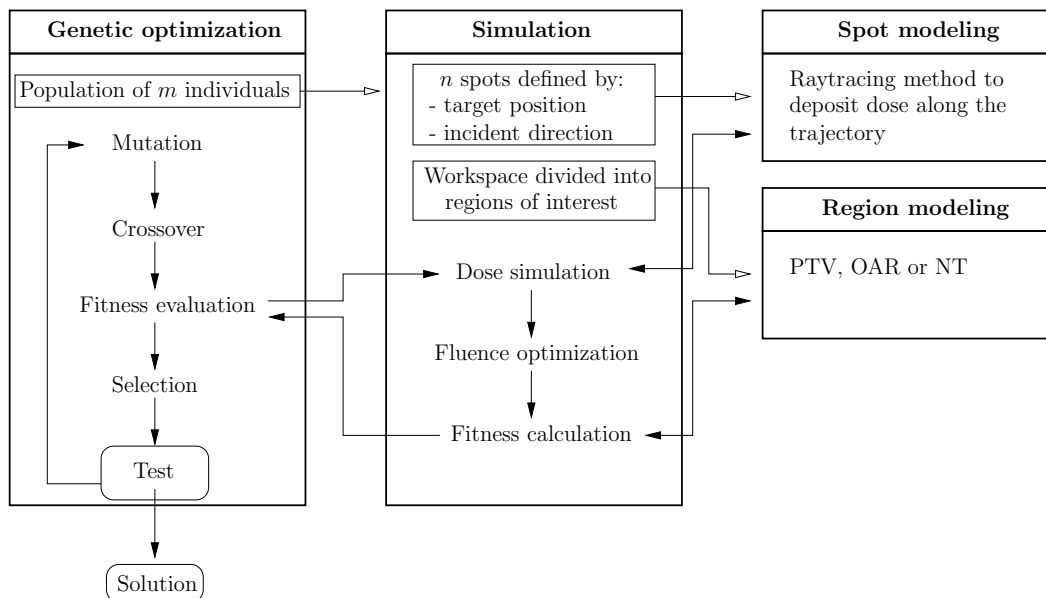


Figure 2.1: Flow chart illustrating the structure of the proposed GA for proton beam treatment planning.

Carlo techniques. Nevertheless, such a model is a satisfactory trade-off (in terms of speed and accuracy) to establish the validity of the optimization algorithm.

2.2.1 Beam modeling

We consider beams with a circular Gaussian transversal profile and negligible divergence. The beam parameters are the standard deviation σ of the Gaussian profile (set for all beams), the target position (corresponding to the Bragg peak position) and the incident direction (described by two angles). The beam energy is not a free parameter as its value obviously determines the Bragg peak location. The beams are described using beamlets corresponding to a regular sampling in the transverse plane [Soukup 2005]. The sampling interval is one half of the smallest voxel dimension and the beam support is limited to $\pm 2\sigma$. Every beamlet is assigned a relative fluence value, as a function of its radial position with respect to the beam center. Figure 2.2 presents a Gaussian spot sampled according to different voxel sizes.

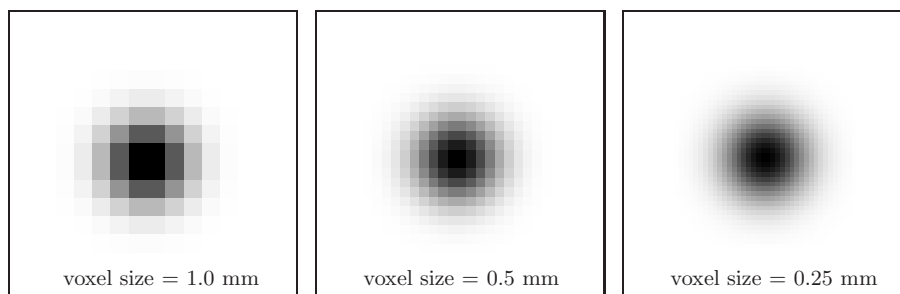


Figure 2.2: Relative fluence distribution of a Gaussian spot for different voxel sizes. In the three cases, the FWHM is 3.5 mm.

2.2.2 Energy profiles

Our dose deposition model is based on one-dimensional depth-dose curves expressed in terms of tabulated profiles of the cumulative deposited energy. These profiles are normalized so that the energy cumulated at the Bragg peak is unity. A set of proton cumulative energy profiles between 25 MeV and 300 MeV with steps of 25 MeV has been simulated using the Geant4 Monte Carlo code [Allison 2006]. Normalized profiles are shown in figure 2.3 and normalization factors are listed in table 2.1. The Bragg peak distance and corresponding cumulated energy can be obtained in a straightforward way at any incident energy using linear interpolation. The normalized cumulative energy profile can similarly be determined using linear interpolation between cumulated energy values.

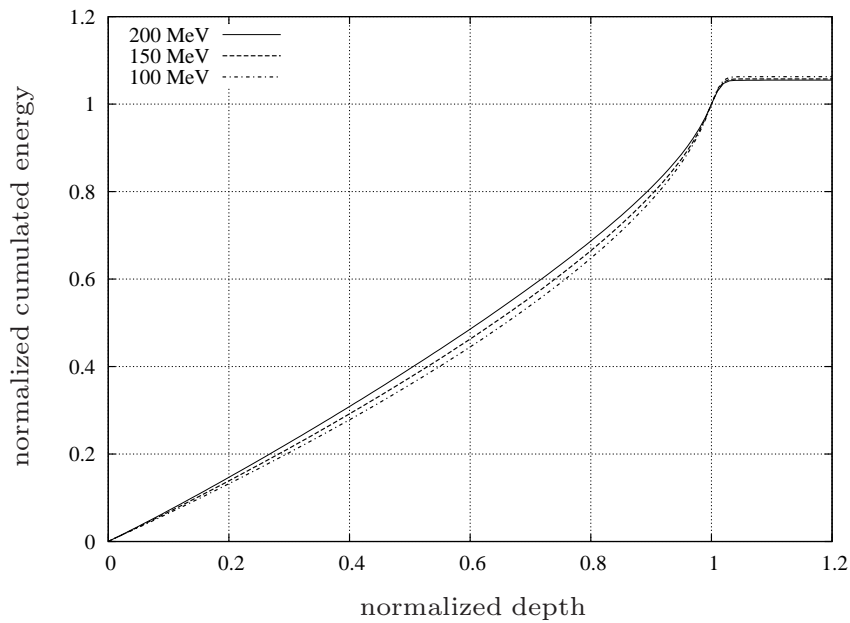


Figure 2.3: Normalized cumulative energy profiles of protons with incident energy between 100 MeV and 200 MeV in water. The normalized depth is unity at the Bragg peak position.

E_i (MeV)	Bragg peak (mm)	E_c (MeV)
100	75.3	91.7
150	154.0	136.0
200	253.4	178.8

Table 2.1: Bragg peak distance and corresponding cumulated energy (E_c) deposited in water per proton as a function of the incident proton energy (E_i).

2.2.3 Dose calculation based on ray casting

For the sake of clarity, only physical dose will be considered here and the modeling of biological effects, which is usually not included in proton treatment planning, will be left aside. The dose D_{voxel} deposited by a beamlet in a given voxel can be calculated using the following equation:

$$D_{voxel} = I_{beam} F_{beamlet} \frac{E_c(E_i, r_{out}) - E_c(E_i, r_{in})}{\rho_{voxel} V_{voxel}} \quad (2.1)$$

where I_{beam} is the number of incident protons in the beam, $F_{beamlet}$ is the relative fluence of the beamlet, $E_c(E_i, r_{in})$ (resp. $E_c(E_i, r_{out})$) is the cumulated deposited energy at incident energy E_i at the voxel entry (resp. outlet) point, ρ_{voxel} stands for the mass density of the voxel material and V_{voxel} is the voxel volume. The transport of every beamlet is described using a ray casting recipe optimized for navigation in voxelized geometry. The positions r_{in} and r_{out} are obtained for every voxel crossed by the ray in an incremental way [Siddon 1985, Jacobs 1998, Zhao 2003, Freud 2008].

2.2.4 Tissue inhomogeneities

To take into account tissue inhomogeneities, we use the water equivalent path length (WEPL) method. This method consists in applying a scaling factor k_{mat} to the distance z_{mat} traveled in a material to obtain the corresponding WEPL as follows:

$$z_{WEPL} = z_{mat} k_{mat}. \quad (2.2)$$

For a given beam, the total WEPL to the Bragg peak determines the corresponding required incident energy using table 2.1. The dose is still computed using equation (2.1), in which r_{in} and r_{out} are now referring to WEPL distances. In our work, the scaling factors k_{mat} are calculated using Geant4 simulations of the Bragg peak position in water and in the materials of interest (note that the scaling factor can be considered as independent of the incident ion energy [Batin 2008]).

2.3 Optimization algorithm

The proposed algorithm combines a GA approach to optimize simultaneously the spot position (target point) and the direction of incidence of every beam with an exact-step gradient descent to determine the beam fluence values.

2.3.1 Optimization of the irradiation ballistics: genetic algorithm

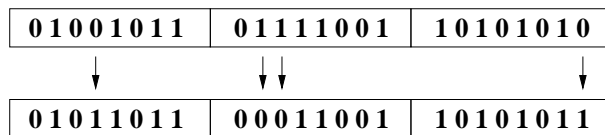
In the GA approach, a population of solutions (i.e. a finite set of individuals) evolves simultaneously and explores the landscape, i.e. the space of all possible solutions of the problem. The set of individuals is modified at each generation by the mutation and crossover operators (search force) and by selection operators based on the fitness (selection force). A crucial point in the GA approach is the coding scheme of the individuals since these operators are directly related to it. They also have to be carefully balanced to converge towards the optimal solution. The schemata theory [Goldberg 1989] and the asymptotic theory of genetic algorithms [Cerf 1995] describe the convergence properties of genetic algorithms. However, this theoretical background is difficult to apply to practical problems.

2.3.1.1 Mutation and crossover operators

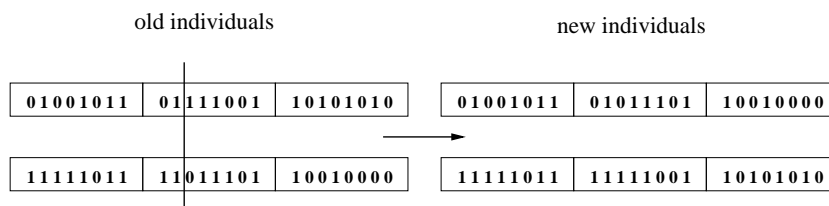
The search of new solutions is carried out by mutation and crossover operators. Parameters are in general represented by a series of bits. The number of bits for a parameter determines the number of discrete values in the search space, i.e. the precision. For example, a three parameter solution with eight bits per parameter can be written as follows:

parameter 1	parameter 2	parameter 3
01001011	01111001	10101010

In this type of coding, the search operators are rather straightforward. Mutation consists in changing a single bit value with a probability p_m (generally small) or in imposing the change to a given number of bits (both methods are equivalent for a large number of mutations), which gives for example:



Crossover consists in exchanging a part of the genetic material between two individuals with the probability p_c (generally large). A cut point is randomly selected in the bit chains and the two parts are substituted:



The use of crossover greatly contributes to the algorithm effectiveness since it carries a fast mixing of the solutions. In general, both operators bear an efficient search tool provided mutation and crossover probabilities are correctly set. It is also important to notice that genetic operators work with a finite search space since a bit chain can only take a limited number of values.

2.3.1.2 Real parameter coding

The use of bit coding is common in the GA approach but has some drawbacks. It is easy to convert real numbers in bit chains but this can have unpredictable search consequences. The change between two close parameter values can sometimes be very unlikely (Hamming cliffs phenomenon [Rothlauf 2002]). It is worthy of note that this phenomenon is present for all parameters: the bit coding of 2^k is quite distant (in terms of mutations) from $2^k - 1$. This is also the case for circular coding issues.

A solution to this problem is the gray coding which sees that two neighboring values always differ by only one bit [Rothlauf 2002]. Another solution consists in coding individuals using a chain of parameter values, instead of a chain of bits. The genetic operators then apply directly to the parameters. This prevents differentiation between the coding of the individuals and the parameter search space. This technique is sometimes referred to as ‘real parameter coding’ [Cotrutz 2003, Li 2004, Lei 2008]. The mutation now consists in selecting a mutant parameter with a probability p_m and in replacing the old value by a new one given by a mutation rule. Various mutation rules have been proposed. The most common one is the addition of a Gaussian noise to the parameter value (the standard deviation for each parameter must be chosen with care).

The parameters to be optimized in our case are the beam geometries, i.e. a set of incidence angles and target positions (i.e. Bragg peak positions). We adopted the real parameter coding for our GA scheme with a mutation rule expressed in terms of the distance as follows:

$$P(v_1, v_2) \propto \frac{1}{d(v_1, v_2)} \tag{2.3}$$

where $P(v_1, v_2)$ is the probability of mutating from v_1 to v_2 and $d(v_1, v_2)$ is the distance between v_1 and v_2 . This distance is a simple absolute difference in the case of incidence angles and a

Euclidean norm in the case of target positions. It is however worthy of note that the mutation rule may become a computational burden in the case of continuous parameters with complex topology (in our case, target positions inside the tumor volume). We therefore decided to use discrete sets of parameter values, which makes it possible to pre-calculate mutation probability maps, i.e. square matrices, the dimension of which is the number of available parameter values. The (i, j) matrix element is $P(v_i, v_j)$. The azimuth beamlet angle (ϕ , see figure 2.8) is a circular parameter, with value between 0 and 2π . The distance between two angle values is always taken in the $[0; \pi]$ interval. The mutation rule (2.3), simple as it may seem, makes it possible to carry out a local search on parameters without ignoring distant values. The crossover operator remains unchanged, with a cut point randomly selected in the parameter chains of two individuals.

2.3.1.3 Selection operator

The purpose of the selection operator is to assign to each individual its reproduction probability. During this stage, it is quite common to see a fit individual being selected more than once and some poorer ones disposed of. The selection law must not be too strong because good (but not optimal) individuals may come out from combinations of bad ones but the selection law must also favor the best individuals in order to propagate their attributes among the population. This operator is usually based on the score given by the fitness function: a highly adapted individual will have a high fitness value and therefore a high probability of being selected. However, such selection probabilities directly based on fitness values may lead to a premature convergence where a very good individual screens all the others.

To deal with this issue, the calculation of the selection probability of an individual can simply be expressed in terms of its rank instead of its fitness score, as in the exponential ranking selection scheme [Blickle 1996]. Note, as a consequence, that a ranking scheme is sufficient (e.g. based on an objective function, see subsection 2.3.1.4) and the explicit definition of a fitness function is not required. This method prevents premature convergence and conveniently fosters the mixing of individuals with different scores. The selection probability is then:

$$p(m) = \frac{c - 1}{c^M - 1} c^{(M-r(m))} \quad (2.4)$$

where $r(m)$ is the rank of individual m and c is a parameter affecting the selection force. Note that the best individual is ranked M , the number of individuals. This method presents the advantage of having fixed selection probability values along the optimization process. In figure 2.4, selection probabilities are represented for different values of c , with a population of $M = 100$ individuals. As the parameter c decreases, the best individuals tend to increase their probability of surviving. We found that a value of $c = 0.95$ is a good compromise when $M = 100$. The corresponding selection probability curve (see figure 2.4) is scaled so that it can be used for any size of population.

2.3.1.4 Objective function

The purpose of the objective function is to assess the adaptation of an individual to its environment. It makes it possible to rank every individual of the population. The choice of the objective function reflects in a quantitative manner the priorities given to PTV, OAR and NT, which result from medical expertise. In treatment planning, the prescription is expressed by a dose value set to the PTV and dose upper limits to OAR and NT. The objective function compares this prescribed dose map to a dose map given by a set of parameters (the individual).

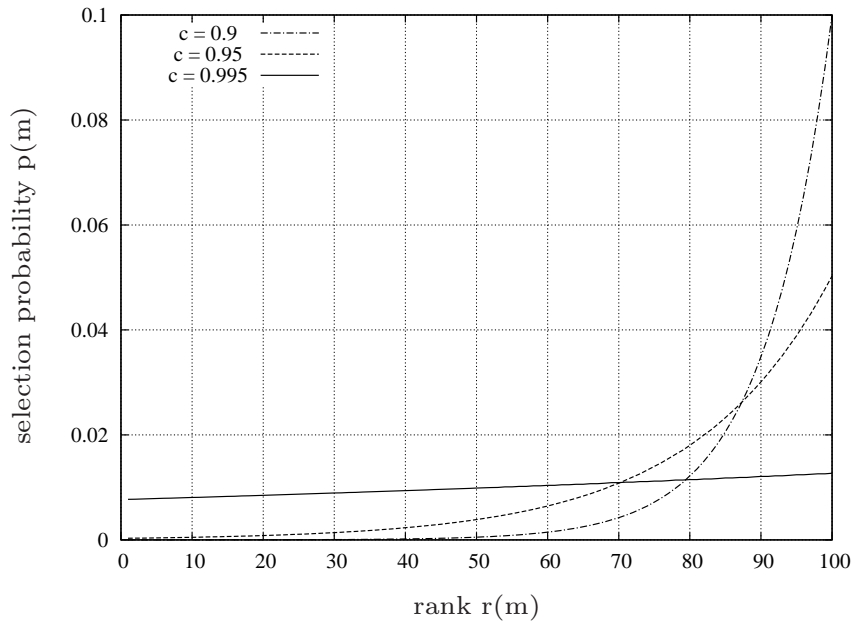


Figure 2.4: Exponential ranking selection law for a population of $M = 100$ individuals and different values of parameter c . The selection law tends to be uniform when c is close to 1 and becomes more discriminating with decreasing values of c .

A very common type of objective function gives a score using squared residuals restricted to a set of regions of interest [Scheibmann 2004, Li 2004] as follows:

$$f_{obj} = f_{PTV} + f_{OAR} + f_{NT} \quad (2.5)$$

with

$$f_i = \frac{1}{N_i^*} \sum_{n=1}^{N_i} \delta_{i,n} (d_n - p_i)^2 \quad (2.6)$$

where f_{obj} is the total score of the objective function, f_i is the region score, N_i^* a normalization factor (see below), n is the n^{th} voxel in the i^{th} region containing N_i voxels, d_n is the deposited dose, and p_i is the dose prescription. $\delta_{i,n}$ is a boolean constraint flag, which is set to 1 except for OAR and NT if $d_n \leq p_i$. Thus the aim of f_{PTV} is to get to the prescribed dose values whereas the dose just has to be lower than a limit in the case of f_{OAR} and f_{NT} .

Note that the value of the objective function for each region is normalized. The normalization factor N_i^* is set to the number of voxels in the region for PTV and OAR. As the NT region often has many more voxels than other regions, N_{NT}^* represents the average number of NT voxels crossed by the beams of an individual at the initialization step. If the objective functions were not normalized in each region, one mutation in the incident direction of a beam would lead to much larger fluctuations in NT than in OAR or PTV since the beam crosses on average more NT voxels. This normalization of the objective function makes it possible to balance the fluctuations between regions and thus to effectively optimize several objectives simultaneously.

Another important remark is the fact that the expression of f_{NT} given above tolerates the irradiation of a large volume of tissues at dose levels slightly exceeding the limit p_{NT} set by the prescription. Another form, such as

$$f_{NT} = \left(\frac{1}{N_{NT}^*} \sum_{n=1}^{N_{NT}} \delta_{NT,n} |d_n - p_{NT}| \right)^2 \quad (2.7)$$

would favor the minimization of the integral dose to NT, i.e. the choice of shorter paths to the tumor. This discussion will be illustrated in a simple example in subsection 2.4.1.

2.3.1.5 Population size and bootstrap technique

A good balance between search and selection forces may not be sufficient to achieve an effective GA optimization. The population size M plays a crucial role because it determines the quantity of genetic material taking part in the evolution process. Since the search is based on the mixing of different individuals, the exploration capacity is high when the population is large and the search more efficient. As the population size increases, fewer generations are required to explore the same quantity of the landscape (the exploration capacity is only driven by the product of the population size by the number of generations). However for larger populations, the number of fit individuals likely to be found at each generation is directly related to the population size, and the loss of a good individual does not induce a very noticeable effect since the genetic mixing is sufficient to explore several good directions simultaneously. Therefore, the choice of the population size results from a trade-off between time and effectiveness of the GA optimization. In our optimization, the population size is related to the number of beams (the higher the number of beams, the larger the population) and typically fixed between 50 and 150 individuals.

The initialization method is also a serious issue. Parameters can be initialized with given values or at random. In both cases, the first generations of the optimization process are not efficient because most solutions are far from optimum. The so-called ‘bootstrap’ technique has been adapted to GA to deal with this issue. It consists in initializing at random more individuals than necessary and to select the best ones. In our optimization, we initialize 10 times more individuals than the initial population M and the M best ones are then selected to be the first generation of the GA. This method makes it possible to begin the optimization with better individuals whose genetic diversification is more productive.

2.3.2 Fluence optimization: plain gradient with analytical solution

The following parameters have to be set for each beam to complete a ballistic solution: the incidence angles, the target position and the beam fluence (the beam energy is automatically determined to have the Bragg peak at the target position). It is worthy of note that the beam fluence is a very sensitive parameter in the inverse planning. The fluence of a given beam strongly depends on the fluences of other beams with which it shares voxels. Changing the fluence of one beam breaks the equilibrium in all voxels touched by this beam, which results in an erratic behavior. We therefore propose (i) to withdraw the beam fluence parameter from the GA optimization and (ii) to transfer the optimization of the beam fluence values to a separate routine, invoked for each newly generated individual.

Most TPS in radiotherapy and ion beam therapy use gradient-based methods to optimize the fluence [Li 2004], the remaining parameters are fixed by the medical physicist. Standard gradient-based methods in TPS are the plain and conjugate gradient techniques. Following a comparison between those algorithms in their original forms [Gemmell 2008], we have chosen plain gradient with analytical solution (PG). In order to avoid conflicts of objectives – minimizing the dose in OAR while targeting the prescription in the PTV – we choose to restrict the fluence optimization to the PTV whereas the OAR objective is geometrically optimized by the choice of incidence angles in the GA. To be in accordance with our GA optimization which regularly calls this fluence optimization routine, the same objective function f_{PTV} of equation (2.5) is used.

Equation (2.5) can be rewritten with a dot product as follows:

$$f_{PTV}(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^{N_{PTV}} (\mathbf{a}_n \cdot \mathbf{x} - p)^2 \quad (2.8)$$

where \mathbf{x} is the fluence vector and \mathbf{a}_n is the vector of elementary doses deposited in the n^{th} voxel by each beam (the vector size is the number of beams). PG aims at minimizing f_{PTV} along gradient direction $\mathbf{g}^{(i)}$ for each iteration i :

$$\begin{aligned} \mathbf{g}^{(i)} &= -\nabla f_{PTV}(\mathbf{x}) = -2 \sum_{n=1}^{N_{PTV}} (\mathbf{a}_n \cdot \mathbf{x}^{(i)} - p) \mathbf{a}_n \\ \mathbf{x}^{(i+1)} &= \mathbf{x}^{(i)} + \mu \mathbf{g}^{(i)} \\ \frac{df_{PTV}(\mathbf{x}^{(i+1)})}{d\mu} &= 0 \end{aligned} \quad (2.9)$$

where μ is the exact step for which the objective function derivative is equal to zero. In practice, the exact step μ can be analytically calculated with the following expression:

$$\mu = \frac{\sum_{n=1}^{N_{PTV}} (p - \mathbf{a}_n \cdot \mathbf{x}^{(i)}) (\mathbf{a}_n \cdot \mathbf{g}^{(i)})}{\sum_{n=1}^{N_{PTV}} (\mathbf{a}_n \cdot \mathbf{g}^{(i)})^2}. \quad (2.10)$$

The stopping criterion of the fluence optimization is passed when the relative difference in f_{PTV} between two successive iterations is less than 0.1 % or when the initial value of f_{PTV} has been divided by an arbitrary factor of 10^9 (optimization is extreme). The second condition is necessary to avoid lengthening the optimization when the relative difference in f_{PTV} remains constant between two iterations. Since the fluence optimization routine is called many times during the GA optimization, we took great care in implementing the information structure. Two matrices containing only the relevant information are constructed: (i) for each voxel the data needed are the beam indices and the dose they deposit per unit fluence in that voxel; (ii) for each beam, the list of voxels touched is stored.

2.3.3 Specific optimization improvements

2.3.3.1 GA setting strategy

The balance between the selection and search forces is a crucial step in GA. We have already pointed out that it is preferable to set the selection force constant by using the exponential ranking law. Several studies also proved that the crossover operator with a one-point cut and a constant rate of 0.8 is very stable and gives satisfactory results [Cotrutz 2003, Li 2003, Goldberg 1989]. Setting the mutation rate is more difficult. It is the only parameter left which can balance the algorithm since the selection force and crossover rate are constant. It must be tuned carefully because its effectiveness depends on the problem to be optimized. When the search force is too weak (compared to the selection force), the genetic diversity decreases and may lead to premature convergence. Conversely, when the search is too strong, the evolution becomes purely random. In the case of a constant mutation rate, the common way to set this parameter is by trial and error. To deal with this issue, we introduced a variable mutation rate (similar to the cooling schedule in simulated annealing). Starting with an initial mutation rate of 0.01 – a rather high value – we use the following empirical rule: if no better solution is found during 10 iterations, the rate decreases by 10%. The decreasing factor was chosen small enough to obtain a smooth mutation rate reduction.

2.3.3.2 Multi-threading

Genetic optimization demands powerful computing resources. Since the mutation, crossover and selection operators are usually fast, objective function calculations constitute the bulk of the optimization workload. For each individual, the objective function requires a dose map to be calculated over the whole volume, involving heavy matrix operations. Fortunately, the GA approach is intrinsically parallel, as the same operation is repeated for each individual. In our work, we took advantage of this property using multi-threading. Every thread carries out the dose calculation, the fluence optimization with PG and the objective function calculation of one individual. Due to the large quantity of instructions processed by the threads, the overhead (thread launch, communication, etc.) is negligible and the actual computation time is inversely proportional to the number of processors.

2.4 Behavior of the proposed optimization method

The behavior of the proposed optimization method was studied in two different cases: (i) an artificial C-shaped tumor volume in a water cube and (ii) a brain tumor in a CT model of a patient head. Beside the voxelized model which specifies the materials or types of tissues, the PTV, OAR and NT regions are given in an additional 3D label map, with a separate file specifying the dose prescription (or constraint) for each region. In the following subsections the optimization and ballistic parameters are detailed and the convergence behavior is qualitatively discussed.

2.4.1 Case of a C-shaped tumor in a water phantom

The phantom geometry is illustrated in figure 2.5. We first present some results obtained with the fluence optimization based on the PG method. Our GA optimization technique is then assessed in this simple test case. To constrain the optimization process, an OAR is placed in the C-shape. The volume of the tumor is 960 mm^3 . The PTV prescription is set to 1 Gy and the OAR and NT dose limits to 0 Gy and 0.01 Gy respectively. The beam parameters to be optimized are the position, which is sampled at the PTV voxel centers (see discussion about the mutation rule in section 2.3.1.2), and one angle, which is regularly sampled over 2π with 360 values. The second beam direction angle is not optimized and is fixed to $\pi/2$ in order to have a horizontal coplanar irradiation. Despite the fact that only one angle is considered, the problem is still 3D since the tumor vertically extends over 5 slices. We irradiate the tumor with 4 mm FWHM proton beams, described by 144 beamlets.

2.4.1.1 Fluence optimization routine

For different numbers of beams, we studied the behavior of the objective function (initial and final values) and of the convergence time. In this test case, target positions (voxel centers) are randomly generated in the PTV whereas beam directions are set to 0 (see figure 2.6 left). The fluences are initialized to a constant value calculated to approximately match the prescription. The results are presented in table 2.2. We observe that the final values of f_{PTV} decrease when the beam number increases because of the larger number of degrees of freedom. The convergence time also depends on the number of beams that reach the PTV. Note that the fluence optimization is fast – about 280 ms for 1000 beams – which is appreciable since it is invoked by the GA optimization for each individual. A number of 400 beams seems to be a good compromise between the decrease of f_{PTV} and time.

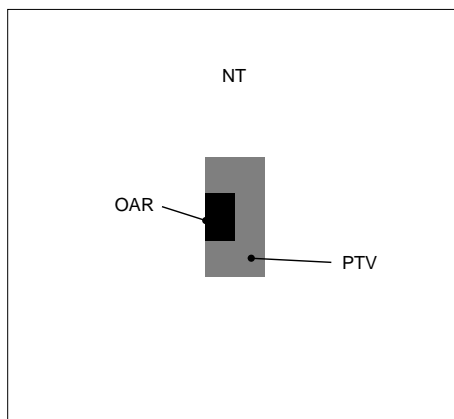


Figure 2.5: C-shaped tumor model. The phantom consists of $64 \times 64 \times 64$ cubic voxels of water, with a 1 mm voxel size.

beams	$f_{PTV}^{initial}$ (Gy ²)	f_{PTV}^{final} (Gy ²)	time (ms)
100	5.39×10^{-1}	1.60×10^{-1}	3.5
200	5.28×10^{-1}	6.86×10^{-2}	7.4
300	5.28×10^{-1}	3.78×10^{-2}	14.7
400	5.23×10^{-1}	2.34×10^{-2}	23.3
500	5.19×10^{-1}	1.66×10^{-2}	37.6
1000	5.17×10^{-1}	3.39×10^{-3}	277.0

Table 2.2: Fluence optimization using PG for different beam numbers. $f_{PTV}^{initial}$ and f_{PTV}^{final} are respectively the initial and final values of f_{PTV} .

2.4.1.2 GA optimization

The number of beams is now set to 400. The target position of each beam is randomly initialized but the angle is set to 0, as if there was only one irradiation field in the initial state (see figure 2.6). It is worthy of note that the chosen initialization was intentionally set to the worst one-field ballistics of irradiation as the OAR region is fully irradiated and a NT region receives a high dose. The GA population is fixed to 50 individuals. All refinements described in section 2.3 are used except for the bootstrap technique which is not relevant in the present case because every individual of the first iteration has almost the same genetic material (initialization of the angle with a constant value). The stopping criterion chosen for the optimization process is the mutation rate value: when the product of the mutation rate by the total number of optimized parameters (number of beams multiplied by the number of beam parameters) falls below 1 mutation per individual, the optimization is stopped. In this case, the stopping criterion is satisfied when the mutation rate falls below $(400 \times 2)^{-1}$.

The initial dose map is represented in figure 2.6 (top). In the first dose map (figure 2.6, left), which represents the best individual of the first generation, the beam fluences have not been optimized and are set to a constant value. The second dose map (figure 2.6, right) is obtained after the fluence optimization stage. We can see that PG is able to find a correct set of fluences and partially achieves the homogeneity objective of the PTV region. We optimized this initial dose map with two different NT objective functions: the quadratic function defined in equation 2.6 and the linear function defined in equation 2.7. Besides the choice of the NT objective function, previously described genetic attributes are the same. Both GA optimized dose

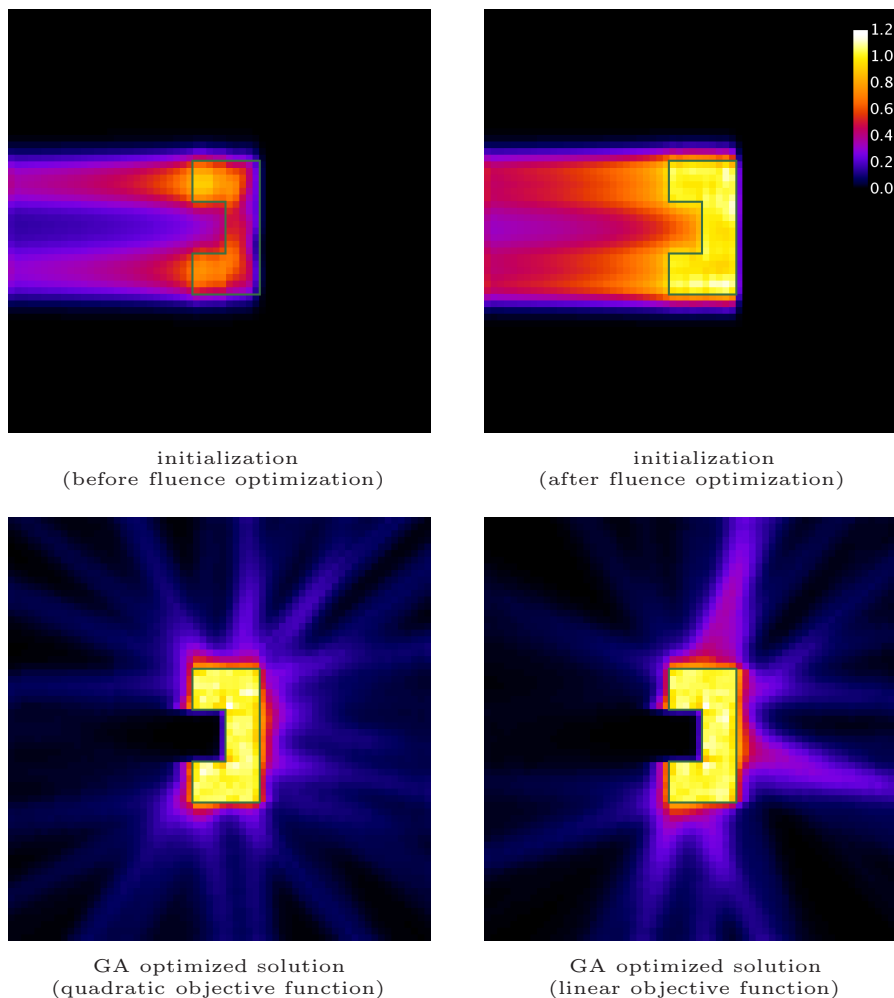


Figure 2.6: GA optimization results for the C-shaped model. The initial best dose maps are represented before (top, left) and after (top, right) the fluence optimization stage. We optimized the initial dose map using a quadratic NT objective function (bottom, left) and a linear NT objective function (bottom, right). Both final dose maps are almost homogeneous in the PTV and spares the OAR. The quadratic NT objective is improved by the reduction of high dose levels whereas the linear NT objective favors shorter paths to the PTV.

maps are represented in figure 2.6 (bottom). In both optimizations, the dose in PTV is almost homogeneous and the OAR is spared. As expected, the main difference lies in the NT region. We see that the quadratic NT objective case is improved by the reduction of high NT dose levels leading to a larger number of irradiated NT voxels. On the contrary the linear NT objective favors shorter paths to the PTV so as to minimize the NT integral dose while increasing the dose in some entry ports. Note that the dose in the NT region is not taken into account in current planning techniques. In clinical TPS the dose in the NT region directly depends on the proton field entry ports which are predetermined. In our optimization framework the introduction of a specific NT objective function makes it possible to release the constraint on the number of entry ports. The strategy for the NT region must be decided by the radiation oncologist.

Figure 2.7 shows that the contributions to the total objective function are quite different: at the beginning f_{OAR} represents more than 90% and f_{PTV} less than 0.4%. The bad value of f_{OAR} is due to the single irradiation field in the initial state and the good value of f_{PTV} to the

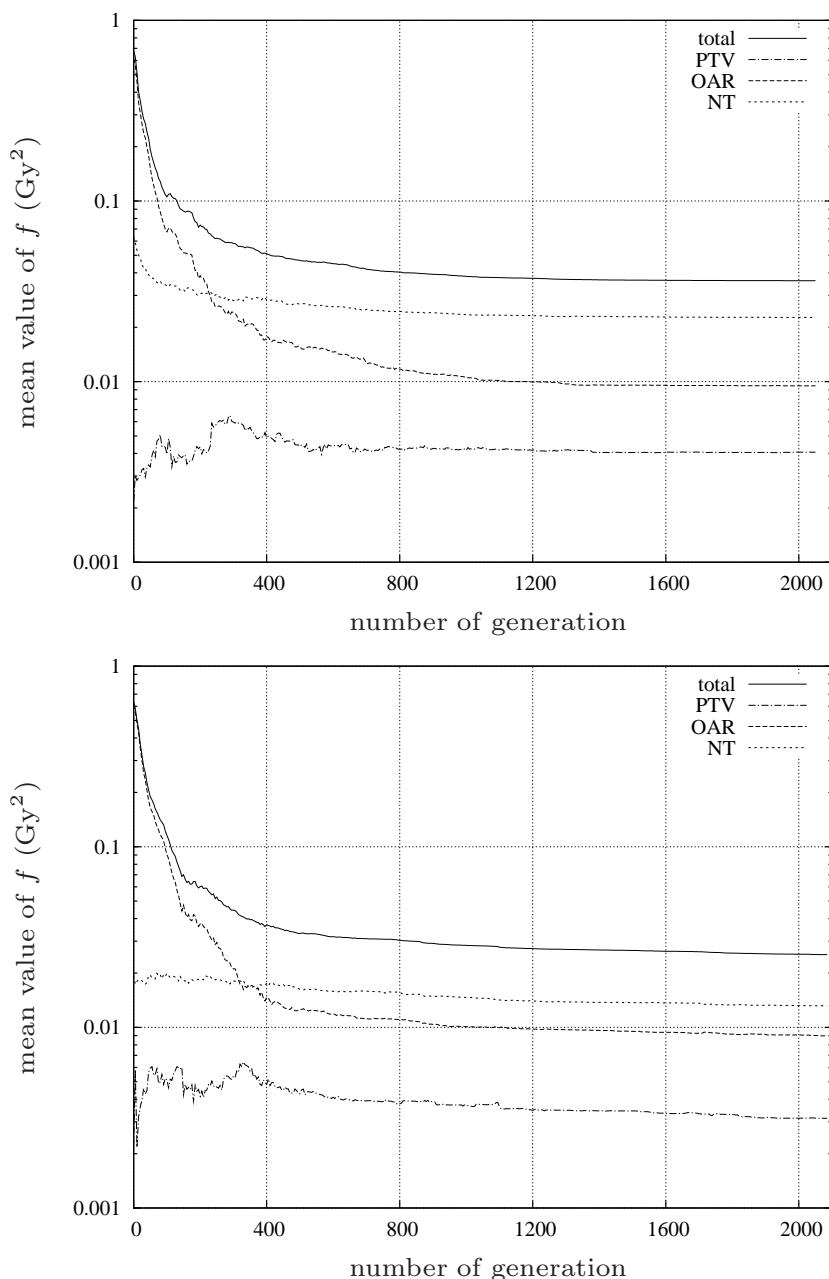


Figure 2.7: Convergence curves of the mean value of the objective function f for the C-shape model optimization using quadratic (top) and linear (bottom) NT objective functions. For both optimizations, the three contributions (f_{PTV} , f_{OAR} and f_{NT}) are represented.

gradient stage (see figure 2.6, top). The convergence of a GA optimization process is essentially driven by the fluctuations induced by mutations. Note that the fluctuations of the mean value of f are more pronounced when the mutation rate is high. This is clearly visible for the first 400 iterations. In both optimizations, all objectives are optimized simultaneously but not at the same speed. The OAR objective is far from optimum and is easier to improve contrary to the PTV objective which remains constant (top) or is slightly improved (bottom). The same distinction can be made between NT objective optimizations. Due to initial state, the quadratic NT objective (top) leaves more room for improvement than the linear one (bottom).

2.4.2 Case of a brain tumor in a CT scan

We now propose to investigate a clinically more relevant case based on a CT model of a human head (see figure 2.8). The tumor volume is located in the vicinity of the eyes, which are considered as OAR. The rest of the volume is labeled NT. The PTV prescription is set to 1 Gy and the OAR and NT dose limits to 0 Gy and 0.01 Gy respectively.

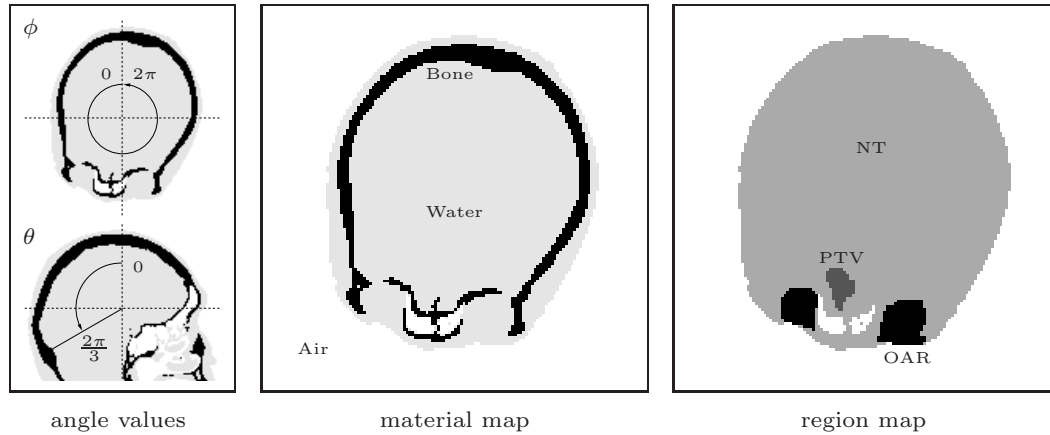


Figure 2.8: Human head model derived from a CT scan. The beam angle intervals are represented on the left. The calculation volume is an array of $128 \times 128 \times 96$ voxels with a corresponding voxel size of $1.633 \times 1.633 \times 1.5 \text{ mm}^3$. The 46th slice of the volume is represented as a segmented CT map (air, water and bone) in the middle and as a region map (PTV, OAR and NT) on the right.

The FWHM of the proton beams is set to 6 mm (typical values in intensity modulated particle therapy lie between 5 and 10 mm). The number of beams can be fixed by considering that (i) the effective volume of dose deposition around the Bragg peak is in a crude approximation equivalent to a sphere with a diameter equal to a third of the beam FWHM and (ii) all beams altogether spread over the whole PTV [Krämer 2000a]. Then the following equation may be used to calculate the number of beams:

$$N_{beams} = \frac{V_{PTV}}{\frac{4}{3}\pi\left(\frac{FWHM}{6}\right)^3} \quad (2.11)$$

where V_{PTV} corresponds to the volume of the PTV region. According to this rule, we chose to use 2980 beams with 6 mm FWHM, which is sufficient to irradiate a tumor volume of 12.5 cm^3 . In the GA optimization, the beam positions are still sampled at the PTV voxel centers (3125 values), the angle ϕ (see figure 2.8) in the transverse plane is sampled from 0° to 359° (360 values) and the angle θ to the superior-inferior axis is sampled from 0° to 119° (120 values). Positions and angles are randomly initialized. The population size is set to 100 individuals. In this optimization, all improvements described in section 2.3 are used, including the bootstrap technique. The stopping criterion chosen for the optimization process is unchanged, i.e. when the mutation rate falls below $(2980 \times 3)^{-1}$.

Dose maps represented in figure 2.9 show that the GA optimized solution fulfills the PTV objective and spares the OAR region. No major differences are visible between initialized and optimized dose maps for NT. The random initialization is close to be the best choice for NT because the quadratic form of the objective function (equation 2.6) prevents the dose from accumulating in the same voxels. The shortest path to the PTV cannot be always selected and

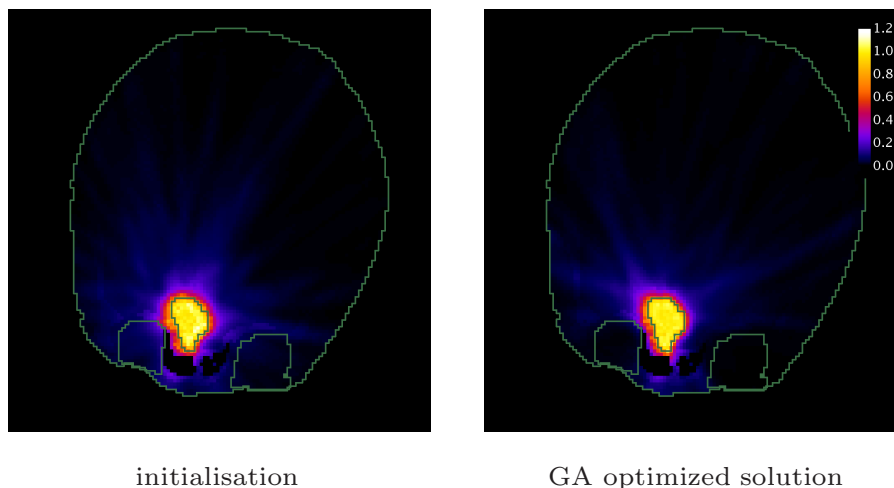


Figure 2.9: Optimization results for the brain tumor case. The dose map (46th slice) of the best individual is shown at the initialization stage after the PG procedure (left) and after optimization (right).

as a result the beam tracks spread out during the optimization. The evolution of the mean value of the objective function is presented in figure 2.10.

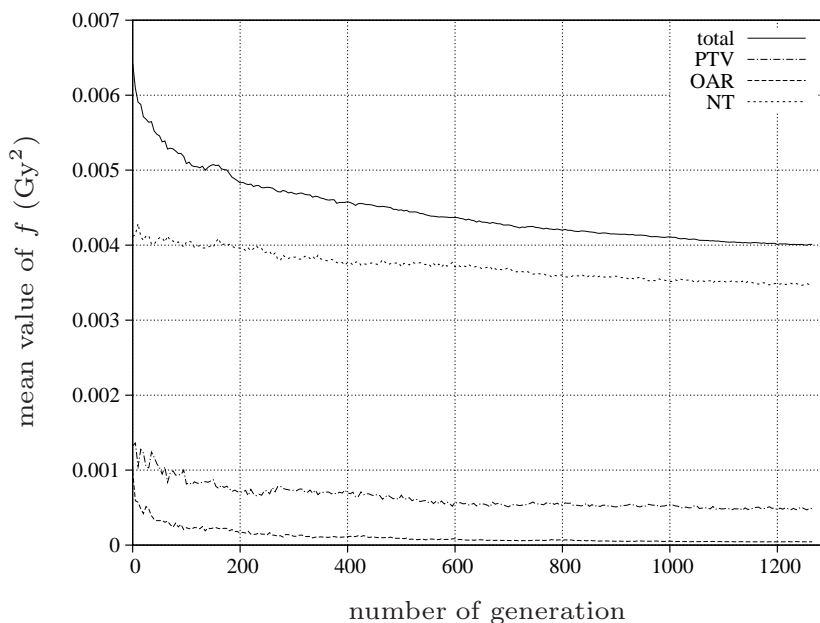


Figure 2.10: Mean value of the objective function in the case of the brain tumor.

The initial contributions are very different compared to the previous model. The OAR objective is almost satisfied from the start because of the bootstrap step and of the small OAR extent in the search space. The NT contribution is large in spite of the objective function normalization by the number of voxels. Our GA scheme is adequately balanced since all objectives benefit from the optimization. It is worthy of note that the beam width determines the effectiveness of the convergence of the PTV objective. It would be better satisfied with a higher number of thin beams.

2.5 Concluding remarks and perspectives

In this paper, we presented a new inverse planning technique intended to explore new schemes of treatment delivery with future enhanced technologies for spot scanning active delivery mode. Our optimization framework is based on a GA approach combined with a gradient-based method. It accounts for multiple degrees of freedom such as beam fluences, target points and irradiation directions at the same time without any *a priori* technological constraint. Our algorithm is versatile in the choice of both the number of objectives to be optimized and their analytical forms. Several issues such as the real parameter coding, an exponential ranking selection law, a variable mutation rate and a bootstrap technique have been addressed to make the optimization scheme more effective. To speed up the GA optimization, we used a fast ray casting technique for dose deposition, which was multi-threaded to make the best use of the computing resources. This method has also been implemented in a modular way:

- Several regions of interest with different dose prescriptions or constraints can be optimized simultaneously.
- The initialization of the parameters to be optimized can be chosen by the user (random or particular beam layout).
- The user still has the possibility to suppress degrees of freedom to account for any technological and/or clinical *a priori*.

We successfully validated our method by carrying out optimizations for a C-shaped tumor in a water phantom and for a real brain tumor in a CT scan. Several aspects are worth being further investigated:

- The coding of continuous parameters, notably for target positions in topologically complex PTV volumes. This involves implementing additional procedures as regards mutation rules.
- The inclusion in the GA of a variable genome size in order to let the number of beams evolve for each individual.
- The benchmark of our approach against state-of-the-art evolutionary strategies (Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy or CMA-ES) [Hansen 2003].

Acknowledgment

We are grateful to Dr J.-F. Adam (Université J. Fourier, INSERM U-836, ESRF, Grenoble, France) for providing the human head CT scan.

Variable length genetic algorithm for beam layout continuous optimization in proton therapy

F. Smekens^{1,2}, J-M. Létang^{1,2}, N. Freud^{1,2}, B. Sixou¹, and G. Beslon³

¹CREATIS ; CNRS UMR 5220 ; Inserm U1044 ; INSA-Lyon ; Université de Lyon, France

²Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard, France

³LIRIS ; CNRS UMR 5205 ; INRIA ; INSA-Lyon ; Université de Lyon ; Ecole Centrale de Lyon, France

abstract Proton therapy is a modality in fast development. Characterized by a maximum dose deposition at the end of the proton trajectory followed by a sharp fall-off, proton beams can deliver a highly conformal dose to the tumor while sparing organs at risk and surrounding healthy tissues. New treatment planning systems based on spot scanning techniques can now propose multi-field optimization. However, in most cases, this optimization only processes the field fluences whereas the choice of ballistics (field geometry) is left to the oncologist and medical physicist.

In this work, we investigate a new optimization framework based on a genetic approach. This tool is intended to explore new irradiation schemes and to evaluate the potential of actual or future irradiation systems. We propose to optimize simultaneously the target points and beam incidence angles in a continuous manner and with a variable number of beams. No *a priori* technological constraints are taken into account, *i.e.* the beam energy values, incidence directions and target points are free parameters.

The proposed algorithm is based on a modified version of classical genetic operators: mutation, crossover and selection. We use the real coding associated with random perturbations of the parameters to obtain a continuous variation of the potential solutions. We also introduce a perturbation in the exchange points of the crossover to allow variations of the number of beams. These variations are controlled by introducing a beam fluence lower limit.

In this paper, we present a complete description of the algorithm and of its behaviour in an elementary test case. The proposed method is finally assessed in a clinically-realistic test case.

Submitted to: IEEE Transactions on Evolutionary Computation

Contents

3.1	Introduction	41
3.2	Optimization scheme	42
3.2.1	Dose calculation	42
3.2.2	Variable length genetic algorithm	42
3.3	Results	45
3.3.1	Global GA dynamic	45
3.3.2	Clinically-realistic optimization	50
3.4	Conclusion	52

3.1 Introduction

Ion beam therapy is a fast developing modality using ion beams (protons or carbon ions) to treat tumors. Characterized by a maximum dose deposition at the end of the particle trajectory (Bragg peak) followed by a sharp fall-off, ion beams can deliver a highly conformal dose to the planning target volume (PTV) while sparing the organs at risk (OAR) and the surrounding normal tissues (NT). Recently, new treatment planning systems (TPS) dedicated to spot scanning techniques have been proposed to simultaneously optimize several fields and thus improve the dose delivery [Gemmel 2008, Bourhaleb 2008]. A typical treatment generally consists of several fractions and requires a computed tomography (CT) scan, the contouring of the tumor and of critical structures, and the inverse planning, *i.e.* the optimization of the beam parameters that make it possible to obtain the prescribed homogeneous dose inside the PTV.

In this paper, we investigate a new optimization framework based on a genetic algorithm (GA). This tool is intended to explore new irradiation schemes and to assess the potential of actual or future irradiation systems. We propose to optimize simultaneously the target points and beam incidence angles in a continuous manner and with a variable number of beams. No *a priori* technological constraints are applied to the beam energy values, incidence directions and target points. The TPS is generally divided into two parts: the dose simulation engine and the optimization algorithm. Our work focuses on the optimization algorithm which has to converge towards an optimum with any dose simulation scheme.

In the spot scanning active delivery mode (intensity modulated particle therapy – IMPT), a proton beam with a transverse Gaussian profile (typically 5–10 mm FWHM) is scanned in two dimensions using magnetic devices [Lomax 1999]. The proton penetration depth in matter is adjusted by tuning the beam energy. Note that carbon ions can be used in the same way and present an higher (variable) biological effectiveness which has to be taken into account in the TPS using suitable models. The treatment plan generally combines less than 6 fields for which the entrance channels are manually selected. For each field, an analytical method is used to cover the PTV with spots, then a gradient descent is used to adjust the beam fluences to obtain a homogeneous dose in the tumor and to limit the dose in OAR [Krämer 2009].

In the IMRT field, planning techniques have been investigated with mixed analytical and probabilistic optimization, such as genetic algorithms [Li 2004, Chao-min 2008] and simulated annealing [Webb 2005, Hartmann 2008]. In most cases, the probabilistic method only addresses the optimization of a single aspect, *i.e.* the angles, shape or weight of the beams [Li 2004, Lei 2008, Chao-min 2008, Cotrutz 2003, Li 2003], whereas the others are processed with an analytical method or based on clinical experience.

Among the existing evolutionary algorithms, Messy GA [Goldberg 1993] and the state-of-the-art evolutionary strategy CMA-ES (Evolution Strategy with Covariance Matrix Adaptation) [Hansen 2003] present very good convergence and speed properties. As Messy GA have recourse to very specific operators and CMA-ES to a heavy mathematical formalism, we preferred to stick to classical genetic operators (mutation, crossover and selection), which can be more easily adapted to the inverse planning problem, based on physical considerations. These operators were modified to optimize the parameters, *i.e.* target points and beam incidences, in a continuous space and to allow variations of the individual genome length, *i.e.* of the number of beams. The continuous aspect of our method was introduced by using the real coding of the individuals instead of the binary coding [Janikow 1991, Herrera 1998, Vukovic 1999] and a specific non-uniform mutation scheme [Michalewicz 1992]. Genome size variations were implemented using a cut-and-splice crossover operator [Cavill 2006].

In section 3.2, the dose simulation scheme adopted in this work is succinctly described (sec-

tion 3.2.1), followed by a description of the proposed GA (section 3.2.2). The convergence results presented in section 3.3 are discussed in terms of dynamics and efficiency in a simple test case (section 3.3.1) and in a clinically-realistic case (section 3.3.2).

3.2 Optimization scheme

We propose to optimize a pencil beam scanning (PBS) treatment plan in protontherapy based on a GA. The beam target positions, incidence angles as well as the number of beams are optimized simultaneously. The dose distribution model is described in section 3.2.1 and the different parts of the GA are detailed in section 3.2.2.

3.2.1 Dose calculation

In this study, a simplified pencil beam description is adopted to favor speed as the GA approach requires many generations (typically 10^3) and, for each generation, many dose simulations. Every pencil beam is described as a single ray. It is worthy of note that this model does not account for the lateral straggling of ions and the Gaussian transversal profile of the pencil beams. The main steps of the dose calculation are the following:

- A beam is oriented in space by its incident direction (angles θ and ϕ) and target position (vector \mathbf{p}) considered as the Bragg peak position. This determines the energy of the beam. The corresponding depth-dose profile is obtained using a set of profiles in water, pre-calculated using the Monte Carlo (MC) code Geant4 [Agostinelli 2003, Allison 2006]. The material heterogeneities are taken into account by the water equivalent path length method [Batin 2008].
- Each beam is propagated in a voxel matrix using a fast raycasting method [Siddon 1985, Jacobs 1998, Zhao 2003]. This method returns the list of voxels traversed by the beam with the corresponding path lengths. It makes it possible to calculate the dose deposited by a beam with unit fluence in every voxel along its trajectory.
- A fast gradient-based method is then used to optimize the beam fluence values, so that a homogeneous dose is obtained in the PTV.

Note that the dose simulation model is independent from the GA optimization and can be replaced in a straightforward way by physically more realistic models (with increased computational cost).

3.2.2 Variable length genetic algorithm

In the GA approach, a set of individuals represented by a list of genes evolves simultaneously through the landscape, *i.e.* the solution space of the problem. The proposed method is based on the classical mutation, crossover and selection GA operators:

- Mutation modifies the genes of individuals with a probability p_m (generally small).
- Crossover mixes two individuals by exchanging parts of their genetic material with a probability p_c (generally high).
- Selection retains an individual in the next generation with a selection probability based on its fitness score.

These operators were adapted to the context of treatment planning, including (i) a continuous parameter representation (through real parameter coding), (ii) a non-uniform mutation scheme, (iii) a clinically-relevant objective function associated to an exponential ranking operator, and (iv) a variable-length individual genome, *i.e.* number of beams (through a cut-and-splice

crossover).

3.2.2.1 Parameter coding

In GAs, the coding of individuals (genotype) is generally different from their real representation (phenotype). The most common ways to code the genes in GAs are the binary and real coding. The binary coding represents an individual as a list of parameters (*i.e.* vectors or angles) transformed into binary chains of fixed size whereas, in the real coding, the individual is directly coded by the real parameter values. It has been proved [Janikow 1991, Herrera 1998] that real coding was able to avoid the Hamming cliffs phenomenon [Rothlauf 2002] known to be present in the binary coding. Real coding is also preferable for optimization problems where the objective function is a real value [Vukovic 1999].

In what follows, an individual is defined as a set of beams, defined by their target position and incidence angles.

3.2.2.2 Non-uniform mutation

A mutation operator adapted to real parameter coding was defined. The most common way is to select a mutant parameter with a probability p_m (typically about 0.01) and to add a Gaussian noise of fixed FWHM to the parameter value. This scheme, well-suited for fixed size individuals, presents some disadvantages when considering a varying size genome. As the crossover operator makes the beam number increase, the average distance between parameter values (*e.g.* target positions in the PTV region) becomes smaller and smaller leading to an unadapted FWHM of Gaussian noise. Moreover, if the same individual is selected more than once in a generation, the small mutation probability p_m is not sufficient to create a significant difference between these individuals.

To tackle these issues, a non-uniform mutation scheme was used [Michalewicz 1992]. At each generation all the coding parameters are modified by adding an exponentially decreasing noise as follows:

$$v'_p = v_p \pm \delta(\lambda_p) \quad (3.1)$$

where v_p and v'_p are respectively the old and new values of parameter p , δ is a fluctuation randomly picked in the exponentially decreasing distribution of mean λ_p . In the case of the target position, this operation is repeated for every space coordinate. An empirical rule was established to rule the evolution of λ_p : if no better solution is found during 20 generations, all λ_p values decrease by 10%. In addition, a simple rule is defined for the non-coding parameters (see section 3.2.2.4), specifying that the beam is randomly reinitialized, for it to contribute to the forthcoming genetic evolution.

An automatic method was developed to set the initial λ_p values. For target positions, it is chosen equal to the mean distance between two neighbor target positions considering a uniform distribution of the initial positions in the tumor. We applied the same method for the perturbations of incidence angles ϕ and θ considering a uniform distribution around the tumor.

3.2.2.3 Objective function and selection

The purpose of the objective function is to assess the adaptation of an individual to its environment. In treatment planning, the dose distribution map of an individual is compared to a prescribed distribution segmented into regions of interest. We consider PTV, OAR and

NT region types. The score is calculated using squared residuals [Scheibmann 2004, Li 2004] as follows:

$$f_{obj} = \sum_{i=0}^I f_i \quad (3.2)$$

with

$$f_i = \frac{1}{N_i^*} \sum_{n=1}^{N_i} \delta_{i,n} (d_n - p_i)^2 \quad (3.3)$$

where f_{obj} is the total score of the objective function, I is the total number of regions, f_i is the region score, N_i^* a normalization factor, n is the n^{th} voxel in the i^{th} region containing N_i voxels, d_n is the deposited dose, and p_i is the dose prescription. $\delta_{i,n}$ is a boolean flag which is set to 1 except for OAR and NT region if $d_n \leq p_i$. The aim of f_{PTV} is to tend to the prescribed dose values whereas f_{OAR} and f_{NT} ensure the dose stays lower than a limit. The normalization factor N_i^* is set to the number of voxels in the case of PTV and OAR. As the NT region often has many more voxels than other regions, N_{NT}^* represents the number of NT voxels crossed by the beams, averaged over the individuals. To account for the varying number of beams, N_{NT}^* is updated every 50^{th} generation.

Associated to the objective function, a selection operator was defined. In the classical selection scheme, individuals are randomly picked in the current generation using a probability proportional to their score. However, with this method, a highly adapted individual can easily screen the others, leading to premature convergence. Therefore, an exponential ranking selection scheme [Blickle 1996] was used, in which the selection probability depends on the rank of the individual and not directly on its objective function value. This highly favors the best individuals while allowing fit (but not optimal) individuals to participate to the optimization process.

3.2.2.4 Cut-and-splice crossover

The cut-and-splice crossover [Cavill 2006] is a well known operator which makes it possible to introduce perturbations in the individual size (number of beams). In contrast with the one-point crossover where a single cut point is randomly chosen for the two parents, the cut-and-splice operator generates a random cut point for each of them. For example, parents of sizes (s_1, s_2) and random cut point positions (α_1, α_2) will generate children of sizes $(\alpha_1 + s_2 - \alpha_2, \alpha_2 + s_1 - \alpha_1)$. This operator was tested but did not produce satisfactory results in the absence of any constraints on the cut point positions. To deal with this issue, a modified cut-and-splice crossover scheme was proposed:

$$\begin{cases} s_1 = \alpha + \beta \\ s_2 = k(\alpha + \beta) \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} s'_1 = \alpha + k\beta + \delta_1 - \delta_2 \\ s'_2 = k\alpha + \beta + \delta_2 - \delta_1 \end{cases} \quad (3.4)$$

where s is the parent size, s' the child size, α the cut position of parent 1, β the remaining length of parent 1 and k the ratio of parent sizes s_2/s_1 . δ is a random perturbation generated with a Gaussian distribution centered at zero. Note that cut points are always chosen between beams. The FWHM is set so that δ is quite small (FWHM between 2 and 10 beams) leading to a slowly increasing number of beams (because individuals with larger numbers of beams provide a better geometrical coverage of the PTV). Accordingly, the mean beam fluence slowly decreases. A lower limit of the beam fluence is applied to control the beam number. If the beam fluence is below this limit (after the fluence optimization process, see section 3.2.1), the beam is considered as non-coding (its contribution to the dose is not taken into account in the objective function). A minimum number of 2×10^3 protons per beam was chosen.

3.3 Results

In this section, we study the global dynamics of the proposed variable length GA, i.e. how the inclusion of the beam number in the genetic process affects the evolution (see section 3.3.1). Then the optimization of a clinically-realistic test case is fully detailed (see section 3.3.2).

3.3.1 Global GA dynamic

The introduction of the beam number in the optimized parameters modifies the GA dynamics. The genetic operators used to control the individual size have to be tuned. These two aspects are investigated through (i) a comparison between genetic algorithms with and without operators specific to the variable length and (ii) a study of the influence of the initial beam number and crossover perturbation.

All the optimization test cases presented in this section were carried out on an artificial C-shaped tumor (figure 3.1). The volume is composed of $64 \times 64 \times 64$ of cubic voxels of water with a 1 mm voxel size. The optimized parameters are the target position \mathbf{p} restricted to the tumor volume and the angle ϕ comprised between 0 and 360° (the irradiation is planar). The dose prescribed to the PTV is 4 Gy and the limits for the OAR and NT are respectively 0 and 1 cGy.

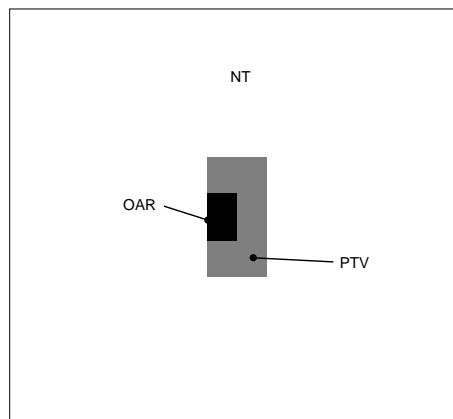


Figure 3.1: C-shaped tumor model. The volume is composed of $64 \times 64 \times 64$ cubic voxels of water with a 1 mm voxel size.

3.3.1.1 Effects of variable length specific operators

The dynamics of the proposed GA is investigated by means of a comparison with two simpler algorithms in which only some of the operators presented in section 3.2.2 are activated. All algorithms use real coding (section 3.2.2.1) as well as the objective function and selection operator (section 3.2.2.3). The two simpler algorithms are the following:

- The first one only uses basic operators which do not affect the number of beams, i.e. the classical 1-point crossover and the non-uniform mutation operator (section 3.2.2.2) without the concept of non-coding genes.
- The second one uses the previously proposed specific operators: cut-and-splice crossover (section 3.2.2.4) and non-uniform mutation restricted to the random replacement of non-coding genes.

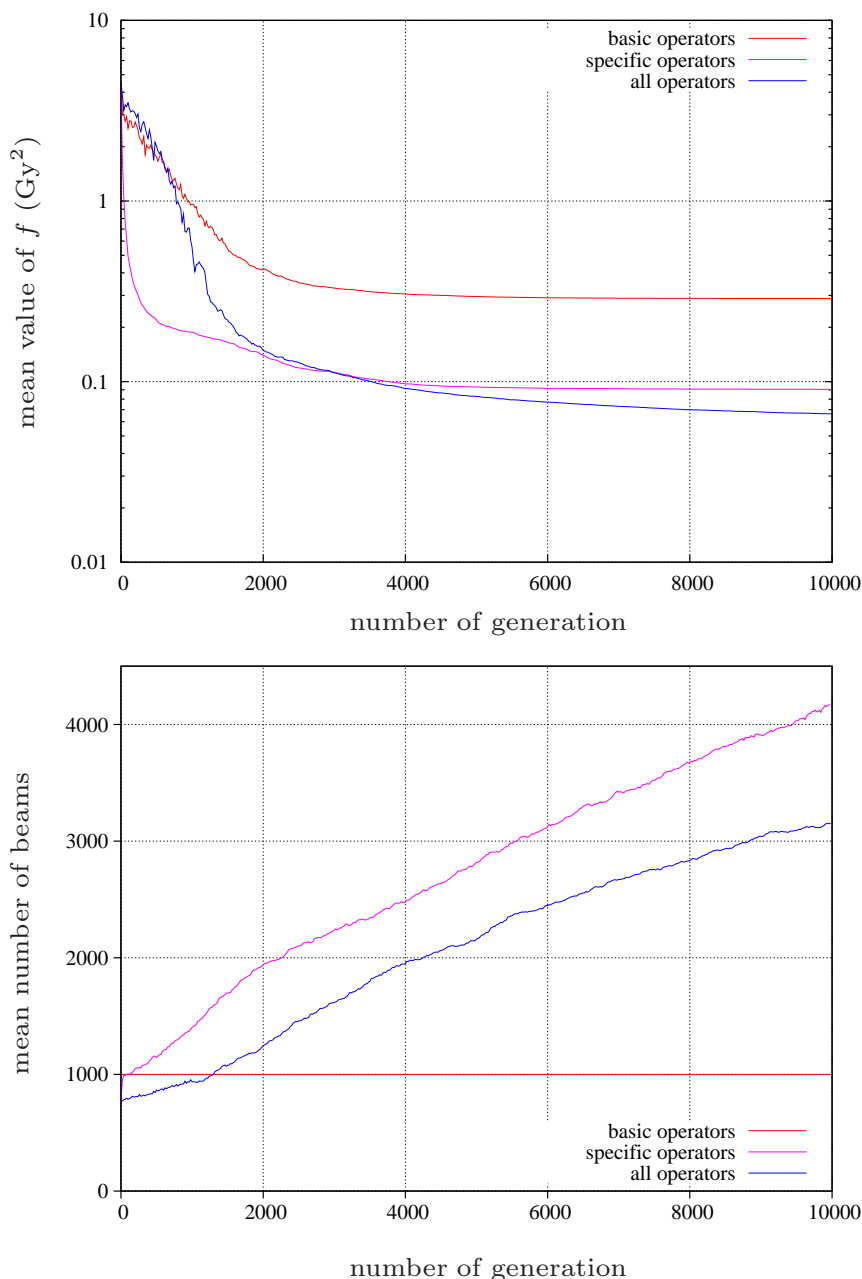


Figure 3.2: Convergence curves (top) and evolution of mean number of coding beams (bottom) in the case of the proposed algorithm (labeled 'all operators') and of the two simpler algorithms ('basic' and 'specific' operators).

The population size was set to 50 individuals, the initial beam number to 1000 and the crossover rate to 0.5. The convergence of the objective function and the corresponding evolution of the number of beams are represented in figure 3.2.

We can see that the three algorithms converge to different values of the objective function. With the basic operators, in spite of the fixed number of beams, the objective function (red lines) decreases sharply in the first 2000 generations and reaches a minimum after about 6000 generations. This behavior can be explained by the optimization of the beam layout, enhanced by the restricted number of beams. In contrast, with the specific operators, genetic diversity is

generated by the constant bringing of new beams and the random replacement of non-coding beams, which leads to a very fast evolution during the 500 first generations. However the decrease of the objective function progressively stops when the number of beams increases. It is worthy of note that the beam number continues to grow linearly without any additional benefit. In this case, the optimization of the objective function comes from the increase in the number of beams rather than the quality of the beam layout. In the case of the proposed GA ('all operators'), the evolution process displays two different regimes: (i) during the first 1000 generations the beam layout is optimized with only slight variations in the number of beams and a drop of the mean value of the objective function; (ii) then the number of beams increases (variable length dynamics) and are successfully used to further improve the objective function by performing a local search. The final solution is better than with the specific operators alone, with a lower number of beams. The proposed algorithm is thus a satisfactory trade-off between the quality of the beam layout and the number of beams.

3.3.1.2 Setting of GA parameters

In what follows, the influence of crossover perturbation, initial number of beams and fluence limit are discussed.

Influence of crossover perturbation Two tests were carried out with Gaussian perturbation δ of FWHM respectively equal to 2 and 10 beams (see section 3.2.2.4). The population size was set to 50 individuals, the initial beam number to 50 and the crossover rate to 0.5. The convergence of the objective function and the corresponding evolution of the number of beams are represented in figure 3.3.

The results show that the cut-and-splice operator directly drives the evolution of the number of beams: with a high crossover perturbation (blue line) the number of beams increases much faster than with a low perturbation.

However, the objective function reaches almost identical mean values: the search is mainly driven by the mutation operator and not by the cut-and-splice crossover. A high crossover perturbation favors a research based on the quantity of genes to the detriment of mutation-based optimization. In addition, the low perturbation optimization considerably reduces the calculation time since a smaller number of beams has to be simulated.

Influence of initial beam number The influence of the initial number of beams in the genetic process was studied by running tests with 50, 1000, 2500 and 5000 initial beams. The crossover perturbation was set to a FWHM of 2 beams and all other genetic parameters were kept the same as in paragraph 3.3.1.2. Figure 3.4 presents the convergence of the objective function and the corresponding evolution of the number of beams.

Like in the crossover perturbation study, the dynamics of the objective function are almost identical and converge to the same solution. The evolution of the number of beams for the different initial configurations seems to eventually tend to the same asymptotic value. However, the genetic optimization of the beam layout is more efficient when a smaller initial number of beams is considered: it is more difficult to optimize a large number of beams from scratch than to gradually integrate new beams at each generation.

Influence of fluence limit The role of the fluence limit is to prevent the formidable increase of the number of beams that would most likely happen with the cut-and-splice crossover. Two tests

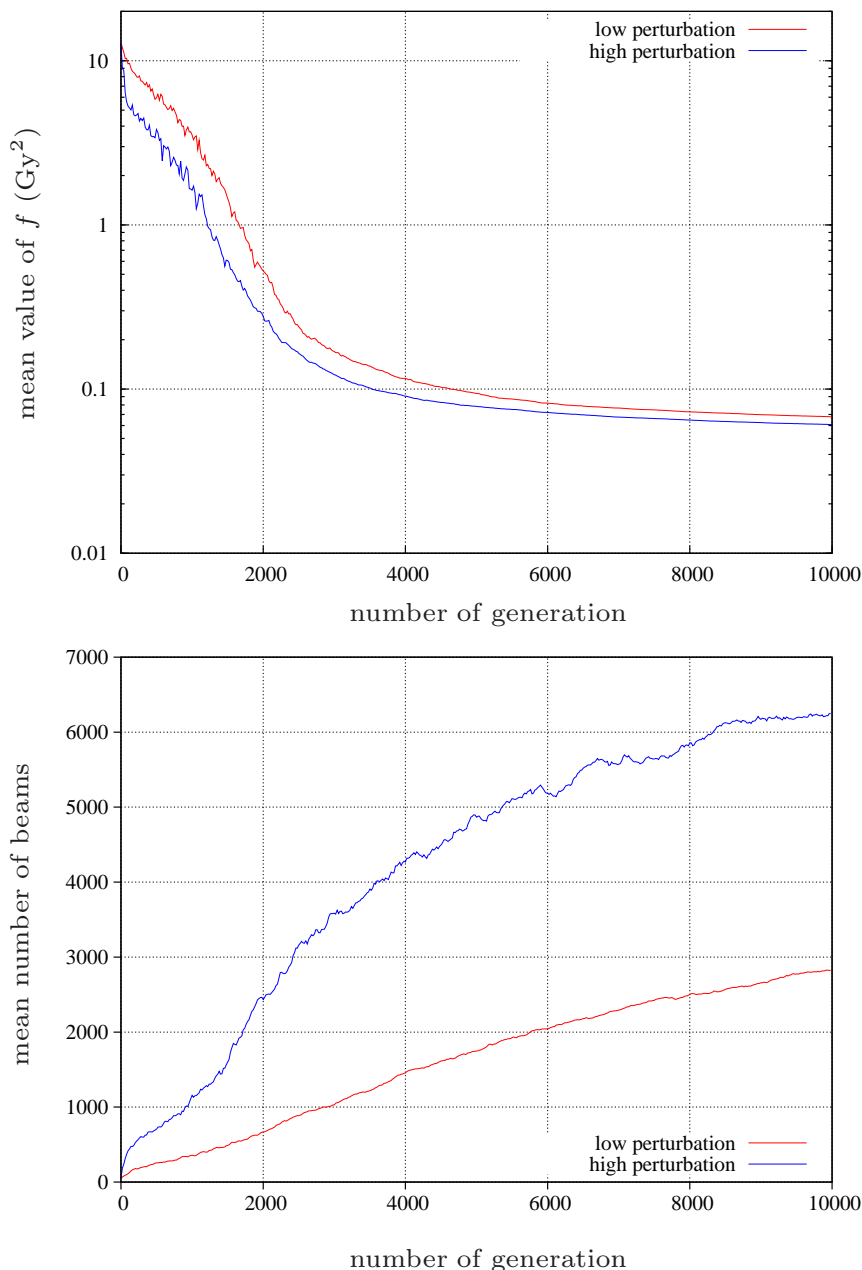


Figure 3.3: Influence of the crossover perturbation on the evolution. The convergence of the objective function (top) and the evolution of the mean number of coding beams (bottom) are represented for a 2-beam (red lines) and 10-beam (blue lines) FWHM Gaussian perturbation.

were carried out with fluence limits of 2000 and 10000 particles per beam and are represented in figure 3.5.

Contrary to the crossover perturbation and initial number of beams, the fluence limit constrains the objective function as we can see in figure 3.5 (top). The optimization process displays two successive phases: (i) the number of beams increases first and the total number of incident protons (needed to obtain the prescribed dose in the PTV) is therefore gradually distributed over a larger set of beams, which reduces the average fluence per beam; (ii) then the fluence reaches the limit which stops the increase in the number of coding beams. The asymptotic value of the

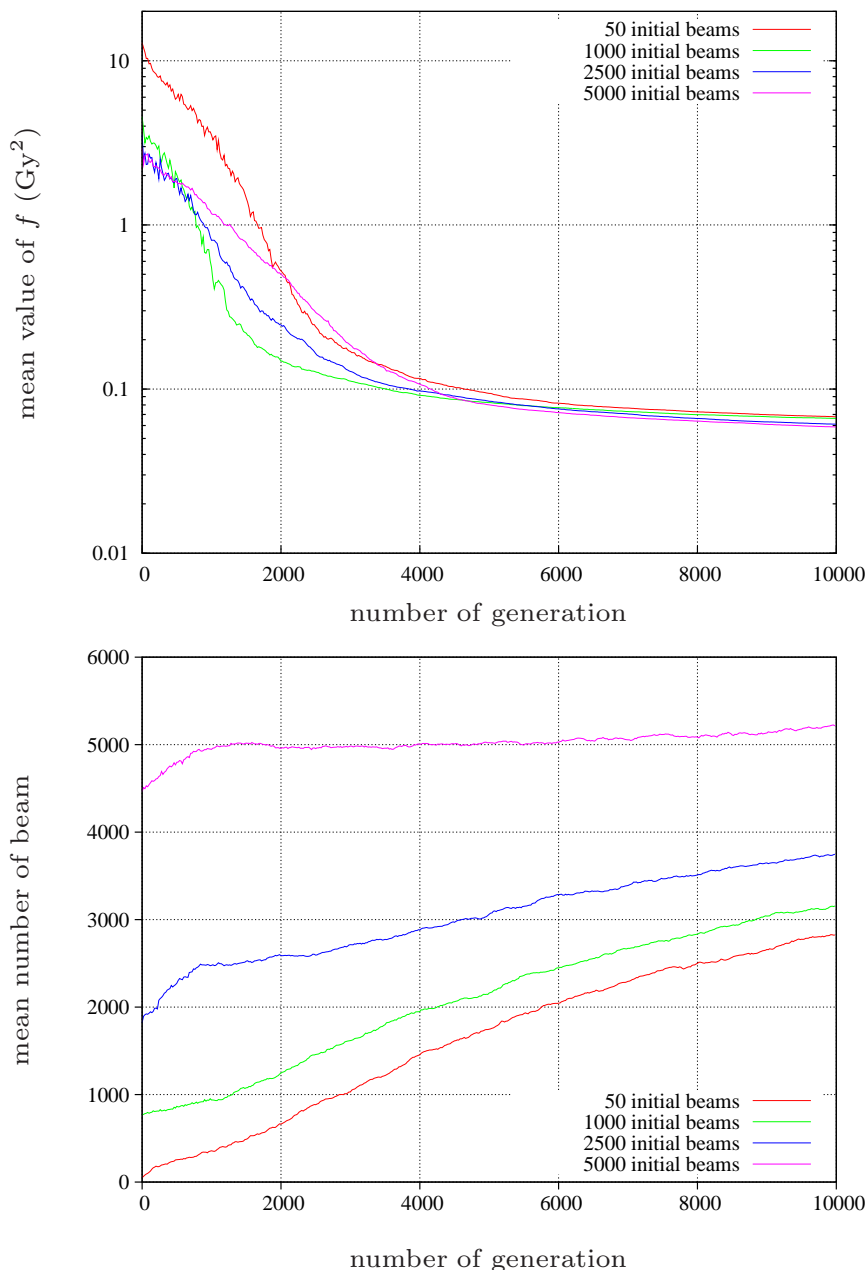


Figure 3.4: Influence of the initial beam number on the evolution process. The convergence of the objective function (top) and the evolution of the mean number of coding beams (bottom) are represented for 50, 1000, 2500 and 5000 initial beams.

number of coding beams is directly related to the fluence limit, which is driven by the physics: a smooth depth-dose profile cannot be obtained with a poor statistics. We observed with the Geant4 MC code that a limit of 2000 particles per beam leads to acceptable depth-dose profiles in the case of proton pencil beams. The quality of the beam layout is still given by the number of degrees of freedom (i.e. the number of beams), the higher the fluence limit, the lower the quality of the beam layout at convergence.

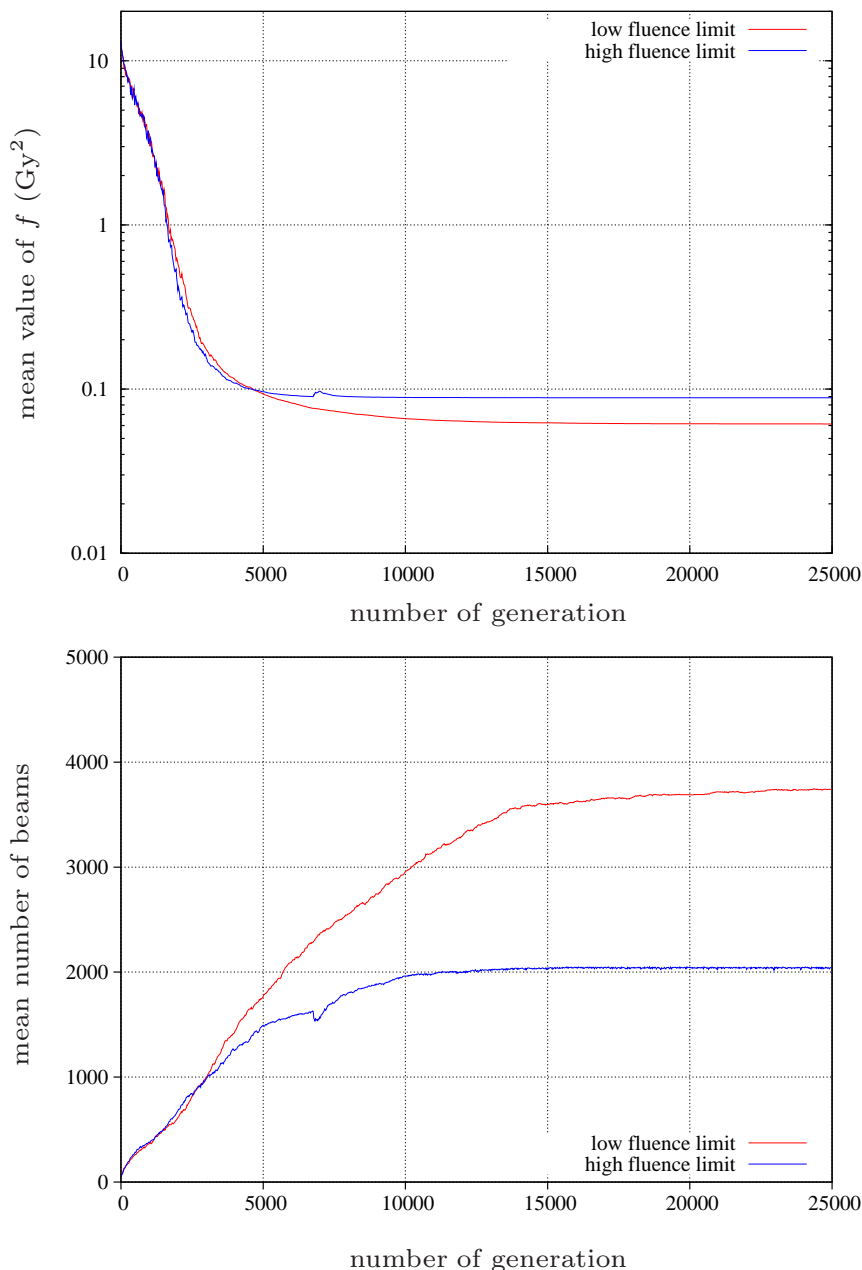


Figure 3.5: Influence of the fluence limit on the evolution. The convergence of the objective function (top) and the evolution of the mean number of coding beams (bottom) are represented for fluence limits of 2000 and 10000 particles per beam.

3.3.2 Clinically-realistic optimization

Our algorithm was tested on a clinically-realistic case based on a CT model of a human head (see figure 3.6). This model consists of a single PTV of 5.8 cm^3 surrounded by typical OAR regions for a brain tumor case, i.e. the eyes, the optic nerves, the temporal lobes and the brain stem. The rest of the head volume is considered as NT regions. The dose prescription to the PTV is set to 4 Gy and the dose limits to OAR and NT regions respectively to 0 and 0.01 Gy. Note that for the eyes, the optic nerves and the temporal lobes, left and right parts are independent regions.

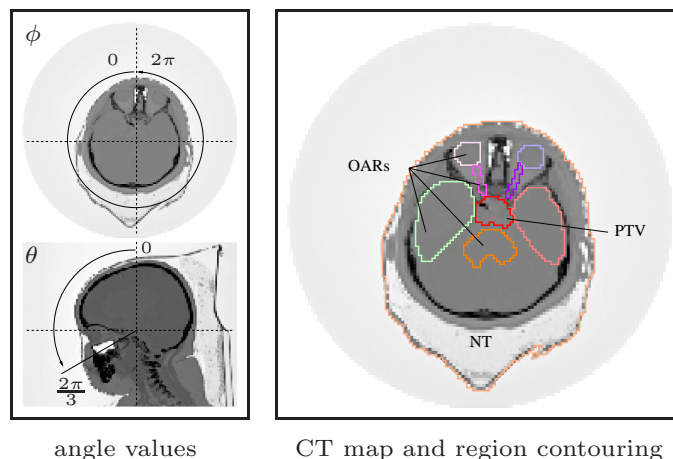


Figure 3.6: Human head model derived from a CT scan. The volume is composed of $128 \times 128 \times 107$ cubic voxels of edge 2.5 mm. This model consists of a single PTV surrounded by the following OARs: the eyes, optic nerves, temporal lobes and brain stem.

The optimization concerns the target positions and the beam incidence angles ϕ and θ . Target positions \mathbf{p} are restricted to the PTV region, ϕ is defined between 0° and 360° and θ between 0° and 120° in order to avoid the irradiation of the inferior part of the body (figure 3.6, left). These parameters are randomly initialized. All the operators proposed in section 3.2.2 are used, with crossover rate and perturbation set to 0.5 and 2 beams FWHM, respectively. The population size is set to 50 individuals and the initial number of beams to 200. Figure 3.7 shows the convergence of the objective function components.

We can see that the relative contributions to the objective function evolve during the optimization. At the beginning, PTV and NT regions represent about 96% of the total objective function value. This is due to the low number of beams that cannot fully cover the PTV region and concentrate high dose in NT voxels. On the contrary, OAR regions benefit from this situation since only a few OAR voxels are irradiated. All along the optimization process, the contribution of the NT region remains the largest because every beam has to pass through NT. In spite of those unequal contributions, all the components of the objective function are optimized simultaneously. Note that the normalization of the region score by the number of voxels in the region (see section 3.2.2.3) is the cause of higher noise in the convergence curve of small regions.

In the evolution of the number of beams (figure 3.7, bottom), the slope changes after about 5600 generations. Before this point, the PTV benefits from a fast increase in the number of beams, which leads to an excellent coverage of the tumor volume. Then the PTV objective reaches a minimum due to the stop condition of the gradient-based fluence optimization (see section 3.2.1). The optimization is then driven by the NT region for which the spreading of the dose and consequently a higher number of beams is useful.

The initial and final dose maps are represented in figure 3.8 for the 50th slice of the volume, which includes most OAR regions. In the initial dose map, the PTV coverage with 200 beams is not satisfactory and a few beam trajectories pass through OAR regions. In the final dose map obtained with about 3000 optimized beams, the dose in the PTV region is almost perfectly homogeneous (the largest deviation from the prescription is 7.5×10^{-4}). The algorithm has also found a suitable beam layout, avoiding OARs and limiting the dose to NT.

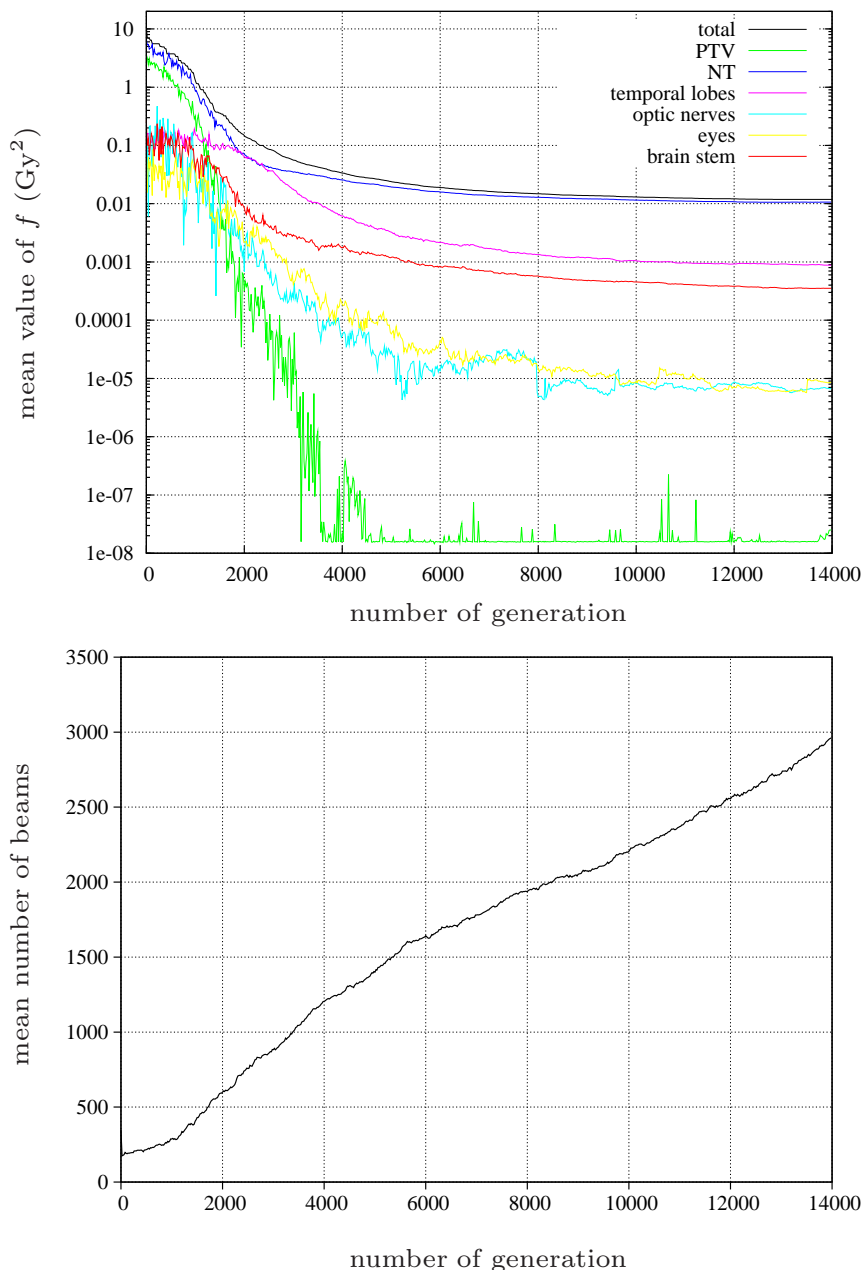


Figure 3.7: Convergence of the objective function and evolution of the mean number of coding beams for the human head model optimization. The total objective function as well as the contributions of each region are represented. For the sake of clarity, OAR regions of same type, e.g. left and right eyes, were regrouped under a single label.

3.4 Conclusion

In this paper, we proposed a new inverse planning method intended to find the optimal beam layout for the spot scanning technique. A variable length GA with continuous parameters optimization combined with a gradient method is used to optimize simultaneously the beam number, the target positions and the incidence angles. This optimization tool was developed in a modular way in order to take into account multiple regions of different types, with different dose constraints. We took great care in choosing the genetic operators to make the best use of

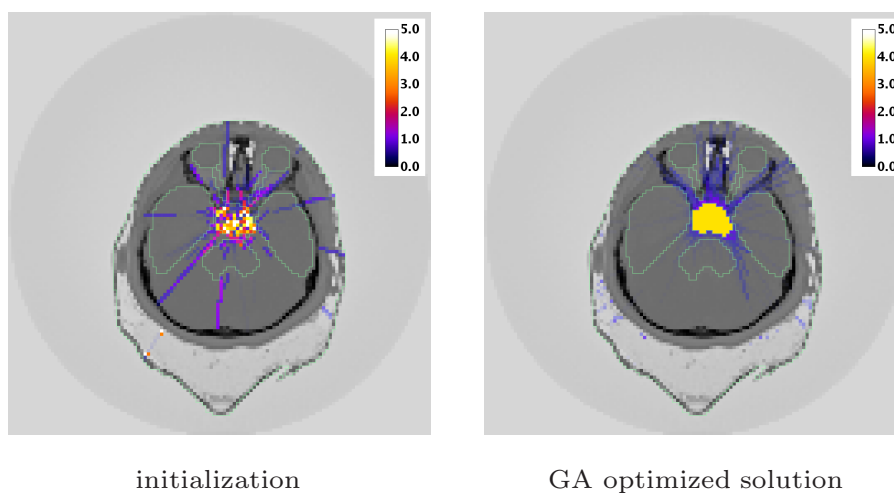


Figure 3.8: Initial and final dose maps (50th slice) of the brain tumor model optimization. For the sake of clarity, the contouring of regions has been overlaid to the dose maps and the dose outside the NT region has not been represented.

the GA characteristics:

- we adopted a non-uniform mutation scheme adapted to real coding which does not require the definition of a mutation rate. The genetic process is accelerated by a reinitialization of non-coding beams.
- we introduced a modified cut-and-splice crossover operator to make the beam number evolve smoothly.
- a rank-based selection operator is used to avoid premature convergence.

The dynamics of the proposed GA was first studied using a simple optimization test case. The influence of the initial beam number and mutation and crossover operator settings was discussed. It was found that simple rules are sufficient to tune the algorithm and obtain efficient convergence. Our method was then successfully used in a clinically-realistic test case.

Robustesse

Sommaire

4.1	Introduction	55
4.2	Positionnement par rapport à l'état de l'art	58
4.2.1	Incertitudes en hadronthérapie	58
4.2.2	Méthodes d'optimisation	59
4.2.3	Discussion	59
4.3	Méthode d'optimisation par erreur maximale	60
4.3.1	Prise en compte des incertitudes	60
4.3.2	Fonction objective	61
4.3.3	Optimisation des intensités	62
4.3.4	Dynamique de convergence	63
4.3.5	Échantillonnage des vecteurs de déplacement	65
4.4	Schémas d'irradiation robustes	66
4.4.1	Modèle de tumeur en forme de C	67
4.4.2	Incertitudes de parcours	68
4.4.3	Incertitudes de positionnement	70
4.4.4	Discussion	72
4.5	Optimisation d'un plan de traitement en IMPT : cas clinique	74
4.5.1	Modèle de tumeur cérébrale et conditions d'optimisation	75
4.5.2	Incertitudes de parcours	76
4.5.3	Incertitudes de positionnement	78
4.5.4	Optimisation simultanée des incertitudes de positionnement et de parcours	79
4.6	Conclusion	82

4.1 Introduction

Les techniques de spot scanning sont capables de délivrer une dose homogène dans le PTV tout en évitant l'irradiation des OAR. Plusieurs études ont démontré que les plans de traitement issus de l'hadronthérapie (techniques SFUD et IMPT confondues) sont comparables à ceux obtenus par les modalités utilisant les rayons X en terme d'homogénéité de la dose dans le PTV [Baumert 2001, Weber 2004, Thorwarth 2008]. Ces mêmes travaux mettent en avant la capacité de l'hadronthérapie à diminuer considérablement la dose déposée dans les OAR et dans les tissus sains. La dose intégrale déposée dans le patient peut être ainsi diminuée d'un facteur 3 par rapport aux traitements par radiothérapie classique et d'un facteur 2 par rapport aux traitements par IMPT. Cependant, les plans de traitements en hadronthérapie ont le désavantage d'être plus sensibles aux incertitudes que les plans utilisant les rayons X. Les incertitudes de positionnement concernent toutes les modalités d'irradiation alors que les incertitudes de parcours, influant sur la profondeur du pic de Bragg, sont spécifiques aux ions. Une description détaillée

de ces incertitudes est disponible en section 4.2.1. Cette sensibilité particulière provient du profil de dose spécifique qui constitue également l'avantage majeur des ions. Afin de bénéficier de cet avantage et pour éviter qu'il devienne un inconvénient, les incertitudes doivent être diminuées et prises en compte lors du processus de planification.

SFUD et IMPT

Au sein même de l'hadronthérapie, les méthodes de SFUD et d'IMPT réagissent différemment face aux incertitudes. Afin d'illustrer ces différences, nous proposons de les comparer sur un exemple schématique (section 4.4.1). Le volume, de taille réduite, consiste en une tumeur en forme de C (CTV) placée au centre d'un cylindre d'eau entouré d'air et dont le creux est un OAR. Une marge de 2 mm, dont l'objectif est de prendre en compte les incertitudes, est ajoutée autour du CTV afin de former le PTV. Les plans de traitement, constitué de trois champs fixes dans un même plan, sont établis à l'aide de l'algorithme présenté dans la section 3. Pour la méthode SFUD, les intensités des trois champs sont optimisées séparément contrairement à l'IMPT. Dans les deux cas, le volume cible correspond à la région PTV, l'OAR étant un objectif secondaire.

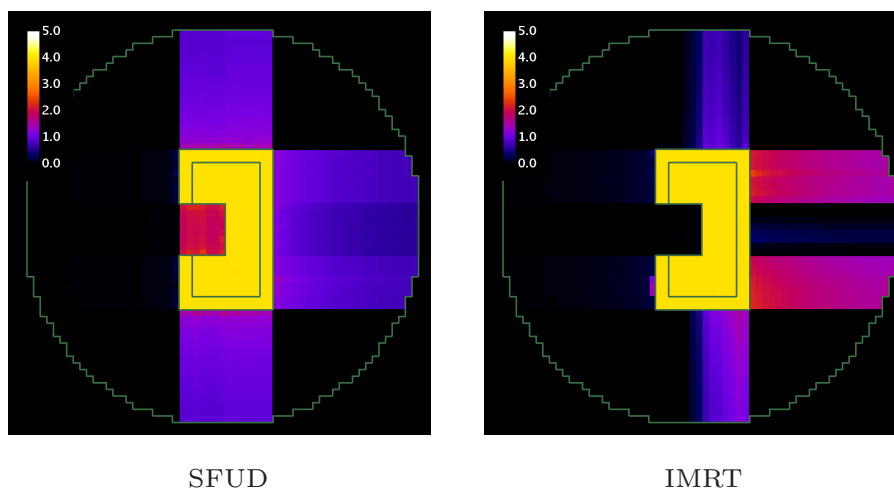


FIGURE 4.1 – Distributions de dose nominales du plan SFUD (gauche) et IMPT (droite).

La figure 4.1 montre les distributions de dose pour le plan SFUD (gauche) et le plan IMPT (droite). Celles-ci montrent clairement que l'IMPT est supérieur à la méthode SFUD pour épargner les zones critiques. L'optimisation séparée des champs de la méthode SFUD combinée aux incidences choisies force le dépôt de dose dans l'OAR par les deux verticaux. Ce n'est pas le cas pour l'IMPT qui possède beaucoup plus de degrés de liberté, permettant ainsi d'éviter cette zone. L'homogénéité du CTV est, quant à elle, très bonne dans les deux cas.

La figure 4.2 représente les histogrammes dose-volume soumis à des erreurs de positionnement (haut) et de parcours des faisceaux (bas) pour les deux méthodes (SFUD à gauche, IMPT à droite). Les courbes en traits pleins pour les deux régions reflètent bien les résultats visuels : une très bonne couverture du CTV pour les deux plans, et une dose pratiquement nulle délivrée dans l'OAR pour l'IMPT alors qu'elle atteint 50% de la prescription CTV pour la méthode SFUD. Les marges d'incertitudes montrent cependant que, pour le CTV, le plan SFUD est beaucoup moins sensible que l'IMPT pour laquelle l'homogénéité de la dose est sérieusement dégradée quel que soit l'erreur appliquée. La méthode SFUD, malgré une dose élevée déposée dans l'OAR, révèle

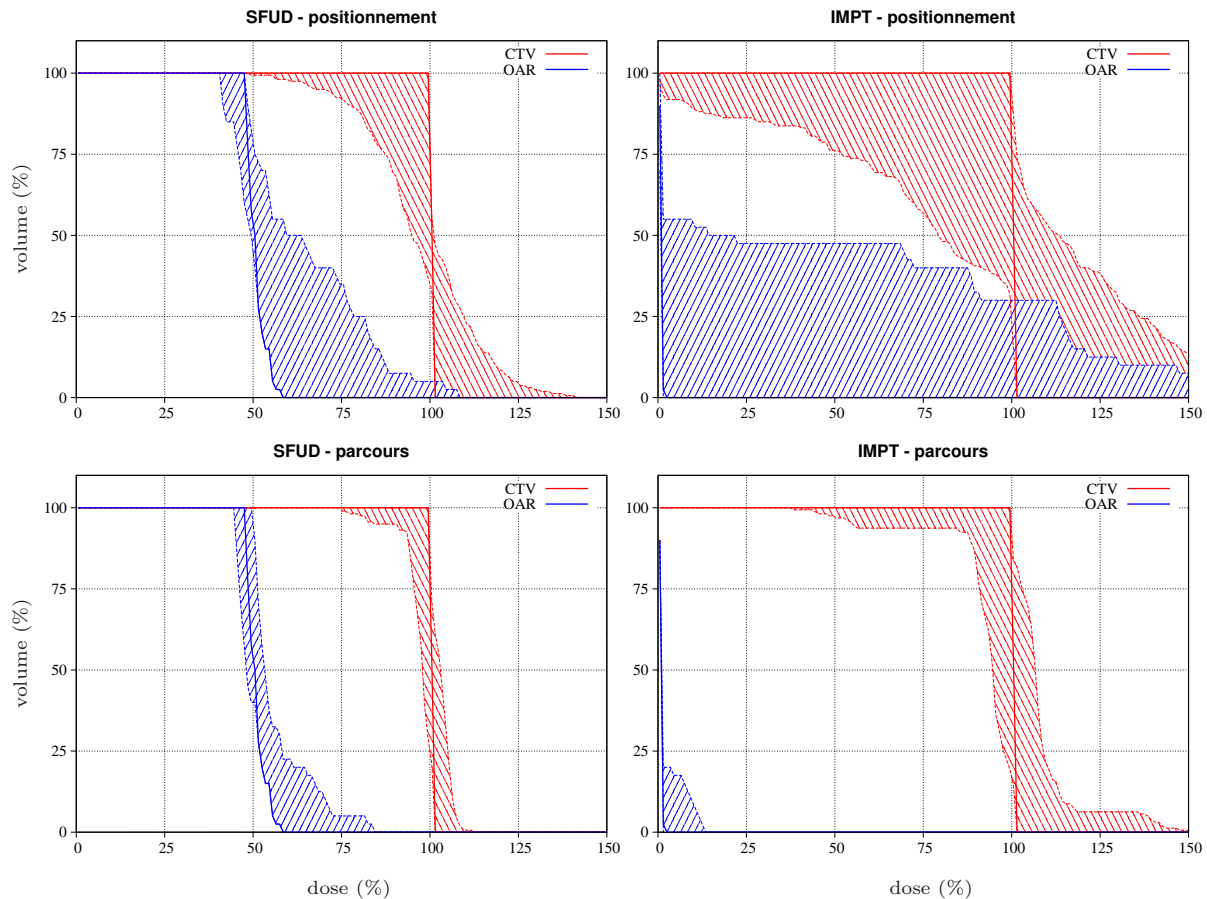


FIGURE 4.2 – DVH en SFUD (gauche) et IMPT (droite) pour le CTV et l’OAR de la figure 4.7. Les courbes en traits pleins correspondent aux distributions parfaites tandis que les zones hachurées correspondent aux marges d’incertitudes de positionnement (haut) et de parcours (bas).

également une meilleure stabilité en termes d’incertitude de positionnement pour cette région. Pour les deux méthodes, les incertitudes de positionnement sont particulièrement délétères car elles sont la source de points chauds et froids dans le CTV. La notion de PTV n’est pas synonyme de robustesse dans le cadre de l’hadronthérapie.

L’optimisation de la robustesse en hadronthérapie étant une voie de recherche relativement neuve, les traitements en SFUD sont actuellement plus répandus que l’IMPT. Il est en effet essentiel de conserver l’homogénéité dans la zone cible pour produire un traitement efficace. La dose reçue par les OAR quant à elle doit, dans le meilleur des cas, être nulle et, au minimum, être en dessous du seuil de dose prescrit par le radiothérapeute. L’IMPT optimisée en termes de robustesse reste néanmoins un thème de recherche très important compte tenu de la qualité des plans fournis par cette technique, notamment concernant la dose dans les OAR.

Objectifs

Dans le chapitre précédent, nous avons développé et testé un algorithme génétique destiné à optimiser la balistique d’un plan de traitement en protonthérapie. Celui-ci est particulièrement indiqué pour l’IMPT puisque les intensités sont optimisées simultanément pour un très grand nombre de faisceaux. Il permet également, par la libération des paramètres balistiques (angles

et positions visées) combinées à un nombre variable de faisceaux, d'établir des balistiques sans contraintes. Cependant, comme décrit dans le paragraphe précédent, les plans en IMPT sont très sensibles aux incertitudes contrairement à la méthode SFUD.

Nous proposons dans ce chapitre d'inclure la robustesse dans les objectifs de cet algorithme. La méthode n'implique aucun changement dans sa dynamique. La fonction objective seule est modifiée afin de prendre en compte plusieurs distributions de dose volontairement faussées. L'optimisation des positions ciblées et des angles d'incidences reste attachée au processus génétique. L'algorithme de gradient à pas exact optimisant les intensités des faisceaux est, quant à lui, modifié pour fournir une optimisation rapide et robuste.

Dans un premier temps, les incertitudes et les méthodes d'optimisation les prenant en compte seront décrites et discutées afin de mettre en avant les différences et contraintes liées à la libération des degrés de liberté en terme de robustesse (section 4.2). L'élaboration de notre méthode sera décrite en détail et testée (section 4.3). Dans un second temps, nous proposons une étude comparative des schémas d'irradiation de l'IMPT classique et de l'IMPT à haut degré de liberté (section 4.4) dans le cas d'erreurs de parcours et de positionnement.

4.2 Positionnement par rapport à l'état de l'art

4.2.1 Incertitudes en hadronthérapie

Deux types d'incertitudes ont été identifiées comme les plus délétères. Les incertitudes liées à la modélisation 3D du patient [Lomax 2008a] vont influencer sur le parcours des ions dans la matière et par conséquent sur la profondeur du pic de Bragg. Les deux causes identifiées de ce type d'incertitude sont (i) le bruitage des données CT lié à la précision du scanner [Chvetsov 2010] et (ii) la conversion de ces données en épaisseur équivalente eau (water equivalent path length ou WEPL) [Schaffner 1998, Rietzel 2007]. Ces facteurs, ayant le même ordre de grandeur, peuvent entraîner des incertitudes sur la position du pic de Bragg allant de 1 à 3 mm dans des situations classiques de traitement. L'erreur maximale de conversion des données CT en WEPL est estimée à $\pm 1.1\%$ dans l'eau et $\pm 1.8\%$ dans l'os pour l'utilisation de protons [Schaffner 1998].

Les incertitudes de positionnement, quant à elles, sont liées à la phase d'application du traitement et peuvent avoir des composantes inter-fractions et inter-champs [Lomax 2008b, Meyer 2010]. Pour un traitement impliquant plusieurs champs d'irradiation, la composante inter-fraction correspond à une différence de placement du patient par rapport à la table survenant entre deux fractions du traitement. Les incertitudes inter-champs, quant à elles, correspondent à un mouvement du patient lors d'une séance. L'application d'un champ est généralement rapide en comparaison du temps total de la fraction (quelques minutes comparé à environ une heure), c'est pourquoi on estime qu'il est plus probable que ce mouvement survienne entre deux champs. Des systèmes de positionnement et de contention sont généralement utilisés afin de limiter ces erreurs de positionnement mais on estime cependant que l'erreur totale peut atteindre plusieurs millimètres. Il existe également une composante intra-champ liée à un mouvement rapide et souvent répétitif (respiration ou rythme cardiaque par exemple) se déroulant pendant l'application d'un champ. Néanmoins ces types de mouvements restent spécifiques à certaines zones du corps et font appel à des techniques spécifiques (radiothérapie 4D, gating) qui ne seront pas développées ici.

4.2.2 Méthodes d'optimisation

Plusieurs approches ont été récemment proposées pour prendre en compte les incertitudes dans le processus de planification. Celles-ci, comme les méthodes classiques de planification, se concentrent sur l'optimisation déterministe des intensités des faisceaux de plusieurs champs fixés préalablement. Toutes considèrent des incertitudes arbitraires dont les maximums sont d'environ 5 mm pour le positionnement et compris entre 2 et 5 mm pour le parcours.

Unkelbach et al. [Unkelbach 2007] proposent d'optimiser la robustesse d'un plan de traitement vis-à-vis des erreurs de parcours selon deux méthodes. La première est une approche probabiliste utilisant un modèle analytique de l'incertitude sur le parcours et visant à minimiser la valeur attendue de la fonction objective. La seconde méthode utilise un nombre fixe d'erreurs sur le parcours appliquées à chacun des faisceaux d'ions et tente de respecter, pour chacune des combinaisons de faisceaux possibles, les contraintes de dose imposées aux différentes régions. Ces méthodes sont très générales puisqu'elles sont capables de considérer l'ensemble ou au moins une grande partie des combinaisons d'incertitudes entre plusieurs champs. Cependant, elles nécessitent une modélisation de l'incertitude qui peut poser problème en présence d'hétérogénéités et requièrent également un grand nombre de simulations de dose pour chaque champ. L'approche probabiliste a également été testée sur les incertitudes de positionnement et de parcours simultanément [Unkelbach 2009]. Le plan de traitement résultant montre qu'il est difficile de trouver une solution sans dégrader la distribution de dose nominale.

Pflugfelder et al. [Pflugfelder 2008] présentent une méthode d'optimisation visant à prendre en compte les incertitudes de positionnement et de parcours par l'intermédiaire de la pire réalisation. Cette méthode se base sur l'optimisation des pires valeurs de dose issues de distributions volontairement faussées. L'incertitude de positionnement, pour un champ entier, est prise en compte par cinq distributions : la distribution non bruitée et les décalages extrêmes selon les deux axes (x, y) perpendiculaires à l'axe z du champ. En effet, un décalage selon l'axe du champ modifie seulement la quantité d'air traversée et n'a que peu d'influence. L'incertitude sur le parcours est également estimée pour des valeurs extrêmes et un champ complet. Les résultats, issus d'une optimisation par gradient, montrent que la robustesse du plan de traitement final peut être considérablement augmentée pour les erreurs de positionnement et de parcours séparément. Comme précédemment, l'optimisation simultanée de ces facteurs d'incertitudes est difficile et nécessite un compromis entre leurs optimums obtenus séparément.

Très récemment, Inaniwa et al. [Inaniwa 2011b, Inaniwa 2011a] ont proposé une approche très différente. Celle-ci consiste à traiter directement les causes majeures d'incertitude plutôt que de diminuer leurs conséquences. Tout d'abord un objectif visant à diminuer les forts gradients de dose dans les champs est introduite dans la fonction objective. Ensuite un score caractérisant le risque de chaque faisceau pour les OAR permet de supprimer les faisceaux potentiellement dangereux. Cette approche est particulièrement intéressante puisqu'elle n'implique pas de simulation de dose supplémentaire.

4.2.3 Discussion

La principale contrainte liée à une approche génétique de l'optimisation est le coût en temps de calcul principalement représenté par le calcul de la fonction objective. À chaque itération, les distributions de dose correspondant à chaque individu (de 50 à 100 dans notre cas) doivent être calculées. Malgré un moteur de calcul de dose extrêmement rapide (section 2.2.3), les algorithmes testés dans les chapitres précédents restent très lent comparés aux TPS classiques (plusieurs heures/jours face à quelques dizaines de minutes). Une différence fondamentale existe également entre les approches proposées dans la littérature et la nôtre. Nous avons développé une méthode

d'IMPT à haut degré de liberté pouvant atteindre des solutions inédites et parfois difficile à appliquer à l'heure actuelle. Pour ces solutions idéales, la notion de champ ne s'applique que si le plan de traitement final se compose de champs identifiables, ce constat ne pouvant être fait qu'une fois le résultat final atteint.

La méthode proposée par Inaniwa et al. [Inaniwa 2011b, Inaniwa 2011a] semble la plus avantageuse puisqu'elle ne nécessite pas de calcul de dose supplémentaire. Néanmoins cette méthode est apparue trop récemment pour être prise en compte dans ce travail. Les approches probabilistes [Unkelbach 2007, Unkelbach 2009] sont, par contre, difficiles à prendre en compte telles qu'elles ont été développées à cause du grand nombre de simulation de dose nécessaires. Typiquement, considérant uniquement deux erreurs possibles (parcours maximal et minimal par exemple), le nombre de calcul de dose effectué pour dix faisceaux est de $2^{10} = 1024$. Une méthode simple pour réduire cette difficulté consisterait à ne tester qu'une partie des réalisations possibles à chaque itération, le grand nombre d'itérations permettant de couvrir l'ensemble du spectre des incertitudes. Après avoir testé cette méthode, il s'est avéré que la fluctuation de la fonction objective induite par le nombre restreint de réalisations testées empêche toute convergence de l'algorithme. La troisième approche se basant sur l'évaluation des distributions de dose dans le cas d'erreurs maximales [Pflugfelder 2008] est, par contre, tout à fait compatible avec l'approche génétique, moyennant quelques modifications. En effet, la réduction du nombre de distributions testées repose sur la simplification de l'incertitude de positionnement en composantes perpendiculaires aux champs. Notre approche ne permettant pas d'inclure cet a priori pour un champ, nous sommes forcés de conserver un échantillonnage de l'espace complet et de l'appliquer à l'ensemble des faisceaux.

Compte tenu des contraintes de temps de l'algorithme génétique, nous nous concentrerons uniquement sur les erreurs systématiques appliquées directement à l'ensemble des faisceaux, ne nécessitant qu'une simulation par erreur appliquée. Concrètement, nous modéliserons les incertitudes de positionnement inter-fractions (erreur constante sur l'ensemble de la fraction) et les incertitudes de parcours issues d'un volume CT faussé de manière homogène. Dans la prochaine section, la méthode à erreur maximale sera détaillée.

4.3 Méthode d'optimisation par erreur maximale

4.3.1 Prise en compte des incertitudes

Nous proposons d'optimiser la robustesse d'un traitement vis-à-vis des incertitudes de positionnement et de parcours. Ces incertitudes sont intégrées directement au moteur de calcul de dose de la manière suivante :

- L'erreur de positionnement consiste en un décalage des faisceaux dans l'espace. Le vecteur de déplacement δ_{pos} est appliqué à la position cible \mathbf{p} de chaque faisceau du plan de traitement :

$$\mathbf{p}' = \mathbf{p} + \delta_{pos} \quad (4.1)$$

- L'erreur de parcours est simulée par une erreur dans la conversion des données CT en WEPL exprimée sous forme de pourcentage d'erreur. Lors du calcul de dose, l'erreur δ_{WEPL} est appliquée de manière systématique pour chacun des voxels traversés par l'intermédiaire du facteur d'équivalence eau k_{mat} (section 2.2.4) :

$$k'_{mat} = k_{mat} \times (1 + \delta_{WEPL}) \quad (4.2)$$

Plusieurs couples d'erreurs de parcours et de positionnement ($\delta_{pos}, \delta_{WEPL}$) sont définis pour l'ensemble de l'optimisation, donnant lieu à autant de distributions de dose par individu à chaque itération. Dans la méthode proposée, le module du vecteur de déplacement représente le déplacement maximal estimé pour la situation de traitement considérée. La direction du déplacement est choisie, quant à elle, de manière à ce que l'ensemble des vecteurs de déplacement testés à chaque itération échantillonnent correctement l'espace. L'erreur de conversion des données CT en épaisseur équivalente eau δ_{WEPL} est fixée à 5% quelle que soit l'optimisation. En effet, il s'agit d'une donnée relative au parcours nominal d'un faisceau contrairement au positionnement qui est absolu. Cette valeur a été choisie de manière à surestimer les erreurs de parcours identifiées dans la littérature (section 4.2.1).

Nous définissons quatre types de couple d'erreurs représentant chacun un test particulier de la robustesse (tableau 4.1). Le premier, appelé calcul de dose nominal, correspond à une distribution de dose parfaite. Le deuxième et le troisième ont pour objectif de tester séparément respectivement les erreurs de positionnement ou de parcours seules. Le quatrième type est réservé aux combinaisons d'incertitudes de positionnement et de parcours. Le temps d'optimisation varie proportionnellement au nombre de simulation de dose à effectuer, en fonction des types d'erreurs testées à chaque itération. L'optimisation des erreurs de parcours ne nécessite que deux simulations de dose supplémentaires et est donc constant et relativement rapide. À l'opposé, les temps d'optimisation des erreurs de positionnement seules et des combinaisons d'erreurs croissent avec la qualité de l'échantillonnage de l'espace E_{pos} .

couples	types	nombres
$(\mathbf{0}, 0)$	nominal	1
$(\delta_{pos}, 0)$	position	E_{pos}
$(\mathbf{0}, \delta_{WEPL})$	parcours	2
$(\delta_{pos}, \delta_{WEPL})$	combinaison	$2 \times E_{pos}$

TABLE 4.1 – Classification des couples d'erreurs

4.3.2 Fonction objective

L'algorithme génétique à taille variable présenté dans le chapitre 3 possède une dynamique de convergence adaptée pour l'optimisation de plan de traitement en spot scanning. C'est pourquoi nous avons choisi de le réutiliser sans modifier sa dynamique. La robustesse, à l'image des méthodes proposées dans la littérature, peut être prise en compte dans la fonction objective seule. La fonction objective a donc été modifiée afin d'intégrer les distributions de dose volontairement faussées :

$$f_{total} = \frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \left(\frac{1}{E_t} \sum_{e=1}^{E_t} f_{obj}^{t,e} \right) \quad (4.3)$$

où f_{total} et $f_{obj}^{t,e}$ représentent respectivement la fonction objective totale et celle relative à l'erreur e de type t (tableau 4.1). Le nombre de catégorie T ainsi que le nombre d'erreurs E_t par catégorie dépendent de l'optimisation, sachant que l'objectif nominal est toujours présent. Concrètement, chaque terme de la fonction objective totale correspond à la moyenne des scores obtenus pour des couples d'erreur de même catégorie. Cette séparation est nécessaire pour assurer un bon équilibre des objectifs. Typiquement, avec un cumul simple des valeurs f_{obj}^e , la catégorie possédant le plus de représentants prendrait forcément l'ascendant sur les autres.

La fonction objective f_{obj} , calculée pour chaque erreur e de type t , reste la même que dans le chapitre précédent (équations 3.2 et 3.3) :

$$f_{obj}^{t,e} = \sum_{i=0}^I f_i^{t,e} \quad (4.4)$$

avec

$$f_i^{t,e} = \frac{1}{N_i} \sum_{n=1}^{N_i} \delta_{i,n} (d_n^{t,e} - p_i)^2 \quad (4.5)$$

où $f_{obj}^{t,e}$ est le score total de la fonction objective pour l'erreur e de type t , I est le nombre total de régions, $f_i^{t,e}$ et N_i sont le score et le nombre de voxels de la région i , $d_n^{t,e}$ est la dose déposée, et p_i est la prescription de dose. $\delta_{i,n}$ est une variable de contrainte fixée à 1 excepté dans le cas des régions OAR si $d_n \leq p_i$. Contrairement à sa version d'origine, cette fonction n'inclut pas la région NT. En effet, la robustesse d'un plan provient non seulement de l'agencement des faisceaux au sein du CTV mais aussi des incidences choisies. De ce point de vue, les incidences les plus délétères sont celles qui sont proches des zones de fortes hétérogénéités de densité transverses à l'axe du faisceau. L'objectif NT tend à réduire la dose dans les tissus sains par un étalement des faisceaux sans distinction de densités et peut donc entrer en conflit avec l'objectif de robustesse.

4.3.3 Optimisation des intensités

La nouvelle formulation décrite dans la section précédente permet de mesurer la robustesse d'un individu. Toutefois, celle-ci n'est optimisée que grâce à l'évolution des paramètres balistiques : les positions cibles \mathbf{p} et les incidences θ et ϕ de chaque faisceau. Les méthodes de référence présentées dans la section 4.2.2 se concentrent, elles, sur l'optimisation robustes des intensités et ont montré l'importance de ce paramètre. L'algorithme de gradient à pas exact (section 2.3.2), se chargeant de cette optimisation pour la région cible (CTV) dans notre cas, a donc été modifié afin de prendre en compte la nouvelle fonction objective. L'équation du score de la région CTV (équation 4.5) ainsi que sa dérivée pour une erreur e de type t peuvent être écrits sous la forme :

$$f_{CTV}^{t,e}(\mathbf{x}) = \sum_{n=1}^{N_{CTV}} (\mathbf{a}_n^{t,e} \cdot \mathbf{x} - p)^2 \quad (4.6)$$

$$\nabla f_{CTV}^{t,e}(\mathbf{x}) = 2 \sum_{n=1}^{N_{CTV}} (\mathbf{a}_n^{t,e} \cdot \mathbf{x} - p) \mathbf{a}_n^{t,e} \quad (4.7)$$

où \mathbf{x} est le vecteur des intensités, $\mathbf{a}_n^{t,e}$ est le vecteur de doses élémentaires déposées dans le voxel n par chacun des faisceaux et N_{CTV} est le nombre de voxels composant la région cible. L'algorithme de gradient simple consiste à minimiser la valeur de la fonction f_{total} (équation 4.3) par le biais du gradient $\mathbf{g}^{(i)}$ pour chaque itération i :

$$\begin{aligned} \mathbf{g}^{(i)} = -\nabla f_{CTV}(\mathbf{x}) &= -\frac{1}{T} \sum_{t=1}^T \left(\frac{1}{E_t} \sum_{e=1}^{E_t} \left(\nabla f_{CTV}^{t,e}(\mathbf{x}) \right) \right) \\ \mathbf{x}^{(i+1)} &= \mathbf{x}^{(i)} + \mu \mathbf{g}^{(i)} \\ \frac{df_{PTV}(\mathbf{x}^{(i+1)})}{d\mu} &= 0 \end{aligned} \quad (4.8)$$

où μ est le pas pour lequel la dérivée de la fonction objective est nulle. Même avec cette fonction objective complexe, il est possible de calculer ce pas de manière exacte :

$$\mu = \frac{\sum_{t=1}^T \left(\frac{1}{E_t} \sum_{e=1}^{E_t} (A^{t,e}) \right)}{\sum_{t=1}^T \left(\frac{1}{E_t} \sum_{e=1}^{E_t} (B^{t,e}) \right)} \quad (4.9)$$

avec

$$\begin{cases} A^{t,e} &= \sum_{n=1}^{N_{CTV}} \left(p - \mathbf{a}_n^{t,e} \cdot \mathbf{x}^{(i)} \right) (\mathbf{a}_n \cdot \mathbf{g}^{(i)}) \\ B^{t,e} &= \sum_{n=1}^{N_{CTV}} \left(\mathbf{a}_n^{t,e} \cdot \mathbf{g}^{(i)} \right)^2 \end{cases} \quad (4.10)$$

Cette modification du gradient à pas exact permet de prendre simultanément en compte autant de distribution de dose que nécessaire. Le vecteur d'intensité résultant représente une configuration robuste vis-à-vis de ces objectifs. Le critère d'arrêt n'est pas modifié : la recherche cesse lorsque la différence relative de f_{CTV} entre deux itérations successives est en-dessous de 0.1 % ou que la valeur initiale f_{CTV} a été réduite d'un facteur 10^9 .

4.3.4 Dynamique de convergence

Notre méthode utilise une fonction objective incluant plusieurs réalisations faussées de la distribution de dose. L'optimisation de la robustesse se fait sur les paramètres balistiques directement par le biais de l'optimisation génétique et sur les intensités des faisceaux par une méthode de gradient rapide. Afin de vérifier le bon fonctionnement de notre algorithme, trois simulations incluant la robustesse sont comparées. Le volume utilisé, présenté dans la section 4.4.1, consiste en une tumeur en forme de C dont le creux est constitué d'un OAR. La première simulation inclut l'optimisation robuste des paramètres balistiques seuls, l'optimisation des intensités étant effectuée sur la distribution de dose nominale, alors que la seconde prend l'ensemble des distributions dans l'étape de gradient. Ces deux simulations incluent des erreurs de positionnement comprenant $E_{pos} = 8$ échantillons spatiaux et seront nommées respectivement "couples fixes sans/avec gradient". Ces erreurs de déplacement δ_{pos} sont confinées dans un plan. Par conséquent, l'axe vertical ne sera pas évalué en termes de robustesse. Les 8 vecteurs sont répartis de manière régulière tous les 45° . La troisième simulation inclut l'optimisation robuste des paramètres balistiques et des intensités mais diffère des deux autres dans le choix des directions d'échantillonnage. Au lieu de fixer les directions testées pour l'ensemble de l'optimisation, celles-ci sont tirées aléatoirement pour une itération donnée. Cumulés sur un grand nombre d'itérations, les tirages aléatoires permettent de décrire de manière complète l'incertitude de positionnement contrairement à la méthode de vecteurs de déplacement fixes. Cette troisième simulation est nommée "couples aléatoires avec grandient".

La figure 4.3 montrent l'évolution de la valeur moyenne de la fonction objective pour les trois simulations. On remarque immédiatement la différence entre les deux optimisations utilisant un choix de vecteurs de déplacement fixes (courbes rouge et bleue) et la méthode probabiliste (courbe rose). Cette dernière est beaucoup plus bruitée et, malgré un début de convergence clairement présent jusqu'à la génération 1500, présente des fluctuations qui empêchent toute progression vers un optimum. L'inconstance de l'objectif mesuré, dépendant du nombre de vecteurs de déplacement testés et de leur intensité, représente donc une réelle barrière à une optimisation par algorithme génétique. Les optimisations à échantillonnage fixe présentent, quant à elles, une dynamique de convergence similaire menant vers un optimum. On notera cependant que l'optimisation robuste des intensités permet d'atteindre celui-ci plus rapidement.

Les courbes de convergence seules ne donnent pas d'indications sur une éventuelle amélioration de la robustesse. Pour mettre à jour cette amélioration, nous avons comparé les DVH d'un

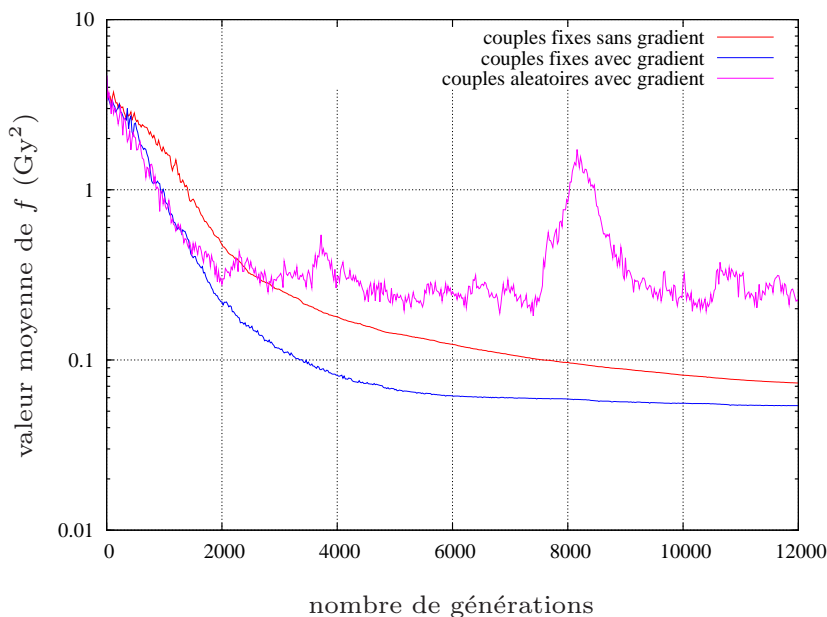


FIGURE 4.3 – Courbes de convergence de trois optimisations incluant la robustesse vis-à-vis des incertitudes de positionnement. L'échantillonnage est fixé à 8 directions fixes (courbes rouge et bleue) et aléatoires (courbe rose).

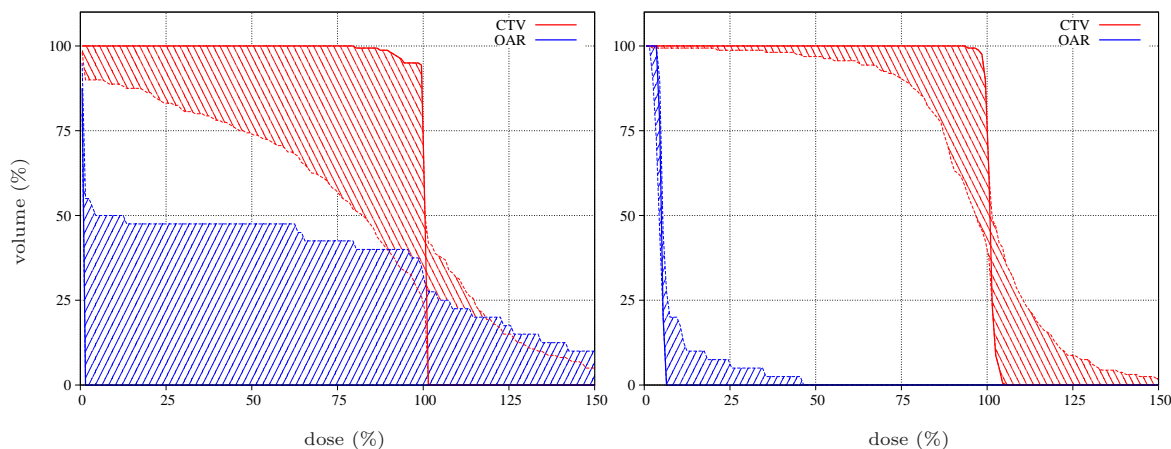


FIGURE 4.4 – DVH de plans de traitement optimisés sans/avec prise en compte de la robustesse (gauche/droite). Les traits pleins représentent le plan de traitement nominal et les zones hachurées les incertitudes découlant d'erreurs de positionnement

plan de traitement optimisé sans la robustesse à celui correspondant à l'optimum trouvé par l'optimisation robuste de tout les paramètres (figure 4.3, courbe bleue). La figure 4.4 présente les DVH correspondant aux régions CTV et OAR pour l'optimisation simple (gauche) et robuste (droite). Les zones hachurées représentent la marge d'erreur que l'on obtient en présence d'erreurs de positionnement. Celle-ci a été construite à partir d'un échantillonnage correspondant à 90 directions de déplacement pour 10 intensités réparties uniformément entre 0.2 et 2 mm, les valeurs extrêmes des DVH étant retenues pour former les bornes maximale et minimale. En observant

les courbes nominales seules (traits pleins), on se rend compte que l'optimisation simple permet de mieux épargner l'OAR pour une couverture du CTV équivalente. En revanche, la robustesse du plan de traitement a clairement été améliorée par la prise en compte des incertitudes dans le processus de planification. Comme décrit dans la section 4.4.1, l'OAR est l'objectif prioritaire et est amélioré en conséquence.

4.3.5 Échantillonnage des vecteurs de déplacement

La prise en compte de la robustesse vis-à-vis des incertitudes de positionnement requiert l'échantillonnage de l'espace. Cet échantillonnage doit impérativement être fixe sur l'ensemble du processus d'optimisation pour obtenir conserver les propriétés de convergence de l'algorithme génétique (section 4.3.4). Du choix du nombre d'échantillons E_{pos} dépend la durée de l'optimisation mais aussi la qualité du résultat obtenu en terme de robustesse. Trois optimisations ont été effectuées avec un échantillonnage E_{pos} de 4, 8 et 16 directions de déplacement sur un modèle de tumeur en forme C (section 4.4.1) La première direction correspond à un angle de 0° (déplacement vers la gauche de l'ensemble de faisceaux), les vecteurs de déplacement suivants étant uniformément répartis dans un plan à partir de celui-ci.

	générations	$N_{total} (\times 10^6)$	$\bar{N} (\times 10^3)$	temps de calcul
$E_{pos} = 0$	2200	27.0	12.3	9 min
$E_{pos} = 4$	8500	1644.4	193.4	9 h
$E_{pos} = 8$	8500	3073.9	361.6	17 h
$E_{pos} = 16$	8500	6516.8	766.6	36 h

TABLE 4.2 – Comparaison de quatre échantillonnages des positions en terme de nombre de générations nécessaires, nombre total de faisceaux simulés N_{total} , nombre moyen de faisceaux par génération \bar{N} et temps de calcul pour une optimisation.

Le tableau 4.2 regroupe les nombres de génération, les nombres totaux de faisceaux simulés N_{total} , le nombre moyen de faisceaux par génération \bar{N} et les temps de calcul correspondant aux trois optimisations décrites précédemment. Faisant office de référence, les données d'une optimisation sans robustesse ($E_{pos} = 0$) ont également été ajoutées. Dans le cas du modèle de tumeur en forme de C comportant un seul plan et utilisant des faisceaux ponctuels, le temps d'optimisation sans robustesse est relativement court, la convergence étant atteinte en seulement 2200 générations. Pour le plus faible échantillonnage ($E_{pos} = 4$) prenant en compte les incertitudes, ce temps passe de seulement quelques minutes à quelques heures. Cette différence notable provient principalement de la difficulté qu'a l'algorithme génétique à traiter un nouvel objectif, la robustesse. Le nombre de générations nécessaires ainsi que le nombre moyen de faisceaux simulés par génération bien plus élevé en sont une conséquence. L'algorithme passe plus de temps à ajuster les paramètres et nécessite plus de faisceaux pour atteindre le résultat final. En présence d'un échantillonnage des positions, le temps d'optimisation est, par contre, proportionnel à celui-ci.

La figure 4.5 nous montrent les courbes de convergence correspondant aux trois échantillonnages. On s'aperçoit que la qualité de la solution trouvée dépend directement de la qualité de l'échantillonnage. Plus celui-ci est faible, plus la valeur de la fonction objective de l'optimum est basse et donc meilleure. Ce résultat tendrait à montrer qu'il est inutile de prendre un échantillonnage élevé pour atteindre une bonne solution finale. Néanmoins, il doit être mis en balance avec les DVH qui seuls peuvent mesurer la robustesse d'un plan de traitement. La figure 4.6 regroupe ces DVH pour les trois valeurs de E_{pos} et chacune des régions. Sur ces graphiques,

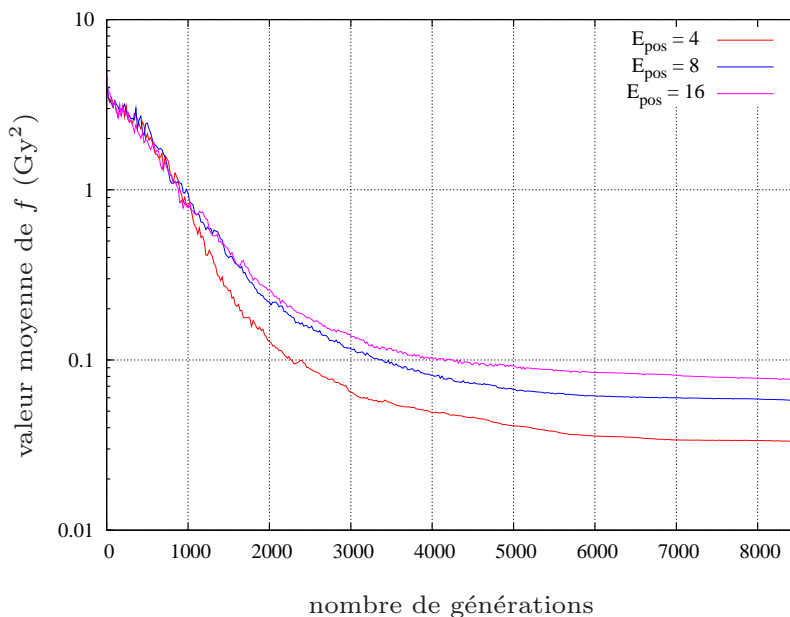


FIGURE 4.5 – Courbes de convergence correspondant à trois valeurs d'échantillonnage E_{pos} des vecteurs de déplacement.

une zone unie représente les marges d'erreur restreintes obtenues en testant les distributions de dose de l'échantillonnage uniquement et une zone hachurée les marges étendues considérant un échantillonnage plus fin et donc plus représentatif de la réalité (90 directions de déplacement pour 10 modules). On remarque que les marges d'erreur étendues représentant la robustesse sont d'autant plus grandes que l'échantillonnage est faible. Les marges d'erreur restreintes sont par contre le reflet direct des optimums de convergence de la figure 4.5. Enfin, plus l'échantillonnage est grand, et plus les marges restreintes se rapprochent des marges étendues. Prenant en compte toutes ces considérations, nous choisirons par la suite un échantillonnage $E_{pos} = 16$. Il représente en effet un bon compromis entre une optimisation robuste pour l'ensemble des vecteurs de déplacement possibles et un temps de calcul acceptable (tableau 4.2).

4.4 Schémas d'irradiation robustes

Dans les méthodes proposées dans la littérature, quelques champs sont positionnés autour de la zone cible, chacun composé de milliers de faisceaux gaussiens. Le choix des incidences de ces champs est choisi par le dosimétriste. Dans notre méthode, la notion de champ est absente : chaque faisceau est indépendant des autres et peut être positionné librement dans l'espace. La seule condition imposée est que le point cible d'un faisceau soit dans le volume cible. Nous proposons dans cette section de comparer la méthode d'irradiation classique (IMPT à champs fixes) à notre méthode d'optimisation (IMPT à champs libres) en termes de schéma d'irradiation. Le volume choisi pour cette étude est un modèle de tumeur en forme de C (section 4.4.1) dont la simplicité permet d'identifier clairement l'agencement des faisceaux. Nous utilisons dans les deux cas l'algorithme génétique dédié à l'optimisation de la robustesse pour établir les plans de traitement. Pour l'IMPT à champs fixes, seules les positions cibles des faisceaux sont optimisées. Les incidences des faisceaux sont initialisées à 0° , 90° , 180° ou 270° pour former après optimisation 4 champs fixes. Pour l'IMPT à champs libres, les deux paramètres sont initialisés aléatoirement

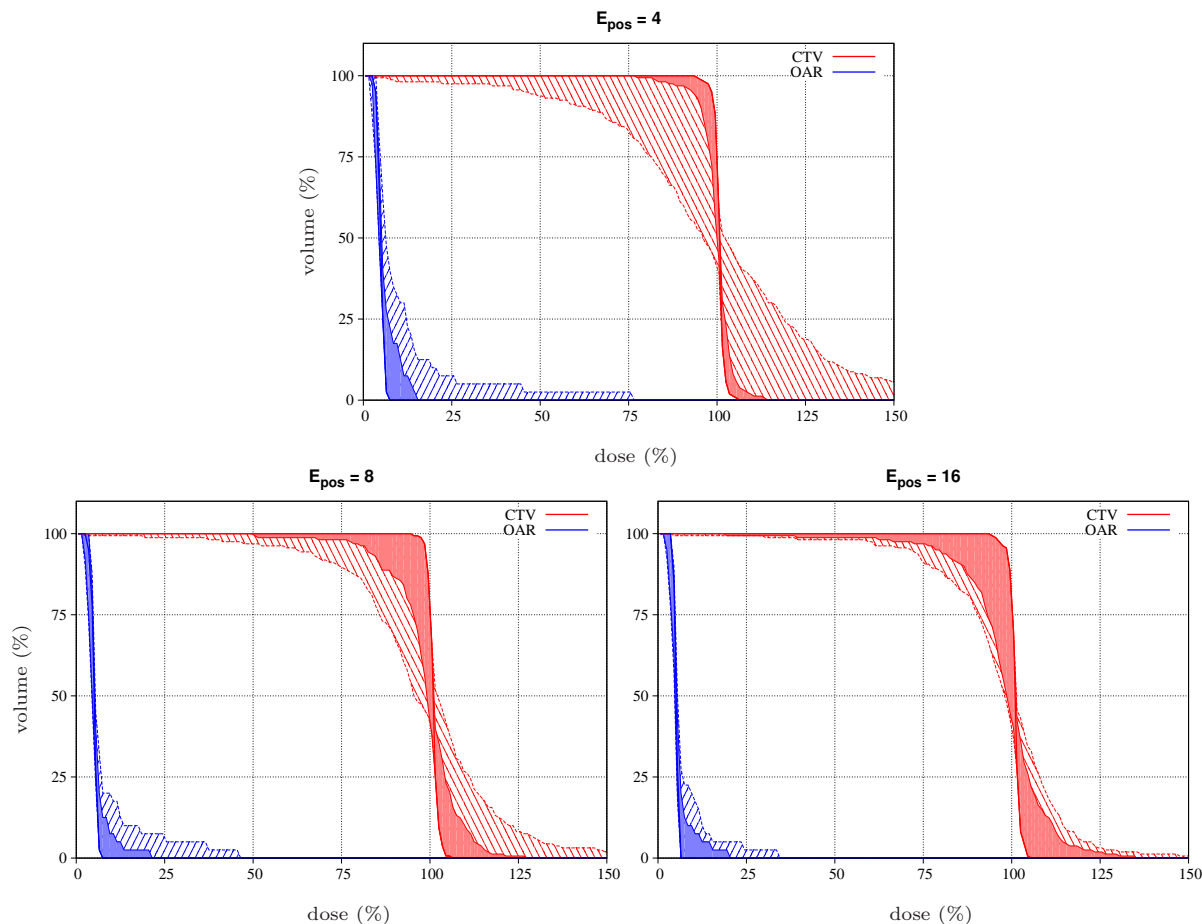


FIGURE 4.6 – DVH correspondant à trois valeurs d'échantillonnage E_{pos} des vecteurs de déplacement. Les zones unies correspondent aux marges d'incertitudes des DVH considérant l'échantillonnage optimisé et les zones hachurée à celles d'un échantillonnage fin.

et optimisés. Nous nous concentrerons ici sur des optimisations incluant soit les incertitudes de positionnement soit les incertitudes de parcours afin d'identifier les schémas d'irradiation qui leurs sont propres.

4.4.1 Modèle de tumeur en forme de C

Le volume considéré, présenté dans la figure 4.7, est composé d'une tumeur en forme de C (CTV) dont le creux est constitué d'un OAR. Les régions sont positionnées au centre d'un cylindre d'eau lui-même entouré d'air. Les dimensions de ce volume ont été volontairement choisies petites afin de limiter le temps de calcul. Composé de $64 \times 64 \times 1$ voxels cubiques de 1 mm de côté, il limite la direction incidente des faisceaux à 1 plan. Par conséquent les paramètres optimisables sur ce volume sont les positions cibles \vec{p} , les angles ϕ et les intensités de chaque faisceau. Toujours dans l'optique de réduire le temps de calcul, nous utiliserons des faisceaux ponctuels pour irradier le volume.

Un PTV créant une marge de sécurité autour du CTV est tracé à titre indicatif. En effet, pour tester notre méthode nous considérerons uniquement le CTV comme volume cible, limitant ainsi les positions cibles \vec{p} des faisceaux à ce volume. La marge de sécurité est fixée à 2 mm.

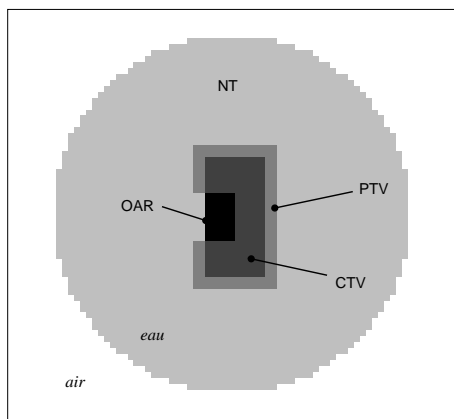


FIGURE 4.7 – Modèle de tumeur en forme de C. Le CTV correspond à l'extension tumorale réelle et le PTV à ce dernier auquel est ajoutée une marge d'erreur de 2 mm. Un OAR occupe tout l'espace au centre du C.

Cette distance correspond à 10% de l'extension maximale du CTV et sera également considérée comme l'incertitude de déplacement appliquée lors de l'optimisation de la robustesse. Cette même marge prend également en compte l'incertitude de parcours maximale. Pour des parcours compris entre 20 et 40 mm, respectivement la distance la plus courte/longue pour atteindre le plan proximal/distal du CTV, les incertitudes correspondantes sont comprises entre 1 et 2 mm (5% d'erreur sur les distances équivalentes eau). Les prescriptions de dose sont fixées arbitrairement à 4 Gy pour le CTV et 0 Gy pour l'OAR.

L'intérêt de ce volume réside principalement dans la disposition de l'OAR. Il est placé directement à côté de la tumeur, ne laissant qu'une marge de manœuvre très faible dans l'optimisation des paramètres balistiques. De plus, l'OAR couvrant un volume bien plus petit que la région cible (40 mm^3 contre 160 mm^3), cette région contribue de manière majoritaire au score d'un individu (normalisation des scores des régions par leurs nombres de voxels, équation 4.5) et en fait donc une priorité. Ces particularités représentent des contraintes majeures et vont pousser l'algorithme génétique à trouver des balistiques réellement robustes (vis-à-vis de l'OAR en particulier) au lieu d'une simple combinaison robuste d'intensités de faisceaux.

4.4.2 Incertitudes de parcours

À chaque génération et pour chaque individu, trois distributions de dose sont testées : la distribution nominale et les deux erreurs de parcours extrêmes. Sur la figure 4.8 sont illustrés les DVH pour les méthodes à champs fixes (gauche) et à champs libres (droite), les zones unies représentant les marges d'incertitudes liées aux deux distributions faussées et les zones hachurées à ces mêmes distributions pour des pourcentages d'erreurs δ_{WEPL} allant de -5% à $+5\%$ par pas de 0.5% . On remarque directement que, pour les deux méthodes, l'OAR n'est irradié que très faiblement en volume et en dose. L'IMPT à champs libres permet même d'atteindre une robustesse parfaite pour cette région puisque la marge correspondante est quasi-nulle. Concernant la région CTV, cette méthode présente également une meilleure couverture que la méthode à champs fixes que ce soit en termes de marge restreinte ou étendue.

La figure 4.9 regroupe les distributions de dose nominales ($\delta_{WEPL} = 0\%$: images (a) et (b)) et les distributions de dose aux parcours réduits ($\delta_{WEPL} = +5\%$: images (c) et (d)) et étendus

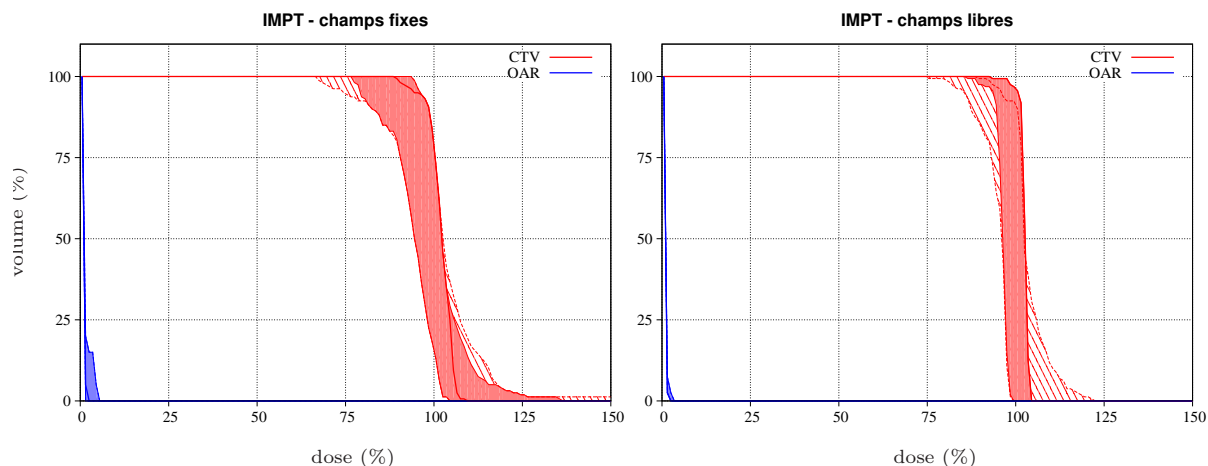


FIGURE 4.8 – DVH de l'IMPT à champs fixes (gauche) et l'IMPT à champs libres (droite) pour une prise en compte des incertitudes de parcours. Les zones unies et hachurées correspondent aux marges d'incertitudes restreintes et étendues.

($\delta_{WEPL} = -5\%$: images (e) et (f)), l'IMPT à champs fixes étant représentée à droite et l'IMPT à champs libres à gauche. Les constatations relevées sur les DVH se confirment visuellement.

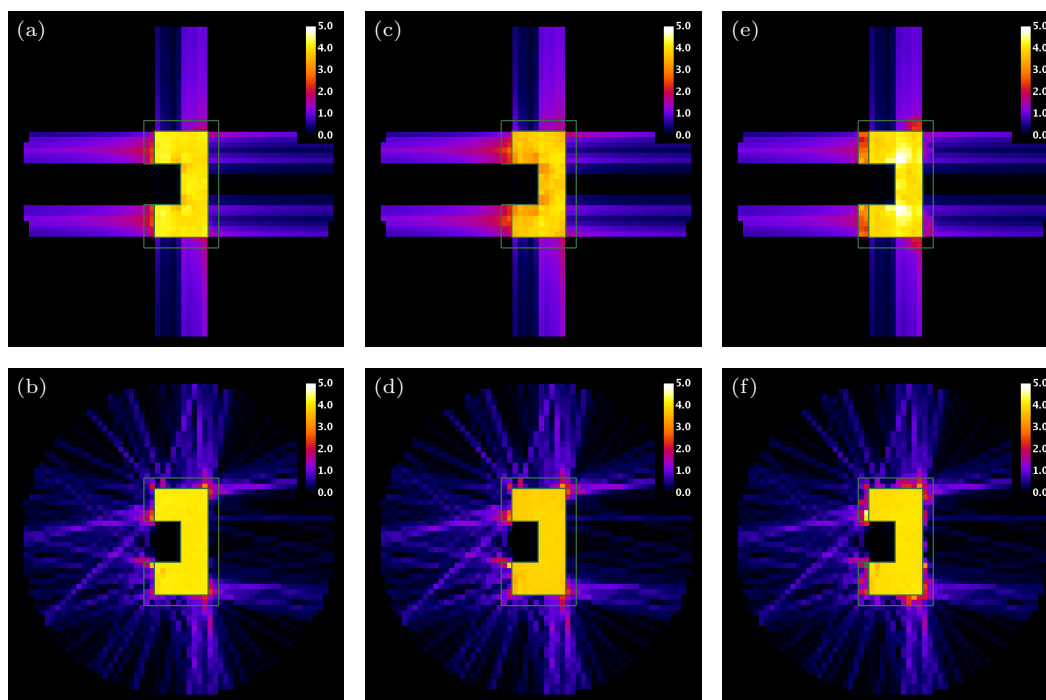


FIGURE 4.9 – Distributions de dose optimisée vis-à-vis des incertitudes de parcours pour l'IMPT à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Celles-ci sont représentées pour une erreur nulle (a)/(b) et pour une réduction (c)/(d) ou une extension (e)/(f) du parcours des faisceaux de 5%.

L'homogénéité de la dose dans le CTV est très bien conservée pour l'irradiation à champs libres quelle que soit la distribution ((b), (d), (f)). Son homologue à champs fixes présente par contre

de nombreux points froids lorsque les parcours sont diminués (c) et des points chauds lorsque les parcours sont étendus (e). La dose déposée dans l'OAR est néanmoins quasi-nulle dans les deux cas, montrant bien l'importance de cette région lors du processus d'optimisation (section 4.4.1).

Afin de mieux observer l'arrangement des faisceaux des deux méthodes, ceux-ci ont été regroupés suivant les 4 incidences fixes du plan de traitement issu de l'IMPT classique (figure 4.10). Les schémas d'irradiation montrent une certaine similitude entre les deux méthodes. En effet, chaque champ couvre une zone particulière du CTV et sont exclusivement répartis sur les incidences dont le prolongement évite l'OAR. La différence majeure réside dans la forme des champs : le plan de traitement à champs libres répartit les faisceaux sous forme d'arc d'irradiation au lieu de champs parallèles. Cette configuration permet une meilleure stabilité vis-à-vis des incertitudes pour la raison suivante. Si l'on considère un champ d'incidence fixe ayant pour objectif d'atteindre une ligne de voxel, l'incidence la plus robuste est celle qui est parallèle à cette ligne puisque l'application d'une erreur dans le parcours des faisceaux sera équivalente à un décalage des positions visées sur la ligne. Ce phénomène se retrouve sur l'ensemble des distributions de dose de la figure 4.10 par des volumes d'irradiation dont les frontières sont le plus possibles parallèles à l'axe du champ, formant donc des zones triangulaires. Alors que l'IMPT à champs fixes est limitée à quelques incidences rasantes ($\phi = 180^\circ$ en particulier), l'IMPT à champs libres, possédant plus de degrés de liberté, permet de généraliser ce type de champs.

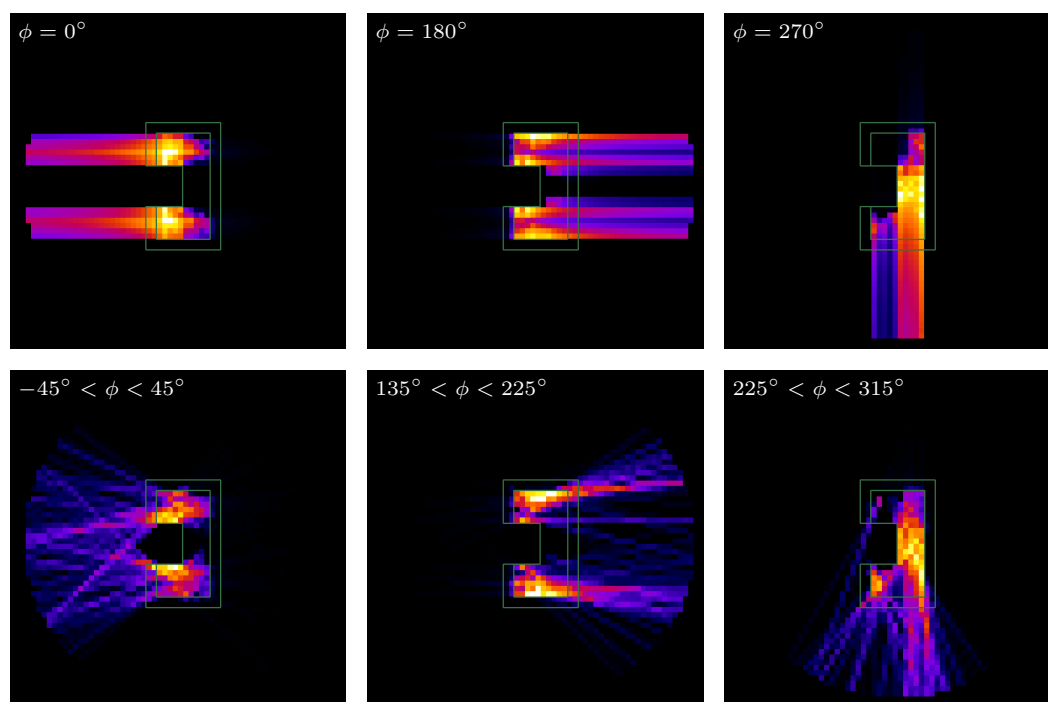


FIGURE 4.10 – Représentation individuelle des champs d'irradiation pour la méthode à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Le volume étant symétrique, seule l'incidence verticale $\phi = 270$ a été représentée.

4.4.3 Incertitudes de positionnement

Comme vu dans la section 4.3.5, le nombre d'échantillons de positions E_{pos} doit être suffisant pour couvrir de manière raisonnable l'espace et ainsi être représentatif de l'ensemble des mouvements possibles. Dans le cas d'une irradiation planaire, nous avons montré qu'un échantillonnage

$E_{pos} = 16$ représente un bon compromis entre temps de calcul et validité du plan de traitement final. De la même manière que dans la section précédente, nous comparons la robustesse de l'IMPT à champs fixes et l'IMPT à champs libres vis-à-vis des incertitudes de positionnement. Les 16 vecteurs de déplacement testés lors des simulations sont répartis de manière homogène dans l'espace à partir de l'incidence $\phi = 0^\circ$ et espacés d'un pas de 22.5° .

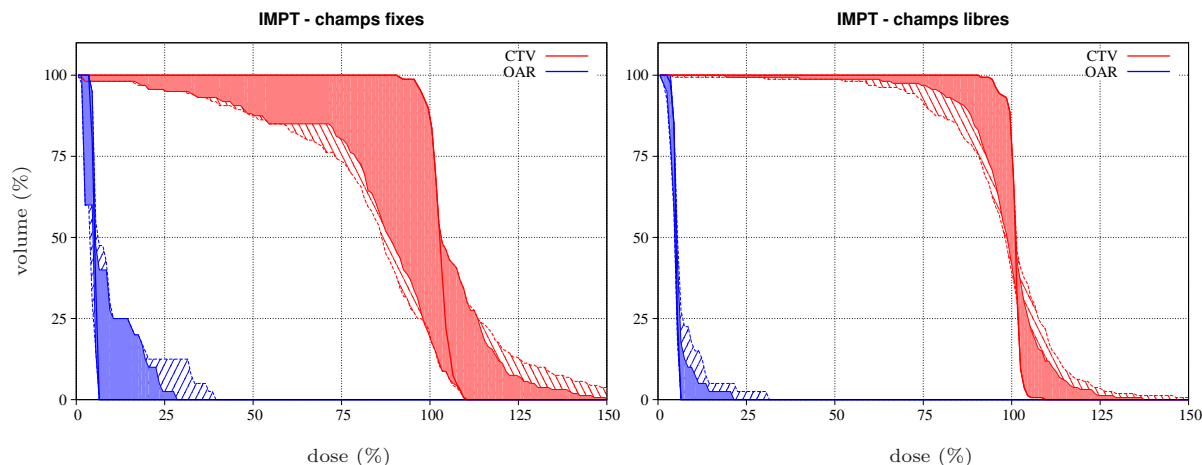


FIGURE 4.11 – DVH de l'IMPT à champs fixes (gauche) et l'IMPT à champs libres (droite) pour une prise en compte des incertitudes de positionnement. Les zones unies et hachurées correspondent aux marges d'incertitudes restreintes et étendues.

Sur la figure 4.11 sont représentés les DVH des plans de traitement finaux, champs fixes à gauche et champs libres à droite. Comme précédemment, les marges d'incertitudes correspondant aux vecteurs de déplacement testés (zones unies) et celles d'un échantillonnage représentatif de la réalité, 90 directions de déplacement pour 10 modules (zones hachurées), sont représentées. Pour les deux méthodes, les courbes nominales (traits pleins) montrent une très bonne couverture du CTV et une dose extrêmement réduite pour l'OAR. On s'aperçoit cependant que ces deux plans ne sont pas équivalents en termes de robustesse. Quelle que soit la région considérée, la méthode d'irradiation à champs libres réduit considérablement les marges d'incertitudes des DVH.

Les distributions de dose, présentée par la figure 4.12 confirment ces résultats. Premièrement, nous pouvons voir clairement que l'agencement des faisceaux autour du CTV de la méthode à champs libres ((a), (c), (e)) est très différent de son homologue à champs fixes ((b), (d), (f)). Au lieu de rester le long des incidences verticales et horizontales, les faisceaux libres forment un arc de cercle autour de la zone cible. Ces assemblages réagissent de manière différente face aux incertitudes de positionnement. L'application d'un déplacement de 2 mm pour l'IMPT à champs fixes ((c), (e)) crée des zones chaudes et froides de grandes dimensions, en particulier sur les bords du CTV. En effet, le décalage d'un champ particulier est maximal lorsque le déplacement appliqué est perpendiculaire à l'axe de ce champ. Un déplacement le long de cet axe n'a que peu d'influence puisqu'il fait simplement varier la quantité d'air traversé par le champ. Dans les deux situations illustrées les champs verticaux et horizontaux sont affectés pour un déplacement respectivement horizontal (c) et vertical (e). La méthode d'irradiation par champs libres lutte contre ces écarts de dose potentiels par une répartition des faisceaux dans l'espace. Cette répartition a deux effets importants. Premièrement, les déplacements effectifs des faisceaux sont globalement diminués puisque la plupart des faisceaux ne seront pas perpendiculaires au déplacement quel qu'il soit. Ensuite, des incidences inclinées par rapport aux interfaces du CTV avec les tissus sains autorisent

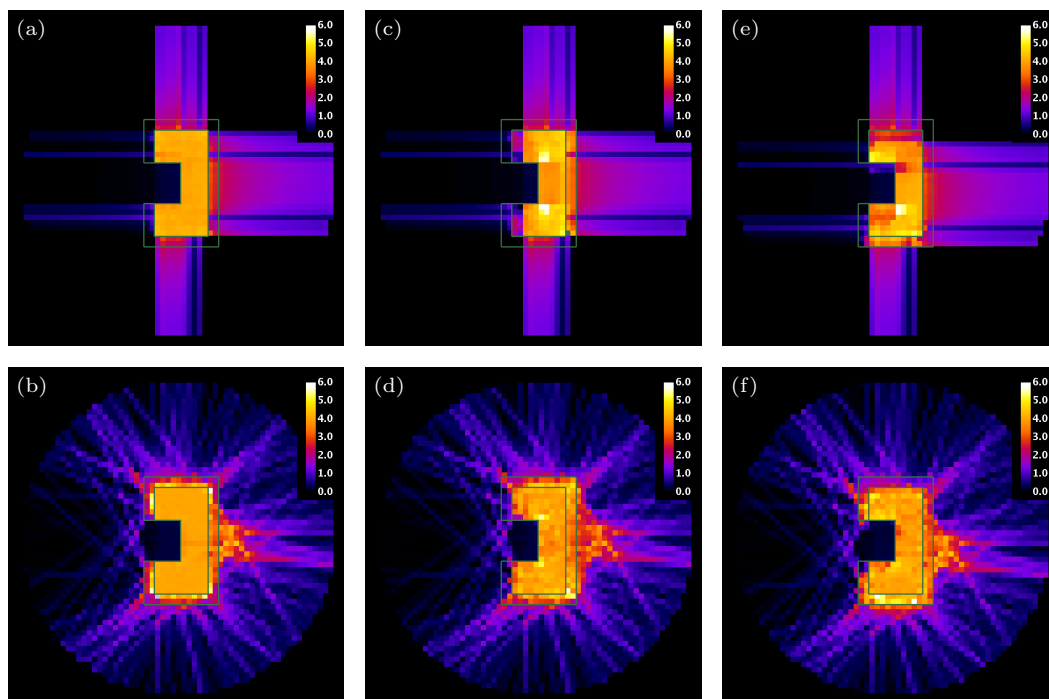


FIGURE 4.12 – Distributions de dose optimisée vis-à-vis des incertitudes de positionnement pour l’IMPT à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Celles-ci sont représentées pour un déplacement nul (a)/(b), pour un déplacement horizontal (c)/(d) et un déplacement vertical (e)/(f) de 2 mm.

la création d’une marge de sécurité autour de la zone cible permettant donc de conserver une bonne couverture de cette région. On notera que cette marge est inférieure à la marge arbitraire de 2 mm représentant le PTV et qu’elle est également propre à la distribution des faisceaux autour de la zone cible. Malgré ces facteurs d’amélioration, la dégradation de l’homogénéité dans le CTV est présente sous la forme d’un bruitage de la dose dans chacun des voxels.

Afin de comparer l’agencement des champs et faisceaux les uns par rapport aux autres pour les deux méthodes, une représentation séparée de chacun des champs pour l’IMPT à champs fixes et des groupements de faisceaux, créés à partir des mêmes incidences fixes, pour son homologue à champs libres est présentée dans la figure 4.13. L’incidence $\phi = 90^\circ$ est symétrique à $\phi = 270^\circ$ et n’est donc pas incluse. On s’aperçoit, pour la méthode à champs fixes (haut) comme pour la méthode à champs libres (bas), que les incidences des champs visent directement l’OAR et sont réparties autour. En effet, un faisceau ne subissant quasiment aucune influence d’un déplacement parallèle à son axe, cette configuration est la seule permettant d’épargner l’OAR. L’incidence $\phi = 0^\circ$ n’apporte quasiment rien au plan de traitement dans le cas des champs fixes sinon un léger complément au champ opposé. Par contre, dans le cas des champs libres, les faisceaux proches de cette incidence servent clairement à construire une marge de sécurité le long des bords du CTV et donc à améliorer la robustesse.

4.4.4 Discussion

Nous avons montré que l’IMPT à champ libres est capable de fournir des plans de traitement plus robustes vis-à-vis des incertitudes de parcours (section 4.4.2) et de positionnement (section 4.4.3) que l’IMPT à champs fixes. Le volume utilisé représente, par la disposition des

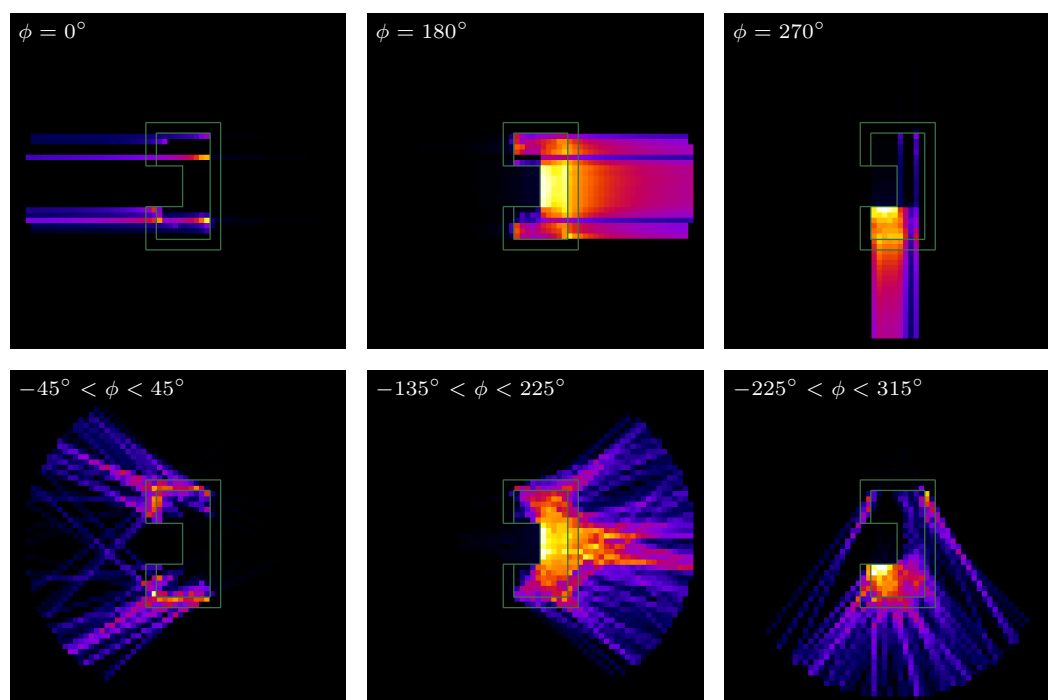


FIGURE 4.13 – Représentation individuelle des champs d'irradiation pour la méthode à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Le volume étant symétrique, seule l'incidence verticale $\phi = 270$ a été représentée.

structures, un réel défi d'optimisation permettant d'accentuer les différences entre les deux méthodes en termes de qualité de la solution fournie et d'agencement des faisceaux.

Concernant les incertitudes de parcours, nous avons mis en évidence que les plans de traitement sont, pour les deux méthodes, composés de groupement de faisceaux couvrant chacun une partie du CTV et dont la somme permet d'obtenir une dose homogène dans cette région. La forme des distributions de dose de chaque groupement est importante en terme de robustesse. En effet, il a été montré que plus les frontières de ces distributions individuelles sont orientées dans l'axe du champ plus la robustesse est élevée. La libération des incidences de chaque faisceau permet de former plus facilement ce type de distribution et donc d'augmenter la robustesse du plan de traitement. Les champs d'irradiation sont, dans ce cas, formés d'arcs d'irradiation plutôt que de champs unidirectionnels. Contrairement aux incertitudes de parcours pour lesquels les deux méthodes s'accordent globalement sur les incidences des champs, la prise en compte des incertitudes de positionnement révèle des agencements de faisceaux différents. Le plan de traitement pour l'irradiation à champs libres propose une disposition des faisceaux en arc de cercle autour de l'OAR au lieu de champs fixes. Cette disposition particulière permet, d'une part de réduire l'influence de l'erreur de déplacement sur la majorité des faisceaux et, d'autre part, de créer des marges de sécurité. Ces marges sont moins importantes que celles habituellement appliquées pour former le PTV et sont adaptées à la distribution des faisceaux.

Si l'on compare les schémas d'irradiation pour chacune des incertitudes testées, on s'aperçoit qu'ils sont opposés l'un à l'autre. La prise en compte des incertitudes de parcours mène à une distribution des faisceaux évitant à tout prix un alignement avec l'OAR. La prise en compte des incertitudes de positionnement mène, quant à elle, à une disposition inverse consistant à pointer l'OAR. La prise en compte simultanée des deux types d'incertitudes, dont le résultat d'optimisa-

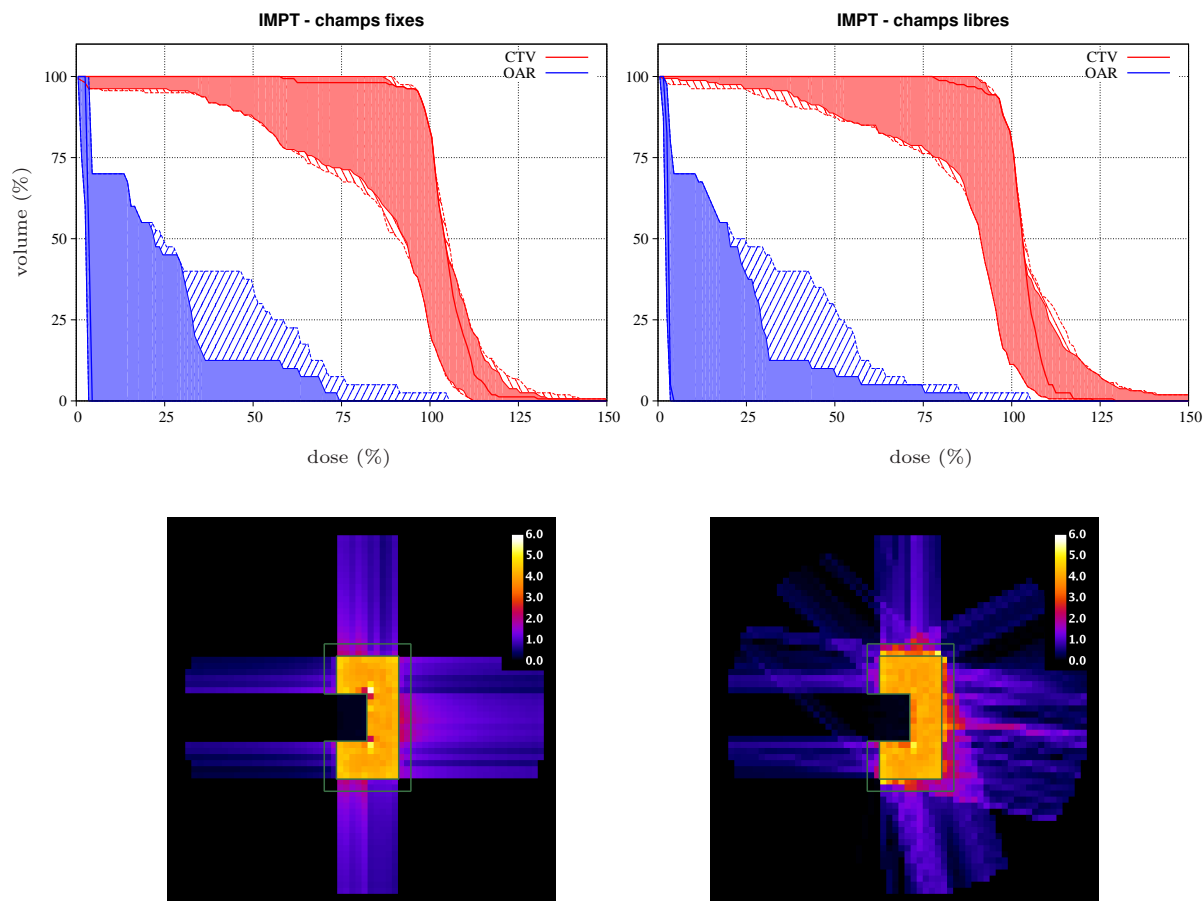


FIGURE 4.14 – DVH et distributions de dose optimisés vis-à-vis des incertitudes de parcours et de positionnement simultanément pour l’IMPT à champs fixes (gauche) et à champs libres (droite). Pour chaque échantillon testé, l’une ou l’autre incertitude est appliquée ; nous ne considérons pas les incertitudes croisées.

tion est représenté dans la figure 4.14 représente un problème réel dans les conditions que nous nous sommes imposées. Pour les deux types d’IMPT et pour les deux régions considérées, les DVH montrent que la robustesse du plan de traitement final est très faible. Ceci est une conséquence de la disposition particulièrement défavorable de l’OAR par rapport au CTV conjuguée au fait que, dans son état actuel, notre méthode ne permet pas de faire de compromis entre la dose déposée dans les OAR et dans le volume cible. On remarquera néanmoins que le plan fourni par l’IMPT à champs libre est très légèrement meilleur concernant la couverture du CTV. En effet, le léger décalage de chaque champ par rapport aux quatre incidences fixes permet d’ébaucher une marge de sécurité autour de cette région. Dans tous les cas, l’implémentation d’un système complexe d’équilibrage des objectifs et de contraintes de dose semble nécessaire pour permettre d’obtenir des plans de traitement acceptables dans ce type de situations.

4.5 Optimisation d’un plan de traitement en IMPT : cas clinique

Nous proposons dans cette section de tester notre méthode dans un cas clinique de tumeur cérébrale issu de données CT réelles. Comme dans la section précédente, nous comparerons les

plans de traitement optimisés en termes de robustesse pour l'IMPT classique à champs fixes et l'IMPT à champs libres. Contrairement au cas schématique de tumeur en forme de C (section 4.4.1), le modèle réaliste utilisé pour cette étude comporte de forts gradients de densités créant ainsi une difficulté supplémentaire dans le processus d'optimisation.

4.5.1 Modèle de tumeur cérébrale et conditions d'optimisation

Le volume présenté dans la figure 4.15 est composé d'un CTV entouré de tout les OAR habituellement considérés lors d'un traitement de tumeur cérébrale : les yeux, les nerfs optiques, les lobes temporaux et le tronc cérébral. Le chiasma optique est lui considéré comme recouvert par le volume tumoral et ne sera pas pris en compte. Les prescriptions de dose sont fixées arbitrairement à 4 Gy pour le CTV et à 0 Gy dans les OAR. L'incertitude maximale de positionnement est fixée à 5 mm, cette valeur étant prise comme référence dans la plupart des méthodes d'optimisation de la robustesse (section 4.2.2). L'incertitude de parcours est, comme décrit dans notre méthode, un pourcentage d'erreur appliqué lors de la conversion des nombres CT en épaisseur équivalente eau fixé à $\pm 5\%$. La distance moyenne (en épaisseur équivalente eau) parcourue par un faisceau pour atteindre le centre de la tumeur est d'environ 90 mm produisant ainsi un décalage du pic de Bragg d'environ ± 4.5 mm.

Afin de limiter le temps de calcul, plusieurs dispositions sont prises :

- L'échantillonnage du volume, initialement composé de $512 \times 512 \times 96$ voxels de $0.43 \times 0.43 \times 2.5$ mm, est réduit et seule les coupes incluant le CTV sont prises en compte. Le volume utilisé comporte finalement $128 \times 128 \times 11$ voxels cubiques de 2.5 mm de côté.
- Nous considérons, pour l'IMPT à champs fixes comme pour l'IMPT à champs libres, une irradiation coplanaire correspondant aux plans parallèles à la coupe présentée dans la figure 4.15 afin de réduire le nombre de paramètres optimisés. Ceci nous permet de réduire le temps de calcul mais risque de biaiser l'optimisation à champs libres n'ayant plus toute liberté dans l'ajustement des directions.
- Les faisceaux inclus dans les plans de traitement sont considérés comme ponctuels (leur

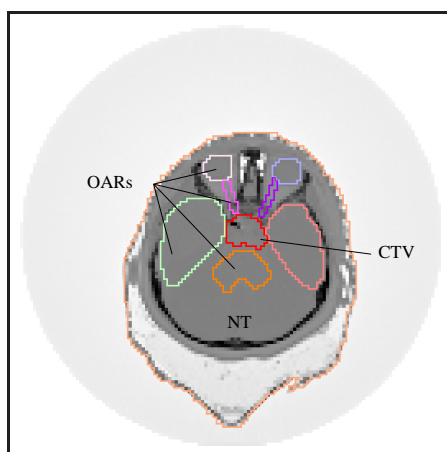


FIGURE 4.15 – Modèle de tête d'homme composé de $128 \times 128 \times 11$ voxels cubiques de 2.5 mm de côté. Le volume est issu de données CT réelles dont l'échantillonnage a été réduit afin de diminuer le temps d'optimisation. Les OAR considérés sont les yeux, les nerfs optiques, les lobes temporaux et le tronc cérébral.

largeur est inférieur à 2.5 mm, la taille d'un voxel).

Dans les deux cas, l'optimisation des positions cibles \vec{p} de chaque faisceau se fait dans les trois dimensions de l'espace afin de couvrir les 11 coupes du volume. En plus des positions, l'optimisation en IMPT à champs libres inclut l'angle ϕ de chacun des faisceaux.

Dans le cas de l'IMPT à champs fixes, une manière classique pour traiter ce type de configuration consiste à utiliser deux champs latéraux traversant les lobes temporaux pour atteindre la tumeur. Cette balistique d'irradiation est acceptable lorsque l'on applique une méthode SFUD sur un PTV. Notre objectif dans cette étude n'est pas d'obtenir un plan de traitement applicable cliniquement mais de comparer deux méthodes d'irradiation. C'est pourquoi nous utilisons cinq champs d'irradiation répartis autour du CTV sans marge d'erreur. L'un de ces champs traverse la région contenant les sinus malgré le fait que cette incidence est toujours évitée à cause de la grande incertitude de densités liée à l'état des sinus au moment du traitement. Le fait de multiplier le nombre d'incidences permet d'augmenter les degrés de liberté dans l'optimisation de la robustesse, en particulier vis-à-vis des incertitudes de positionnement, et facilite donc le processus d'optimisation.

4.5.2 Incertitudes de parcours

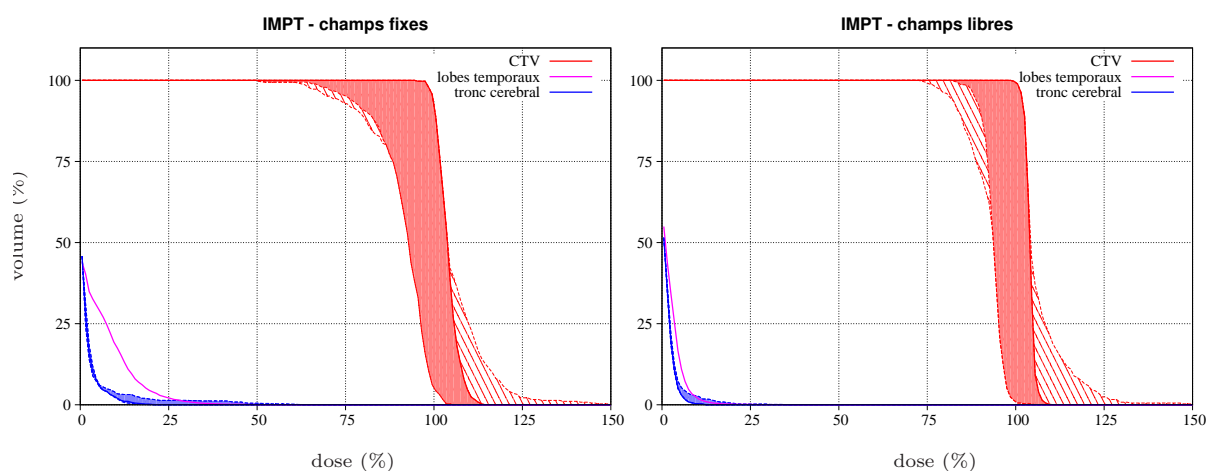


FIGURE 4.16 – DVH de l'IMPT à champs fixes (gauche) et l'IMPT à champs libres (droite) pour une prise en compte des incertitudes de parcours. Les zones unies et hachurées correspondent aux marges d'incertitudes restreintes et étendues.

Afin d'optimiser les incertitudes de parcours, les distributions nominales, à +5% et -5% d'erreur de parcours sont testées à chaque itération et pour chaque individu. La figure 4.16 regroupe les DVH des plans de traitement finaux pour les irradiations à champs fixes (gauche) et à champs libres (droite). Nous nous intéressons particulièrement au CTV, et aux OAR les plus proches de cette région : les lobes temporaux (cumulés sur la même courbe) et le tronc cérébral. Les marges d'incertitudes restreintes et étendues sont représentées pour le CTV et le tronc cérébral, ces régions étant touchées par une forte variation de position des pics de Bragg. Concernant le CTV, les marges d'incertitudes étendues montrent que le plan de traitement à champs libres est légèrement plus robuste bien que la différence ne soit pas très importante. On peut en conclure que les deux plans de traitement sont relativement équivalents pour cette région. On notera cependant que la marge d'incertitude restreinte, traduisant les distributions de dose

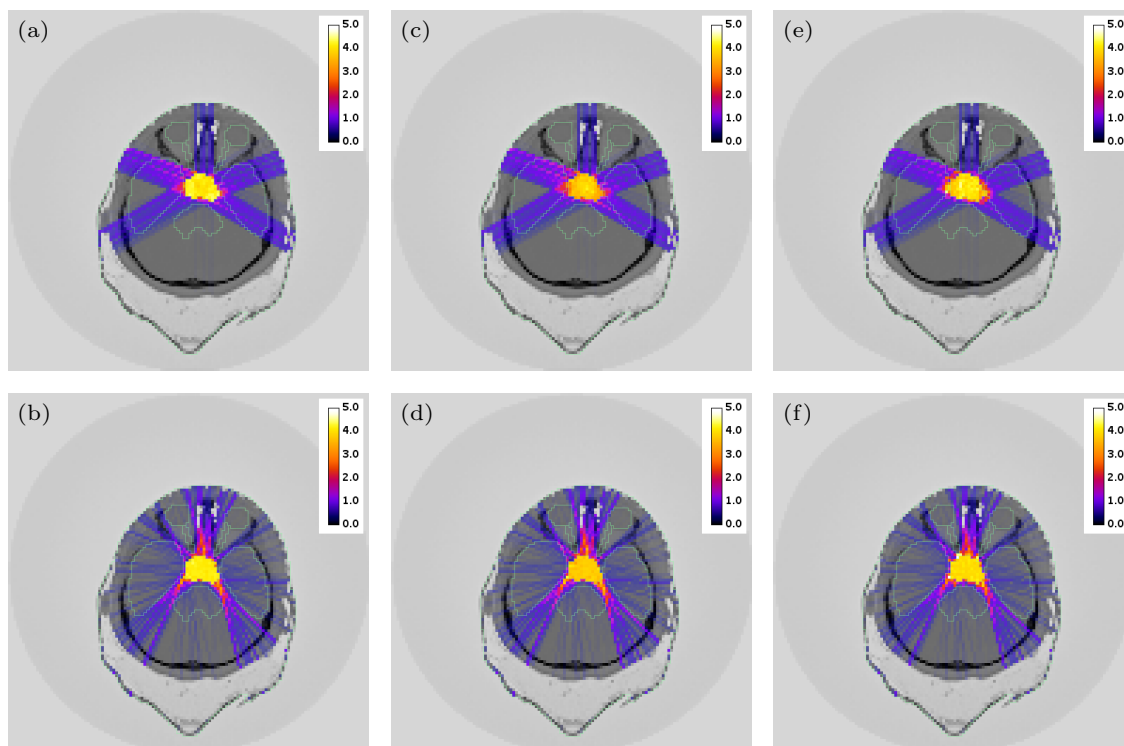


FIGURE 4.17 – Distributions de dose optimisée vis-à-vis des incertitudes de parcours pour l'IMPT à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Celles-ci sont représentées pour une erreur nulle (a)/(b) et pour une réduction (c)/(d) ou une extension (e)/(f) du parcours des faisceaux de 5%.

réellement optimisées, est visiblement plus faible dans le cas de l'IMPT à champs libres prouvant ainsi que cette méthode est capable de fournir une meilleure solution. Concernant les OAR, on remarque immédiatement que la dose reçue par ces structures est diminuée pour une irradiation à champs libres tant pour le plan nominal (courbes pleines) que pour les marges d'incertitudes (dans le cas du tronc cérébral).

Les distributions de dose présentées dans la figure 4.17 (IMPT à champs fixes en haut et à champs libres en bas) nous permettent de mieux comprendre les DVH précédemment décrits. Les distributions nominales (a)/(b) montrent que la dose déposée dans le CTV concorde avec la prescription de 4 Gy imposée pour les deux méthodes. Lors de l'application d'erreurs de parcours positives (c)/(d) et négatives (e)/(f), l'homogénéité de la dose est dégradée. Cette dégradation est, dans le cas de l'IMPT à champs fixes, à l'origine d'un bruitage de la dose, d'une perte de définition de forme du CTV et d'une diminution globale de la dose déposée. La méthode à champs fixe présente principalement une diminution de globale de la dose tandis que la région du CTV reste bien définie et homogène. La différence majeure entre ces deux plans de traitement réside dans le choix des directions incidentes. Alors que l'IMPT à champs fixes est forcée d'irradier la tumeur selon les cinq directions imposées, l'IMPT à champs libres propose cinq champs clairement identifiables permettant d'éviter une irradiation accrue des lobes temporaux. Nous retrouvons également les formes coniques de champs mises à jour dans la section précédente. Ces cônes permettent dans cette situation particulière d'utiliser au mieux les chemins restreint séparant les divers OAR et menant au CTV.

4.5.3 Incertitudes de positionnement

L'optimisation de la robustesse vis-à-vis des incertitudes de positionnement est effectuée à l'aide d'un échantillonnage constant de 16 vecteurs répartis de manière homogène dans l'espace. Comme dans le cas de la tumeur en forme de C, nous nous concentrons sur l'incertitude de positionnement dans un plan afin de réduire le temps de calcul. Les DVH correspondants aux plans de traitement optimisés sont regroupés dans la figure 4.18. On s'aperçoit que la couverture nominale du CTV est excellente pour les deux méthodes alors que les marges d'incertitudes correspondantes sont relativement grandes. On note toutefois que les marges d'erreurs restreintes et étendues sont plus faibles dans le cas de la méthode d'irradiation à champs libres. Comme pour l'optimisation des incertitudes de parcours, la libération des incidences des faisceaux permet une diminution de la dose déposée dans les OAR (courbes en traits pleins). Cette meilleure distribution s'accompagne également d'une robustesse de traitement accrue puisque les marges d'erreurs associées sont diminuées.

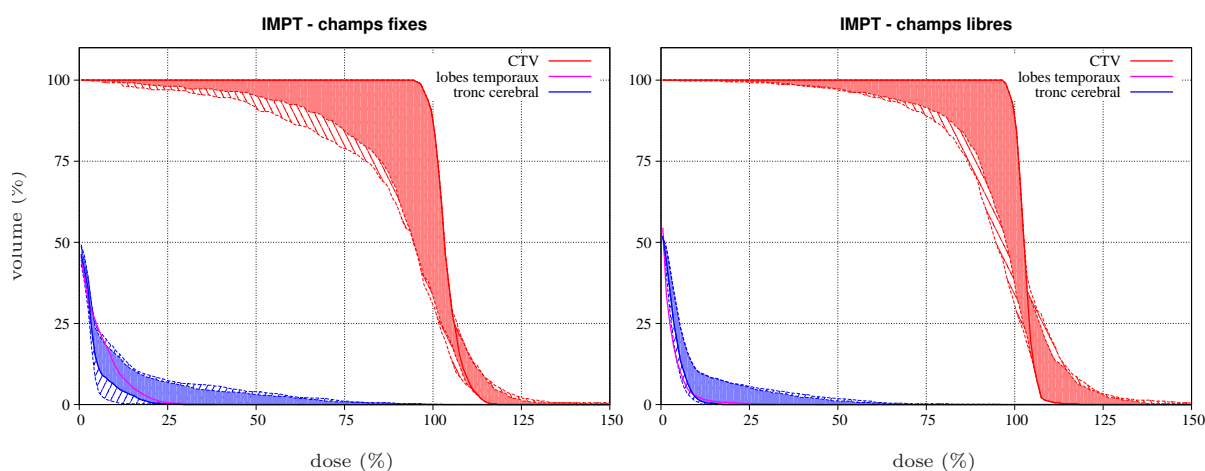


FIGURE 4.18 – DVH de l'IMPT à champs fixes (gauche) et l'IMPT à champs libres (droite) pour une prise en compte des incertitudes de positionnement. Les zones unies et hachurées correspondent aux marges d'incertitudes restreintes et étendues.

La figure 4.19 représente les distributions de dose nominales (a)/(b) et ces mêmes distributions décalées de 5 mm horizontalement (c)/(d) et verticalement (e)/(f) pour les deux méthodes d'irradiation (champs fixes en haut, champs libres en bas). Les distributions de dose nominales montrent bien une couverture optimale du CTV. Bien que l'application d'erreurs de positionnement volontaires dégrade fortement l'homogénéité de la dose dans cette région pour les deux méthodes, on s'aperçoit que la méthode à champs libres propose une balistique globalement robuste alors que la méthode à champs fixes présente une grande variabilité de robustesse. Concrètement, on peut voir que cette dernière méthode est très robuste pour un déplacement horizontal (c). Ceci est dû à l'orientation des champs qui est relativement proche de la direction du déplacement. L'application d'un déplacement vertical (e) se traduit au contraire par un décalage pur et simple de la distribution dans l'espace et traduit donc une balistique non adaptée. Dans le cas de l'irradiation à champs libres, le nombre d'incidences utilisé est considérablement plus important. Ceci se traduit par certaine sensibilité aux erreurs de positionnement mais surtout par une réduction globale des effets de déplacement sur la distribution de dose. On notera également que la forme et l'homogénéité de la distribution de dose sont mieux conservées. Comme dans le cas des incertitudes de parcours, la répartition des faisceaux dans l'espace, bien que très large,

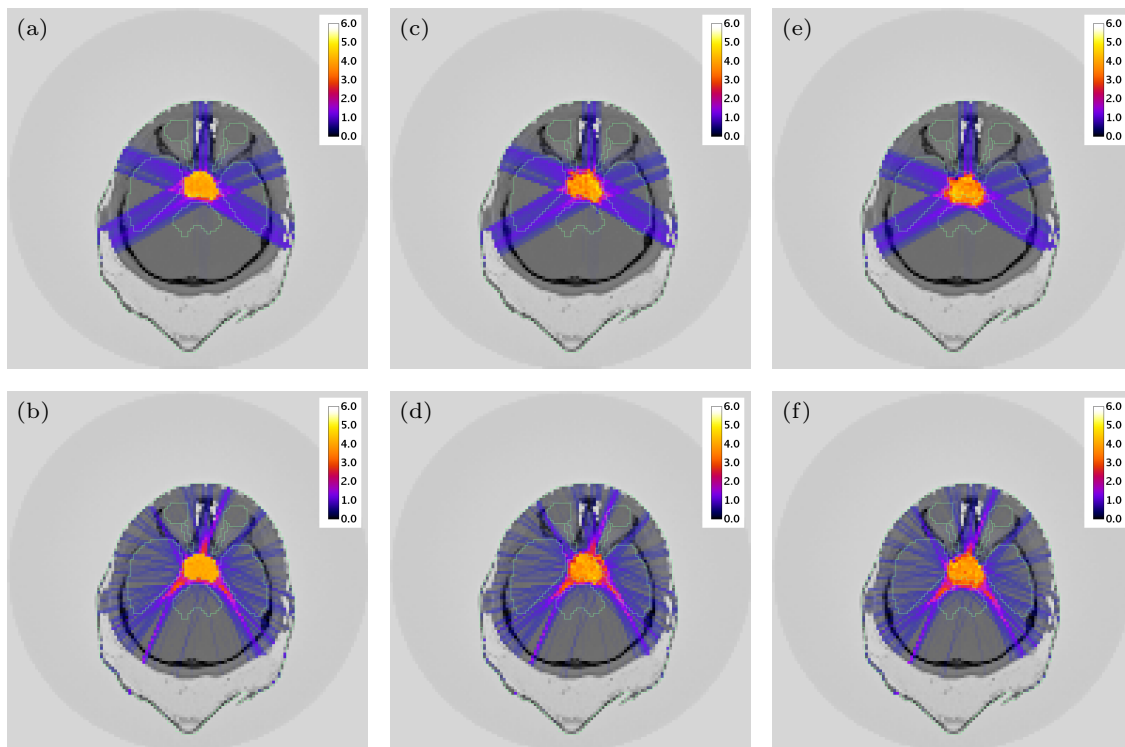


FIGURE 4.19 – Distributions de dose optimisées vis-à-vis des incertitudes de positionnement pour l'IMPT à champs fixes (haut) et à champs libres (bas). Celles-ci sont représentées pour un déplacement nul (a)/(b), pour un déplacement horizontal (c)/(d) et un déplacement vertical (e)/(f) de 5 mm.

privilégie 5 incidences clairement identifiables (4 champs latéraux et 1 champ frontal) évitant ainsi l'irradiation massive des OAR. Cette balistique commune nous permet, contrairement au cas de la tumeur en forme C (section 4.4.4), d'envisager de bon résultats dans la prise en compte simultanée des incertitudes de parcours et de positionnement.

4.5.4 Optimisation simultanée des incertitudes de positionnement et de parcours

Nous proposons d'optimiser les incertitudes de parcours et de positionnement simultanément de manière progressive. La première méthode prend en compte les incertitudes de manière indépendante en optimisant les couples d'erreurs $(\delta_{pos}, 0)$ et $(0, \delta_{WEPL})$. La seconde méthode généralise à toutes les types d'erreur par l'ajout aux configurations indépendantes les couples d'erreurs croisées $(\delta_{pos}, \delta_{WEPL})$. Dans les deux situations, nous conservons les mêmes valeurs d'incertitudes et d'échantillonnage de positionnement que dans les sections précédentes, c'est à dire $\pm 5\%$ d'erreur de parcours ($E_{WEPL} = 2$) et 5 mm d'erreur de positionnement pour $E_{pos} = 16$ vecteurs de déplacement. Nous conservons également la même méthode de construction des marges d'erreur étendues pour les DVH. Les valeurs minimum et maximum des DVH sont calculées en testant 90 vecteurs de déplacement de 5 mm et 20 valeurs d'erreur de parcours comprises entre -5% et $+5\%$. Le nombre de couples pour les incertitudes indépendantes est du même ordre de grandeur que celui d'une optimisation des incertitudes de positionnement seul (18 couples d'erreur testés au lieu de 16). Le nombre de couples pour les incertitudes croisées est, quant

à lui, bien supérieur ($E_{WEPL} + E_{pos} + E_{WEPL}E_{pos} = 50$). Le même calcul s'applique pour le nombre de configurations utilisées dans la construction des marges d'erreurs étendus des DVH (110 pour la première méthode et 1910 pour la seconde). La figure 4.20 regroupe les DVH et

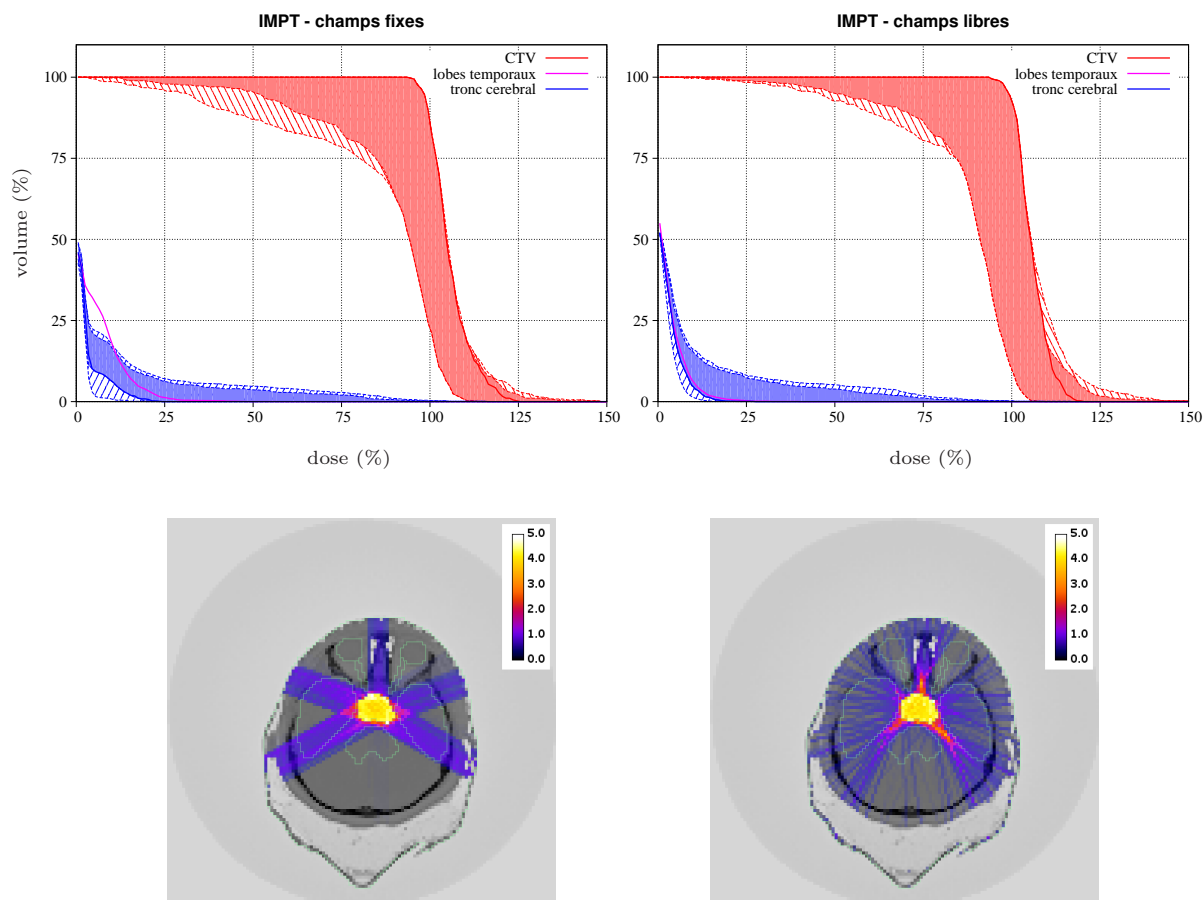


FIGURE 4.20 – DVH et distributions de dose nominales considérant la présence d’incertitudes de parcours et positionnement indépendantes.

distributions de dose nominales dans le cas d’erreurs de parcours et de positionnement indépendantes (IMPT à champs fixes à gauche et à champs libres à droite). On peut observer sur les DVH que la couverture de dose nominale du CTV est très bonne que ce soit pour l’IMPT à champs fixes ou à champs libres. Les plans de traitement sont capables de fournir une dose d’au moins 4 Gy dans près de 95% du volume. On remarque cependant que la région est irradiée de manière inhomogène avec des doses supérieures à la prescription. Si les DVH nominaux du CTV sont équivalents pour les deux irradiations, ceux des OAR sont par contre en faveur de l’IMPT à champs libres. Comme lors des optimisations précédentes, cette comparaison de techniques d’irradiation prouve que la dose déposée dans les structures à risque peut être réduite par un meilleur choix du nombre de champs et de leurs directions incidentes. La robustesse des deux techniques vis-à-vis des incertitudes de parcours et de positionnement n’est pas identique dans le cas de la région CTV. On remarque que, pour des doses supérieures à 90% de la prescription, la marge d’erreur est plus faible pour la méthode à champs fixes. Par contre, en dessous de cette limite, l’irradiation à champs libres est meilleure. L’IMPT à champs libres montre donc une tendance à favoriser une meilleure couverture du CTV, ce qui est primordial pour conserver un

bon contrôle local de la zone tumorale. La figure 4.21 regroupe les DVH et distributions de dose

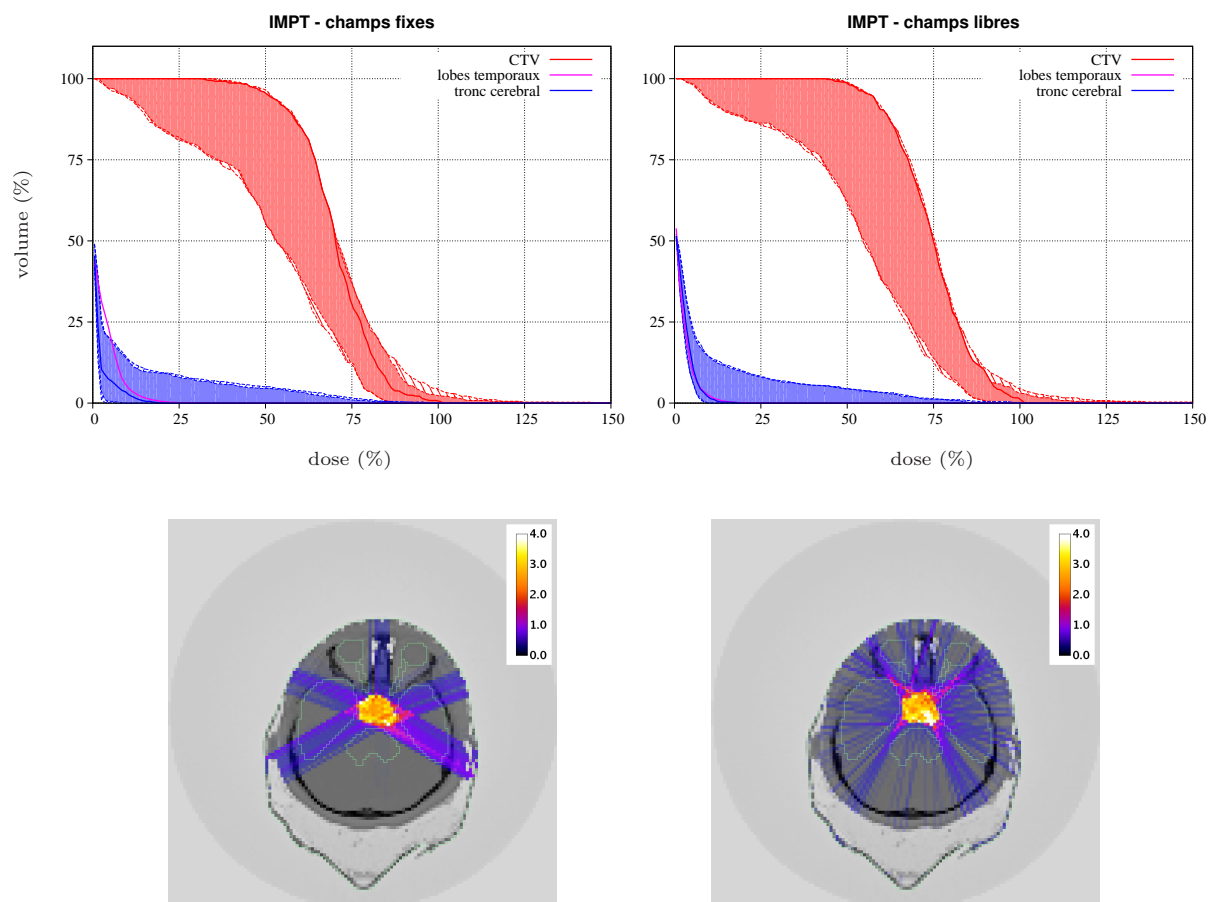


FIGURE 4.21 – DVH et distributions de dose nominales considérant la présence d'incertitudes de parcours et positionnement croisées.

nominales dans le cas d'erreurs de parcours et de positionnement croisées (IMPT à champs fixes à gauche et à champs libres à droite). On remarque immédiatement l'incapacité des deux méthodes à fournir une dose homogène correspondant à la prescription dans le CTV. Ce problème d'optimisation est en effet bien plus difficile que le précédent. La prise en compte des incertitudes croisées augmente considérablement l'incertitude sur la position des pics de Bragg de chacun des faisceaux. Les plans de traitement fournis sont finalement proches du meilleur compromis qu'il est possible d'obtenir entre une dose nulle dans les OAR et une dose de 4 Gy dans un CTV cerné de structures à risque. Dans ce cadre d'optimisation difficile, on observe que la méthode d'irradiation à champs libres s'en sort mieux. Le DVH nominal du CTV montre une meilleure couverture sans pour autant élargir les marges d'incertitudes et la dose déposée dans le tronc cérébral est réduite. Ces résultats peuvent être expliqués en observant la répartition des faisceaux dans les deux situations. Dans la prise en compte des incertitudes croisées, les hétérogénéités de densités du volume sont particulièrement dangereuses pour la robustesse du traitement. Concrètement, pour une incertitude de positionnement en milieu homogène, la position latérale du pic de Bragg sera modifiée. En milieu inhomogène, si la distance équivalente eau traversée par le faisceau varie, la position longitudinale du pic de Bragg changera également. Enfin, si ajoute à cet effet une erreur de parcours, la position longitudinale variera encore plus. On observe donc,

pour la méthode à champs libres, que les deux zones de la boîte crânienne dont l'épaisseur varie brutalement (partie postérieure du crâne) sont évitées alors qu'elles sont largement irradiées pour une prise en compte des incertitudes séparées (figure 4.20, droite) ou pour la méthode à champs fixes. À l'exception de ces deux zones, les incidences des faisceaux sont principalement choisies de manière à profiter des espaces entre les OAR pour le plan nominal.

4.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé et testé une méthode d'optimisation de la robustesse des plans de traitement en IMPT basée sur un algorithme génétique. Notre approche a pour principal objectif la libération des degrés de liberté en vue d'établir des plans de traitement optimaux. L'algorithme d'optimisation choisi est particulièrement efficace dans cette tâche puisqu'il permet d'approcher d'une solution globale sans restriction quant aux nombres de paramètres optimisés. Notre approche se base sur l'algorithme génétique à taille variable développé dans le chapitre 3 pour prendre en compte les incertitudes de parcours et de positionnement. Afin de conserver les propriétés de convergence et d'évolution de cet algorithme, nous nous sommes basé sur une simple modification de la fonction objective pour prendre en compte la robustesse. À chaque itération et pour chaque individu, nous utilisons une série de sets d'erreur prédéfinis donnant lieu à une série de distributions de dose et dont le score moyen correspond à l'adaptation de l'individu.

Les plans de traitement issu d'une irradiation en IMPT classique (champs fixes) ont été comparés à ceux d'une irradiation à champs libres dans le cas d'un modèle schématique de tumeur en forme de C et dans le cas d'un modèle réaliste de tumeur cérébrale. Les résultats ont montré que, pour une prise en compte des incertitudes de parcours et de positionnement prises séparément ou simultanément, l'irradiation à champs libres permet d'augmenter la robustesse du plan de traitement. De plus, cette amélioration de la qualité du plan s'accompagne toujours d'une diminution de la dose déposée dans les OAR grâce à un meilleur choix des directions incidentes. Cependant, il a été montré également que l'optimisation simultanée des deux types d'incertitude peut s'avérer difficile à cause d'une incompatibilité des balistiques d'irradiation qui leurs sont propres. Cette constatation n'est pas une surprise et a déjà été observée dans la plupart des travaux d'optimisation de la robustesse en hadronthérapie. Il faut tout de même relativiser ces résultats sur le cas clinique, car nous avons été contraint de limiter le nombre de paramètres optimisés pour l'IMPT à champs libres et de ne considérer qu'une irradiation coplanaire. Une optimisation IMPT à champs vraiment libres, c'est-à-dire à directions de faisceaux réellement 3D, auraient vraisemblablement révélé à convergence des signatures d'irradiations différentes.

Un meilleur équilibrage des objectifs OAR et PTV/CTV permet généralement d'atteindre des plans de traitement cliniquement acceptable. Un tel compromis n'est cependant pas nécessaire à ce stade puisque nous cherchons à comparer des balistiques à un niveau fondamental et non à produire des plans de traitement en milieu clinique.

Le principal inconvénient de notre méthode reste le temps de calcul très élevé que nécessite l'optimisation génétique. Il nous a poussé à restreindre l'optimisation de la robustesse aux incertitudes de positionnement inter-fractions alors que les incertitudes inter-champs ont une influence au moins aussi grande. Même dans cette situation particulière, l'optimisation de la robustesse peut prendre plus d'une semaine. La méthode proposée récemment par Inaniwa et al. [Inaniwa 2011b, Inaniwa 2011a] semble particulièrement adaptée pour résoudre cette difficulté. Le principe de cette méthode consiste à traiter directement les sources d'incertitudes (gradients de champs, directions incidentes risquées, etc.) au lieu des conséquences par une fonction

objective adaptée. Si cette approche permet de traiter de manière efficace les incertitudes interfractions et inter-champs, elle introduit néanmoins un savoir clinique élaboré dont l'influence sur le processus génétique devra être évaluée.

Conclusion et perspectives

Nous avons proposé dans ce travail d'utiliser le TPS dans une autre optique que la création de plans de traitement en milieu clinique. Notre démarche a consisté au développement d'une méthode d'optimisation à visée prospective, le but principal étant de quantifier les gains potentiels qu'apporteraient de nouvelles technologies en hadronthérapie. Afin d'atteindre ce but, l'algorithme sélectionné doit être capable de prendre en compte une large variété de paramètres et de fournir une solution optimale ou quasi-optimale. De plus, le savoir clinique aidant généralement à l'établissement d'une solution dosimétrique doit être limité au maximum afin de ne pas conditionner le résultat final.

De nombreux travaux concernant les méthodes d'irradiation avancées par photons, telles la radiothérapie conformationnelle ou l'IMRT, se sont penchés sur cette question. Ces travaux portent principalement sur la recherche d'un optimum global vis-à-vis d'un paramètre particulier par l'utilisation de métaheuristiques. Ce type d'algorithmes, dont le recuit simulé et les algorithmes génétiques sont les représentants les plus répandus, se basent sur un processus probabiliste et permettent d'éviter les optimums locaux. Les algorithmes génétiques se sont révélés particulièrement prometteurs par leur capacité à traiter un grand nombre d'informations et surtout leur grande adaptabilité à des problèmes d'optimisation très divers.

La première tâche que nous nous sommes fixés a consisté en une étude d'applicabilité de l'algorithme génétique simple à l'optimisation de plan de traitement en spot scanning. Il est rapidement apparu que le moteur de calcul de dose est d'une importance cruciale dans une stratégie d'optimisation génétique. L'étape de sélection nécessite le calcul d'un score pour chaque individu qui, dans notre cas, est basé sur sa distribution de dose. Afin de limiter le temps d'optimisation dû au nombre d'individus, un moteur de calcul de dose basé sur le lancer de rayon a été mis en place. Celui-ci est capable de propager dans un espace voxelisé un faisceau d'ions Gaussien d'incidence, position cible et largeur ajustable dans un temps inférieur à la milliseconde. À l'image d'une irradiation par Cyberknife ou VMAT, les modalités présentant le plus grand nombre de degrés de liberté à ce jour, nous avons choisi d'optimiser à la fois le nombre, les positions cibles et les directions incidentes de faisceaux de taille fixe.

La première version de notre méthode génétique a été élaborée à partir de l'algorithme génétique simple. Plusieurs opérateurs classiques ont été modifiés afin de l'adapter au problème de planification inverse. Les éléments constituant notre base d'optimisation sont les suivants :

- **Espace de recherche et codage** : nous utilisons un espace de recherche discret limitant le nombre de solutions. Les paramètres sont directement codés sous leur forme réelle afin d'éviter une étape de transcription supplémentaire qui dégraderait l'efficacité du processus génétique.
- **Croisement et mutation** : l'opérateur de croisement utilisé est le croisement à un point à probabilité constante $p_c = 0.8$. L'opérateur de mutation classique a été modifié pour prendre en compte le codage réel des paramètres. Le taux de mutation est initialisé à $p_m = 0.01$ et décroît selon une règle empirique afin d'affiner la recherche au cours du temps.

- **Sélection** : L'opérateur de sélection agit à probabilité constante sur le rang des individus plutôt que sur leurs scores permettant d'éviter le phénomène de convergence prématurée.

En plus de ces opérateurs de base, nous avons intégré à notre méthode plusieurs outils visant à accélérer le processus génétique. Le plus important est l'optimisation des intensités des faisceaux par une méthode de gradient à pas exact. Il a été constaté en effet que ce paramètre est beaucoup plus sensible et difficile à optimiser que les autres par une méthode génétique. De plus, les TPS classiques, toutes modalités confondues, proposent déjà des méthodes d'optimisation très efficaces de ce paramètre. Ensuite, une méthode de bootstrap est utilisée pour initialiser les individus de la première génération. Cette stratégie permet de fixer un point de départ pour l'algorithme plus proche de la solution finale. Enfin, l'algorithme génétique est une méthode propice à la parallélisation. L'étape de calcul de la dose utilise donc le nombre de processeurs disponibles, ce qui diminue d'autant le temps d'optimisation.

Cette première méthode d'optimisation a été testée en deux temps. Premièrement, un modèle schématique de tumeur en forme de C a permis de valider le comportement de notre algorithme. La méthode de gradient à pas exact a montré sa rapidité (1000 faisceaux d'une largeur de 4 mm FWHM optimisés en moins de 300 ms) et sa capacité à garantir une homogénéité de dose dans la zone cible. Il a été montré également l'influence du choix de la fonction objective sur la distribution de dose finale. Comme attendu, une fonction quadratique privilégie l'étalement des faisceaux dans l'espace pour réduire les hautes doses. À l'opposé, une fonction linéaire regroupe les faisceaux sur les parcours les plus courts pour atteindre la zone cible. Dans la fonction objective même, l'équilibrage des objectifs est effectué par une normalisation par le nombre de voxels des régions correspondantes. Dans un second temps, un modèle réaliste de tumeur cérébrale avec contourage simple nous a permis de tester l'ensemble des opérateurs génétiques et du calcul de dose : optimisation en 3D, bootstrap, calcul de dose en présence d'hétérogénéité. De manière générale, l'algorithme développé permet une optimisation multi-objectifs et multi-paramétrique efficace. Le choix de la fonction objective est très important puisqu'il conditionne le résultat final.

Dans la seconde partie de ce travail, nous nous sommes fixés comme objectif de renforcer et de rendre plus souple l'algorithme génétique précédemment décrit. Nous avons développé des opérateurs spécifiques capables de traiter un espace des paramètres continu et avons introduit le nombre de faisceaux du plan de traitement dans l'optimisation. Les opérateurs de mutation et de croisement ont été redéfinis de la manière suivante :

- **Mutation** : Le taux de mutation a été supprimé pour faire place à une mutation systématique de tous les gènes. Un opérateur de mutation non-uniforme basé sur une loi de transition de forme exponentielle de moyenne λ_p propre à chaque paramètre et automatiquement ajustée permet de personnaliser et d'affiner la recherche.
- **Croisement** : L'opérateur de croisement classique a été remplacé par un opérateur cut-and-splice modifié permettant la variation de la taille des individus. Un site de coupure est tirés aléatoirement pour le premier individu. Une perturbation aléatoire Δ lui est ajouté pour définir le site de coupure du second individu.
- **Gènes non-codants** : Afin de limiter l'accumulation de faisceaux inutiles dans un individu, nous avons introduit le concept de gène non-codant. Tout faisceau dont l'intensité est inférieure à un seuil fixé (et ne participe donc pas au plan de traitement) est réinitialisé lors de la phase de mutation.

Exception faite de ces deux opérateurs et de la méthode de bootstrap, nous avons conservé la structure générale de notre algorithme de base de même que les méthodes d'accélération de la convergence (optimisation rapide des intensités et calcul multi-processeurs).

Notre première étude s'est portée sur la dynamique globale de ce nouvel algorithme. Il a été montré que l'évolution du nombre de faisceaux du plan de traitement combiné à la réinitialisation des gènes non-codants permet d'accroître de manière significative la qualité de l'optimisation. Nous avons également mis en avant l'importance de l'opérateur de mutation qui permet une diversification locale de ces faisceaux et ainsi d'augmenter la qualité de la solution. Une étude poussée de chacun des paramètres génétiques nouvellement introduit a été effectuée afin de déterminer le meilleur réglage du processus. Ensuite, des règles et processus simples menant à une évolution stable et de qualité ont été élaborés :

1. La perturbation Δ doit être choisie petite (typiquement inférieur à 1 faisceau) afin de privilégier la qualité de la solution.
2. Un nombre de faisceaux initial le plus faible possible permet d'augmenter la qualité de la solution.
3. Propres à chaque paramètre optimisé, les intensités de mutation λ_p initiales sont fixés et diminuent automatiquement pour affiner la recherche.
4. La limite d'intensité fixe le nombre limite de faisceaux de l'optimisation mais n'influe pas sur la qualité de l'évolution.

L'efficacité de cet algorithme a été démontrée dans l'optimisation d'un plan de traitement pour un modèle réaliste de tumeur cérébrale. Il permet d'établir d'excellentes balistiques d'irradiation sans ajustement des paramètres génétiques et en tenant compte d'un grand nombre d'objectifs dosimétriques.

Notre troisième objectif a été l'intégration de la robustesse du plan de traitement comme objectif d'optimisation. La principale contrainte de toutes les méthodes d'optimisation de la robustesse est la consommation en temps de calcul. L'utilisation d'un algorithme génétique accentuant cet inconvénient, nous avons laissé de côté les incertitudes de positionnement inter-champs pour nous concentrer exclusivement sur les incertitudes de positionnement inter-fractions et les incertitudes de parcours. Notre approche utilise une méthode à erreur maximale qui minimise le temps de calcul et ne nécessite pas de modèle d'incertitude particulier. Elle a consisté à utiliser directement l'algorithme génétique à taille variable et à modifier la fonction objective ainsi que l'optimisation des intensités pour inclure une série de distribution de dose volontairement faussée. Les incertitudes de parcours sont prises en compte par l'application d'un pourcentage d'erreur de 5% dans la conversion des nombres CT en épaisseurs équivalentes eau. Les incertitudes de positionnement consistent à déplacer l'ensemble des faisceaux par rapport au volume irradié dans une direction donnée. Afin de prendre en compte l'ensemble des possibilités d'erreur de positionnement une série de vecteurs d'erreur échantillonne l'espace. Ces définitions très générales et directement incluses dans le modèle de calcul de dose nous permettent des études simultanées ou séparées des deux types d'incertitudes.

La validation de notre méthode a été faite par la comparaison d'un plan de traitement optimisé de manière classique à sa version robuste sur un cas schématique de tumeur en forme de C. Les résultats observés ont montré une réduction significative des marges d'erreurs sur les DVH pour toutes les régions considérées. Cette amélioration est particulièrement marquée pour les régions de petites tailles puisqu'elles constituent une priorité pour la fonction objective. La comparaison de plusieurs plans de traitement optimisés vis-à-vis des incertitudes de positionnement a montré l'importance du choix de l'échantillonnage des vecteurs de déplacement. Ceux-ci doivent en effet être représentatif de l'ensemble de la probabilité d'incertitude.

Nous avons ensuite proposé une étude qualitative comparant les balistiques d'irradiation issues de l'IMPT à champs fixes à celles de l'IMPT à champs libres. Ses conditions ont été choisies extrêmes : nous cherchons à irradier un CTV avec une dose homogène tout en déposant

une dose nulle dans les OARs. En pratique, la dose déposée dans un OAR est limitée par un seuil de tolérance dépendant de l'organe.

La première phase de cette étude concerne les volumes pour lesquels un OAR se trouve à une distance très courte de la zone cible. Les résultats ont montré que l'IMPT à champs libres produit des plans de traitement systématiquement plus robustes que l'IMPT à champs fixes. Une étude approfondie des balistiques d'irradiation a mis en avant des comportements opposés dans l'agencement des faisceaux pour des incertitudes de parcours ou de positionnement. Alors que pour les incertitudes de parcours les faisceaux sont agencés de manière à éviter l'alignement avec un OAR, les incertitudes de positionnement privilégie, quant à lui, ces alignements. Nous avons pu observer également un regroupement des faisceaux en champs d'irradiation de forme conique dans le premier cas tandis que, dans le second, les faisceaux sont répartis en arc autour du volume cible. Ces différentes balistiques illustrent bien la difficulté inhérente à l'optimisation de la robustesse.

Dans un second temps, nous avons comparé l'IMPT à champs fixes à l'IMPT à champs libres dans le cas d'un volume complexe de tumeur cérébrale, ce volume étant caractérisé par un nombre très restreint de port d'accès à la tumeur ne traversant pas d'OAR. L'IMPT à champs libres a montré, dans cette situation, d'excellentes capacités à trouver ces ports d'accès tout en fournissant une meilleure robustesse que l'IMPT à champs fixes. Les balistiques d'irradiation pour les deux types d'incertitudes ont montré une grande similitude, pointant le fait que les OAR sont une réelle priorité dans les conditions que nous nous sommes fixées. Les plans de traitement optimisés vis-à-vis des incertitudes de parcours et de positionnement croisées, bien que d'aspect très similaire pour les deux méthodes d'irradiation, ont également mis en avant un léger bénéfice de la technique d'irradiation à champs libres. Elle permet de mieux épargner les tissus sains tout en améliorant la robustesse globale du traitement.

Nos efforts se sont portés sur la création d'un algorithme capable d'optimiser des balistiques de plans de traitement vis-à-vis d'un grand nombre de paramètres. L'approche génétique développée dans ce travail a été développée dans ce sens et constitue un outil d'optimisation complet et modulable. Du point de vue des paramètres optimisés, nous nous sommes attachés à reproduire pour l'hadronthérapie les degrés de liberté disponibles lors d'une irradiation par cyberknife : les positions cibles, les directions incidentes et le nombre de faisceaux. Comme nous l'avons montré, il est tout à fait possible de restreindre l'optimisation à un nombre plus réduit de paramètres (irradiations coplanaires ou à incidences fixes par exemple). Il est également envisageable d'y ajouter de nouveaux paramètres moyennant un temps d'optimisation plus long. De la même manière, le volume cible ainsi que le nombre de structures d'intérêt dosimétrique prises en compte est entièrement modulable. Tout ces objectifs sont optimisés de manière simultanée pour fournir une solution reflétant un compromis entre ceux-ci. La fonction objective utilisée pour évaluer les objectifs fait elle aussi partie des paramètres ajustables et permet d'introduire un savoir clinique plus ou moins poussé. Il est important de noter que cette fonction influe forcément sur l'aspect de la distribution de dose. Toujours dans cette optique de modularité, nous avons pris grand soin de séparer le moteur de calcul de dose de l'algorithme d'optimisation. Ainsi, il est possible de remplacer le calcul de dose basé sur le lancer de rayon par un autre plus précis si nécessaire ou même d'utiliser le processus génétique pour simuler d'autres particules. Les applications les plus évidentes sont tout d'abord les plans de traitement par ions carbonés nécessitant la prise en compte de l'efficacité biologique et ensuite l'irradiation par cyberknife elle-même.

Afin de valider notre algorithme, nous nous sommes basés principalement sur la résolution de problème dont la solution nous était connue. Cette méthode a permis de confirmer que les plans de traitement optimisés sont très proches de l'optimum recherché. Le développement algorithmique a consisté à travailler sur les principes génétiques de base plutôt que sur un algorithme

existant. Cette démarche nous a permis une réelle optimisation des opérateurs génétiques pour la planification inverse associée un contrôle total du comportement de convergence. Toutefois, il serait intéressant de comparer notre approche, notamment en termes de temps de convergence, avec la stratégie évolutionnaire de référence CMA-ES (Covariance Matrix Adaptation Evolution Strategy) [Hansen 2003]. Un travail de comparaison entre l'approche génétique et le recuit simulé a d'ores et déjà été initié et nous avons participé au développement d'un algorithme de recuit optimisé pour la planification de traitement.

Bien que cette méthode ne soit pas destinée à une application en routine clinique, le temps de calcul reste le principal inconvénient de notre approche. Ce temps reste raisonnable pour une optimisation simple de la balistique d'un plan de traitement (de quelques dizaines de minutes à plusieurs jours en fonction de la difficulté de l'optimisation). À l'opposé, la prise en compte de la robustesse, essentielle en hadronthérapie, par une méthode d'erreur maximale conduit à des temps d'optimisation très longs malgré une simplification du problème. Nous avons été contraints de limiter le nombre de paramètres et ne prendre qu'un seul angle pour coder les directions des faisceaux. De même, seules les incertitudes de positionnement inter-fractions et celles de parcours des ions dans la matière ont été modélisées. Les incertitudes de positionnement inter-champs ne peuvent à l'heure actuelle facilement être prises en compte. Une solution à ce problème réside sans doute dans le récent travail de Inaniwa et al. [Inaniwa 2011b, Inaniwa 2011a] sur l'optimisation de la robustesse en protonthérapie. La méthode proposée consiste à lutter contre les sources d'incertitudes dans le plan de traitement plutôt que contre les conséquences. Concrètement, il s'agit d'utiliser directement le fonction objective pour réduire les gradients de dose inter-champs dans la zone cible et supprimer certains faisceaux particulièrement dangereux pour les OAR. Cette méthode semble particulièrement intéressante mais devrait faire l'objet d'une étude concernant son applicabilité dans notre situation.

L'hadronthérapie comporte à ce jour de nombreuses contraintes à l'amélioration des plans de traitement. La majeure partie de ces contraintes réside dans les équipements qui sont très coûteux et très imposants (cyclotron, acheminement du faisceau jusqu'à la salle de traitement, système de délivrance du faisceau, etc.). Un des défis majeurs est la réduction de la taille des aménagements (associé généralement au coût de l'installation). Les travaux concernant la gantry [Weinrich 2006] (système rotatif de délivrance du faisceau) nous intéressent particulièrement puisqu'elle agit directement sur le nombre de degrés de liberté et qu'elle constitue l'élément le plus imposant de la chaîne de traitement.

La gantry considérée dans ce travail est une gantry idéale extrêmement mobile et légère. Plusieurs études présentes dans la littérature proposent de nouveaux concepts de gantry afin de tendre vers ces caractéristiques. Dans le cadre d'irradiation en spot scanning, Trbojevic et al. [Trbojevic 2007] démontrent que l'utilisation d'aimants supraconducteurs au lieu de dipôles et quadrupôles magnétiques pour courber le faisceau d'ions permettrait une réduction significative du poids ainsi que de la taille de la gantry. Dans une vue à plus long terme, Bulanov et al. [Bulanov 2002b, Bulanov 2002a] proposent l'accélération des ions par laser à haute énergie. La mise en place d'une telle solution permettrait non seulement de s'affranchir de la gantry mais également de toute la chaîne de production et d'acheminement du faisceau jusqu'à la salle de traitement. La méthode d'optimisation que nous avons développée pourrait dans une prochaine étude permettre de quantifier le gain dosimétrique engendré par de telles technologies. À l'opposé de ces travaux visant à libérer les degrés de liberté, un travail de thèse récent [Boudam 2008] pose la question de l'utilité même d'une gantry. En effet, il est montré qu'une large variété de localisation de cancer pourrait être traitée par la combinaison de trois incidences simples (horizontale, verticale et oblique à 50°). Notre méthode d'optimisation pourrait contribuer de manière décisive à l'argumentation pour mener une étude comparée de ces deux voies de développement.

Bibliographie

- [Agostinelli 2003] S. Agostinelli, J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo et P. Arce *et al.* *Geant4—a simulation toolkit*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, vol. 506, pages 250–303, 2003. (Cité en pages 8 et 42.)
- [Albertini 2008] F. Albertini, A. Bolsi, A. Lomax, H. Rutz, B. Timmerman et G. Gotein. *Sensitivity of intensity modulated proton therapy plans to changes in patient weight*. Radiotherapy and Oncology, vol. 86, no. 2, pages 187–194, 2008. (Cité en page 11.)
- [Allison 2006] J. Allison, K. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce Dubois et M. Asai *et al.* *Geant4 developments and applications*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 53, no. 1, pages 270–278, 2006. (Cité en pages 24 et 42.)
- [Batin 2008] E. Batin. *Influence of the chemical composition of human tissues on dose distributions in hadrontherapy*. PhD thesis, Université de Caen (France), 2008. In French. (Cité en pages 25 et 42.)
- [Baumert 2001] B. Baumert, A. Lomax, V. Miltchev et J. Bernard Davis. *A comparison of dose distributions of proton and photon beams in stereotactic conformal radiotherapy of brain lesions*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol. 49, no. 5, pages 1439–1449, 2001. (Cité en page 55.)
- [Blickle 1996] T. Blickle et L. Thiele. *A Comparison of Selection Schemes Used in Evolutionary Algorithms*. Evolutionary Computation, vol. 4, no. 4, pages 361–394, 1996. (Cité en pages 27 et 44.)
- [Bortfeld 1997] T. Bortfeld. *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*. Medical Physics, vol. 24, no. 12, pages 2024–2033, 1997. (Cité en page 8.)
- [Boudam 2008] Y. Boudam. *Utilisation des modèles NTCP et de carcinogénèse pour les choix balistiques et de particules en hadronthérapie de l'adulte et de l'enfant*. PhD thesis, Université Grenoble I - Joseph Fourier (France), 2008. (Cité en page 89.)
- [Bourhaleb 2008] F. Bourhaleb, F. Marchetto, A. Attili, G. Pittà, R. Cirio, M. Donetti, S. Giordanengo, N. Givehchi, S. Iliescu, M. Krenqli, A. La Rosa, D. Massai, A. Pecka, J. Pardo et C. Peroni. *A treatment planning code for inverse planning and 3D optimization in hadrontherapy*. Computers in Biology and Medicine, vol. 38, pages 990–999, 2008. (Cité en pages 10, 21 et 41.)
- [Bulanov 2002a] S. Bulanov, T. Esirkepov, V. Khoroshkov, A. Kuznetsov et F. Pegoraro. *Oncological hadrontherapy with laser ion accelerators*. Physics Letters A, vol. 299, pages 240–247, 2002. (Cité en page 89.)
- [Bulanov 2002b] S. Bulanov et V. Khoroshkov. *Feasibility of using laser ion accelerators*. In Plasma Physics Reports, volume 28, pages 493–496, 2002. (Cité en page 89.)
- [Cavill 2006] R. Cavill, S. L. Smith et A. M. Tyrrell. *Variable length genetic algorithms with multiple chromosomes on a variant of the Onemax problem*. In Proceedings of the 8th annual conference on Genetic and evolutionary computation, pages 1405–1406, 2006. (Cité en pages 41 et 44.)
- [Cerf 1995] R. Cerf. *An Asymptotic Theory of Genetic Algorithms*. Artificial Evolution, pages 37–53, 1995. (Cité en pages 16 et 25.)

- [Chao-min 2008] C. Chao-min, T. Mu-tao, Z. Ling-hong, W. Zhuo-yu, L. Qing-wen et S. Hua-bin. *Implementation of inverse planning optimization in intensity modulated radiotherapy using genetic algorithm*. In Proceedings of IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering, 16-18 May, pp. 1305-1308, 2008. (Cité en pages 22 et 41.)
- [Chvetsov 2010] A. V. Chvetsov et S. L. Paige. *The influence of CT image noise on proton range calculation in radiotherapy planning*. Physics in Medicine and Biology, vol. 55, pages 141–149, 2010. (Cité en pages 10 et 58.)
- [Cotrutz 2001] C. Cotrutz, M. Lahanas, C. Kappas et D. Baltas. *A multiobjective gradient-based dose optimization algorithm for external beam conformal radiotherapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 46, pages 2161–2175, 2001. (Cité en pages 12 et 21.)
- [Cotrutz 2002] C. Cotrutz et L. Xing. *Using voxel-dependent importance factors for interactive DVH-based dose optimization*. Physics in Medicine and Biology, vol. 47, pages 1659–1669, 2002. (Cité en page 11.)
- [Cotrutz 2003] C. Cotrutz et L. Xing. *Segment-based dose optimization using genetic algorithm*. Physics in Medicine and Biology, vol. 48, pages 2987–2998, 2003. (Cité en pages 12, 22, 26, 30 et 41.)
- [Davis 1991] L. Davis. Handbook of genetic algorithms. Van Nostrand Reinhold, New York, 1991. (Cité en pages 14 et 22.)
- [Earl 2003] M. Earl, D. Shepard, S. Naqvi, X. Li et C. Yu. *Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimization*. Physics in Medicine and Biology, vol. 48, pages 1075–1089, 2003. (Cité en page 12.)
- [Fasso 2000] A. Fasso, A. Ferrari, J. Ranft et P. Sala. *FLUKA : status and perspective for hadronic applications*. In Proceedings of the Monte Carlo 2000 Conference (Lisbon), 2000. (Cité en page 8.)
- [Freud 2008] N. Freud, J.-M. Létang, C. Mary, C. Boudou, C. Ferrero, H. Elleaume, A. Bravin, F. Est ve et D. Babot. *A hybrid approach for fast simulation of dose deposition in stereotactic synchrotron radiotherapy*. IEEE Transactions on Nuclear Science, vol. 55, no. 3, pages 1008–1017, 2008. (Cité en page 25.)
- [Gemmel 2008] A. Gemmel, B. Hasch, M. Ellerbrock, W. K. Weyrather et M. Krämer. *Biological dose optimization with multiple ion fields*. Physics in Medicine and Biology, vol. 53, pages 6991–7012, 2008. (Cité en pages 21, 29 et 41.)
- [Goldberg 1989] D. Goldberg. Genetic algorithms. Addison Wesley, ISBN : 0-201-15767-5, 1989. (Cité en pages 16, 25 et 30.)
- [Goldberg 1993] D. E. Goldberg, K. Deb, H. Kargupta et G. Harik. *Rapid, Accurate Optimization of Difficult Problems Using Fast Messy Genetic Algorithms*. In Proceedings of the Fifth International Conference on Genetic Algorithms, pages 56–64, 1993. (Cité en page 41.)
- [Hansen 2003] N. Hansen, S. M ller et P. Koumoutsakos. *Reducing the Time Complexity of the Derandomized Evolution Strategy with Covariance Matrix Adaptation (CMA-ES)*. Evolutionary Computation, vol. 11, no. 1, pages 1–18, 2003. (Cité en pages 37, 41 et 89.)
- [Hartmann 2008] M. Hartmann et L. Bogner. *Investigation of intensity-modulated radiotherapy optimization with gEUD-based objectives by means of simulated annealing*. Medical Physics, vol. 35, no. 5, pages 2041–2049, 2008. (Cité en pages 22 et 41.)
- [Herrera 1998] F. Herrera, M. Lozano et J.L. Verdegay. *Tackling Real-Coded Genetic Algorithms : Operators and Tools for Behavioural Analysis*. Artificial Intelligence Review, vol. 12, no. 4, pages 265–319, 1998. (Cité en pages 41 et 43.)

- [Holland 1975] J. H. Holland. *Adaptation in natural and artificial systems*. Ann Arbor - University of Michigan Press, 1975. (Cité en page 16.)
- [Hong 1996] L. Hong, M. Goitein, M. Bucciolini, R. Comiskey, B. Gottschalk, S. Rosenthal, C. Serago et Marcia Urie. *A pencil beam algorithm for proton dose calculations*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 41, pages 1305–1330, 1996. (Cité en page 8.)
- [Hristov 2002] D. Hristov, P. Stavrev, E. Sham et B. G. Fallone. *On the implementation of dose-volume objectives in gradient algorithms for inverse treatment planning*. *Medical Physics*, vol. 29, no. 5, pages 848–856, 2002. (Cité en pages 11 et 21.)
- [Inaniwa 2011a] T. Inaniwa, N. Kanematsu, T. Furukawa et A. Hasegawa. *A robust algorithm of intensity modulated proton therapy for critical tissue sparing end target coverage*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, pages 4749–4770, 2011. (Cité en pages 11, 59, 60, 82 et 89.)
- [Inaniwa 2011b] T. Inaniwa, N. Kanematsu, T. Furukawa et K. Noda. *Optimization algorithm for overlapping-field plans of scanned ion beam therapy with reduced sensitivity to range and setup uncertainties*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 56, pages 1653–1669, 2011. (Cité en pages 11, 59, 60, 82 et 89.)
- [Jacobs 1998] F. Jacobs, E. Sundermann, B. De Sutter, M. Christiaens et I. Lemahieu. *A fast algorithm to calculate the exact radiological path through a pixel or voxel space*. *Journal of Computing and Information Technology*, vol. 6, no. 1, pages 89–94, 1998. (Cité en pages 8, 25 et 42.)
- [Jäkel 2001] O. Jäkel, M. Krämer, C. P. Karger et J. Debus. *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : clinical implementation and application*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 46, pages 1101–1116, 2001. (Cité en page 9.)
- [Janikow 1991] C. Z. Janikow et Z. Michalewicz. *An Experimental Comparison of Binary and Floating Point Representations in Genetic Algorithms*. In *Proceedings of the 4th International Conference on Genetic Algorithms*, pages 31–36, 1991. (Cité en pages 41 et 43.)
- [Jones 2001] D. T. L. Jones et A. N. Schreuder. *Magnetically scanned proton therapy beams : rationales and principles*. *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 61, pages 615–618, 2001. (Cité en page 6.)
- [Kanai 1999] T. Kanai, M. Endo, S. Minohara, N. Miyahara, H. Koyama-ito, H. Tomura, N. Matsufuji, Y. Futami, A. Fukumura, T. Hiraoka, Y. Furusawa, K. Ando, M. Suzuki, F. Soga et K. Kawachi. *Biophysical characteristics of HIMAC clinical irradiation system for heavy-ion radiation therapy*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 44, no. 1, pages 201–210, 1999. (Cité en page 6.)
- [Kilby 2010] W. Kilby, J. Dooley, G. Kuduvalli, S. Sayeh et C. Maurer. *The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010*. *Technology in Cancer Research and Treatment*, vol. 9, no. 5, pages 433–452, 2010. (Cité en page 13.)
- [Krämer 2000a] M. Krämer, O. Jäkel, T. Haberer, G. Kraft, D. Schardt et U. Weber. *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : physical beam model and dose optimization*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, pages 3299–3317, 2000. (Cité en page 35.)
- [Krämer 2000b] M. Krämer et M. Scholz. *Treatment planning for heavy-ion radiotherapy : calculation and optimization of biologically effective dose*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 45, pages 3319–3330, 2000. (Cité en page 10.)
- [Krämer 2009] M. Krämer. *Swift ions in radiotherapy – Treatment planning with TRiP98*. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, vol. 267, pages 989–992, 2009. (Cité en page 41.)

- [Lahanas 2003] M. Lahanas, E. Schreibmann et D. Baltas. *Multiobjective inverse planning for intensity modulated radiotherapy with constraint-free gradient-based optimization algorithms*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pages 2843–2871, 2003. (Cité en pages 12 et 21.)
- [Langer 1996] M. Langer, R. Brown, S. Morrill, R. Lane et O. Lee. *A generic genetic algorithm for generating beam weights*. *Medical Physics*, vol. 23, no. 6, pages 965–971, 1996. (Cité en page 12.)
- [Lei 2008] J. Lei et Y. Li. *An approaching genetic algorithm for automatic beam angle selection in IMRT planning*. *Computer Methods and programs in Biomedecine*, 2008. (Cité en pages 12, 22, 26 et 41.)
- [Li 2003] Y. Li, J. Yao et D. Yao. *Genetic algorithm based deliverable segments optimization for static intensity-modulated radiotherapy*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pages 3353–3374, 2003. (Cité en pages 22, 30 et 41.)
- [Li 2004] Y. Li, J. Yao et D. Yao. *Automatic beam angle selection in IMRT planning using genetic algorithm*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pages 1915–1932, 2004. (Cité en pages 12, 22, 26, 28, 29, 41 et 44.)
- [Lomax 1999] A. Lomax. *Intensity modulation methods for proton radiotherapy*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 44, pages 185–205, 1999. (Cité en pages 6, 9, 11, 21 et 41.)
- [Lomax 2004] A. Lomax, T. Bohringer, A. Bolsi, D. Coray, F. Emert, G. Goitein, M. Jermann, S. Lin, E. Pedroni, H. Rutz, O. Stadelmann, B. Timmermann, J. Verwey et D. C. Weber. *Treatment planning and verification of proton therapy using spot scanning : Initial experiences*. *Medical Physics*, vol. 31, no. 11, pages 3150–3157, 2004. (Cité en pages 10 et 21.)
- [Lomax 2008a] A. Lomax. *Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1 : the potential effects of calculational uncertainties*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, pages 1027–1042, 2008. (Cité en pages 10 et 58.)
- [Lomax 2008b] A. Lomax. *Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2 : the potential effects of inter-fraction and inter-field motions*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 53, pages 1043–1056, 2008. (Cité en pages 10 et 58.)
- [Los Alamos National Laboratory 2002] Los Alamos National Laboratory. *MCNPX User’s Manual Version 2.4.0*. In LANL Report LA-CP-02-408, 2002. (Cité en page 8.)
- [Meyer 2010] J. Meyer, J. Bluett, R. Amos, L. Levy, S. Choi, Q. Nguyen, X. Ron Zhu, M. Gillin et A. Lee. *Spot scanning proton beam therapy for prostate cancer : treatment planning technique and analysis of consequences of rotational and translational alignment errors*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 78, no. 2, pages 428–434, 2010. (Cité en pages 10 et 58.)
- [Michalewicz 1992] Z. Michalewicz, C. Z. Janikow et J. B. Krawczyk. *A modified genetic algorithm for optimal control problems*. *Computers & Mathematics with Applications*, vol. 23, no. 12, pages 83–94, 1992. (Cité en pages 41 et 43.)
- [Michalsky 2004] D. Michalsky, Y. Xiao, Y. Censor et J. M. Galvin. *The dose-volume constraint satisfaction problem for inverse treatment planning with field segments*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pages 601–616, 2004. (Cité en pages 11 et 21.)
- [Ove 2003] R. Ove et R. Popple. *Sequential annealing gradient Gamma-Knife radiosurgery optimization*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 48, pages 2071–2080, 2003. (Cité en page 13.)

- [Paganetti 2002] H. Paganetti, A. Niemierko, M. Ancukiewicz, L. E. Gerweck, M. Goitein, J. S. Loeffler et H. D. Suit. *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy*. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., vol. 53, no. 2, pages 407–421, 2002. (Cité en page 6.)
- [Pflugfelder 2008] D. Pflugfelder, J. Wilkens et U. Oelfke. *Worst case optimization : a method to account for uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 53, pages 1689–1700, 2008. (Cité en pages 11, 59 et 60.)
- [Rietzel 2007] E. Rietzel, D. Schardt et T. Haberer. *Range accuracy in carbon ion treatment planning based on CT-calibration with real tissue samples*. Radiation Oncology, vol. 2, 2007. (Cité en pages 11 et 58.)
- [Rothlauf 2002] F. Rothlauf. *Binary Representations of Integers and the Performance of Selectorecombinative Genetic Algorithms*. Lecture Notes in Computer Science, vol. 2439/2002, pages 99–108, 2002. (Cité en pages 26 et 43.)
- [Schaffner 1998] B. Schaffner et E. Pedroni. *The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the reation between CT-HU and proton range stopping power*. Physics in Medicine and Biology, vol. 43, pages 1579–1592, 1998. (Cité en pages 11 et 58.)
- [Schaffner 1999] B. Schaffner, E. Pedroni et A. Lomax. *Dose calculation models for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system : an attempt to include density heterogeneity effects in the analytical dose calculation*. Physics in Medicine and Biology, vol. 44, pages 27–41, 1999. (Cité en pages 8 et 10.)
- [Schardt 2010] D. Schardt et T. Elsässer. *Heavy-ion tumor therapy : Physical and radiobiological benefits*. Reviews of modern physics, vol. 82, pages 383–425, 2010. (Cité en pages 4 et 5.)
- [Scheibmann 2004] E. Scheibmann, M. Lahanas, L. Xing et D. Baltas. *Multiobjective evolutionary optimization of the number of beams, their orientations and weights for intensity-modulated radiation therapy*. Physics in Medicine and Biology, vol. 49, pages 747–770, 2004. (Cité en pages 12, 21, 28 et 44.)
- [Scholz 1996] M. Scholz et G. Kraft. *Track structure and the calculation of biological effects of heavy charged particles*. Adv. Space Res., vol. 18, pages 5–14, 1996. (Cité en page 6.)
- [Scholz 2011] M. Scholz. *Open questions in heavy ion clinical radiobiology*. In 2nd Workshop on Hadron Beam Therapy of Cancer, Erice, Italy, May 20–27, 2011. (Cité en pages 3 et 6.)
- [Schweikard 1998] A. Schweikard, M. Bodduluri et J. Adler. *Planning for Camera-Guided Robotic Radiosurgery*. IEEE Transactions on Robotics and Automation, vol. 14, no. 6, pages 951–962, 1998. (Cité en page 13.)
- [Shepard 2000] D. Shepard, M. Ferris, R. Ove et L. Ma. *Inverse treatment planning for Gamma Knife radiosurgery*. Medical Physics, vol. 27, no. 12, pages 2748–2756, 2000. (Cité en page 13.)
- [Siddon 1985] R. L. Siddon. *Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array*. Medical Physics, vol. 12, no. 2, pages 252–255, 1985. (Cité en pages 8, 25 et 42.)
- [Sigmund 2004] P. Sigmund. *Stopping of heavy ions : a theoretical approach*. Springer, 2004. (Cité en page 4.)
- [Sivanandam 2008] S. N. Sivanandam et S. N. Deepa. *Introduction to genetic algorithms*. Springer, 2008. (Cité en pages 14 et 22.)

- [Soukup 2005] M. Soukup, M. Fippel et M. Alber. *A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from Monte Carlo simulations*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, pages 5089–5104, 2005. (Cité en pages 8 et 23.)
- [Soukup 2007] M. Soukup et M. Alber. *Influence of dose engine accuracy on the optimum dose distribution in intensity-modulated proton therapy treatment plans*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, pages 725–740, 2007. (Cité en page 11.)
- [Thorwarth 2008] D. Thorwarth, M. Soukup et M. Albera. *Dose painting with IMPT, helical tomotherapy and IMXT : A dosimetric comparison*. *Radiotherapy and Oncology*, vol. 86, no. 1, pages 30–34, 2008. (Cité en page 55.)
- [Tombropoulos 1999] R. Tombropoulos, J. Adler et J-C. Latombe. *CARABEAMER : a treatment planner for a robotic radiosurgical system with general kinematics*. *Medical Image Analysis*, vol. 3, no. 3, pages 237–264, 1999. (Cité en page 13.)
- [Trbojevic 2007] D. Trbojevic, R. Gupta, B. Parker, E. Keil et A. Sessler. *Superconducting non-scaling FFAG gantry for carbon/proton cancer therapy*. In *Proceedings of PAC07*, Albuquerque, New Mexico, USA, 2007. (Cité en page 89.)
- [Unkelbach 2007] J. Unkelbach, T. C. Y. Chan et T. Bortfeld. *Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 52, pages 2755–2773, 2007. (Cité en pages 11, 59 et 60.)
- [Unkelbach 2009] J. Unkelbach, T. Bortfeld, B. C. Martin et M. Soukup. *Reducing the sensitivity of IMPT treatment plans to setup errors and range uncertainties via probabilistic treatment planning*. *Medical Physics*, vol. 36, no. 1, pages 149–163, 2009. (Cité en pages 11, 59 et 60.)
- [Vukovic 1999] S. Vukovic et L. Sopta. *Binary-coded and real-coded genetic algorithm in pipeline flow optimization*. *Mathematical communications*, vol. 4, pages 35–42, 1999. (Cité en pages 41 et 43.)
- [Webb 2005] S. Webb. *Optimizing radiation therapy inverse treatment planning using the simulated annealing technique*. *Int. J. Imaging Systems and Technology*, vol. 6, no. 1, pages 71–79, 2005. (Cité en pages 22 et 41.)
- [Weber 2004] D. Weber, A. Trofimov, T. Delaney et T. Bortfeld. *A treatment planning comparison of intensity modulated photon and proton therapy for paraspinal sarcomas*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, vol. 58, no. 5, pages 1596–1606, 2004. (Cité en page 55.)
- [Weinrich 2006] U. Weinrich. *Gantry design for proton and carbon hadrontherapy facilities*. In *Proceedings of EPAC 2006*, Edinburgh, Scotland, 2006. (Cité en page 89.)
- [Wilkins 2006] J. J. Wilkins et U. Oelfke. *Fast multifield optimization of the biological effect in ion therapy*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 51, pages 3127–3140, 2006. (Cité en page 10.)
- [Xing 1999] L. Xing, J. G. Li, S. Donaldson, Q. T. Le et A. L. Boyer. *Optimization of importance factors in inverse planning*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 44, pages 2525–2536, 1999. (Cité en page 21.)
- [Yang 2004] Y. Yang et L. Xing. *Clinical knowledge-based inverse treatment planning*. *Physics in Medicine and Biology*, vol. 49, pages 5101–5117, 2004. (Cité en pages 11 et 21.)
- [Ycart 2002] B. Ycart. *Modèles et algorithmes markoviens*. Springer, 2002. (Cité en pages 14 et 15.)

- [Zhao 2003] H. Zhao et A. J. Reader. *Fast ray-tracing technique to calculate line integral paths in voxel arrays*. IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record, vol. 4, pages 2808–2812, 2003. (Cité en pages 8, 25 et 42.)

Planification inverse de la dose en hadronthérapie : prise en compte de la qualité du rayonnement pour une optimisation de la dose biologique

Résumé

L'hadronthérapie est une modalité d'irradiation récente particulièrement attractive. Les ions, par leur profil caractéristique de dépôt de dose dans la matière et leur efficacité biologique accrue, sont des particules parfaitement adaptées pour le traitement du cancer. C'est une modalité émergente et les travaux de recherche et de développement qui en font l'objet se poursuivent de manière soutenue. Cependant, il n'existe à ce jour aucun outil permettant de quantifier pour le patient le gain clinique associé aux améliorations proposées, comme l'apport d'une gantry par exemple.

Nous proposons dans ce travail de concevoir un module de planification inverse du traitement pour un but prospectif. Détachée des contraintes usuelles de précision et de temps de calcul, notre méthode d'optimisation se base sur un algorithme génétique afin d'approcher d'une solution globale vis-à-vis d'un grand nombre de paramètres balistiques (champs d'irradiation libres) et en associant les diverses régions d'intérêt dosimétrique.

La stratégie d'optimisation retenue est progressivement complexifiée afin de prendre en compte de manière efficace les différents enjeux de la planification. La robustesse du plan vis-à-vis des incertitudes inhérentes au traitement, primordiale en hadronthérapie, est évaluée. Dans toutes les situations testées, il apparaît que l'inclusion dans l'optimisation de paramètres habituellement fixés manuellement permet une amélioration de la qualité de traitement. Nous proposons au terme de cette étude un outil prospectif d'optimisation au réglage simple et capable de mener des études comparées sur la pertinence de nouvelles modalités d'irradiation.

Mots clés : Planification inverse, hadronthérapie, optimisation multi-objective, algorithme génétique, convergence globale.

Inverse dose planning in hadrontherapy : taking into account the beam quality for an optimization of the biological dose

Abstract

Hadrontherapy is a recent and particularly attractive modality. Characterized by a specific dose deposition profile in matter and by a high biological effectiveness, ions are found to be very well-suited for cancer treatment. As an emergent modality, the research in hadrontherapy is extremely active and promises many improvements for the future. However, there is no tool to date to quantify the clinical benefit for the patient related to the proposed improvements, the use of a gantry for example.

In this work, we propose to use the treatment planning system, usually dedicated to clinical practice, in a prospective purpose. Suppressing the classical constraints of precision and time, our optimization method is based on a genetic algorithm designed to approach a global solution including a high number of ballistic parameters (free irradiation fields) for all regions of dosimetric interest.

The optimization strategy is progressively complicated in order to efficiently take into account the main issues of the inverse planning problem. The robustness of plans towards the uncertainties related to the application of the treatment, essential in hadrontherapy, is evaluated. The results show that the inclusion, in the optimization, of parameters usually fixed by the human planner leads systematically to an improved treatment quality. The final product of this work is a prospective optimization tool characterized by an easy set-up system and the ability to perform comparative studies on the relevance of new irradiation modalities.

Keywords : Inverse planning, hadrontherapy, multi-objective optimization, genetic algorithms, global convergence.
