

OPTIMISATION EN CURIETHÉRAPIE À HAUT DÉBIT DE DOSE

K. DESCHINKEL, F. GALEA, C. ROUCAIROL

Laboratoire Prism, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines
45 avenue des Etats-Unis 78035 Versailles, France

Karine.Deschinkel@prism.uvsq.fr, Francois.Galea@prism.uvsq.fr

Catherine.Roucairol@prism.uvsq.fr

RÉSUMÉ : *Nous discutons des problèmes d'optimisation intervenant dans le traitement médical de tumeurs cancéreuses par curiethérapie à haut débit de dose (technique qui utilise des sources radioactives placées dans le corps du patient à travers des cathéters) : l'optimisation de la distribution de dose par le calcul des temps d'arrêt de la source et la recherche d'un placement optimal des cathéters.*

MOTS-CLÉS : *Curiethérapie à haut débit de dose, optimisation de la dose, placement des cathéters*

1. INTRODUCTION

La radiothérapie est une des techniques les plus efficaces de lutte contre le cancer en particulier pour les tumeurs malignes localisées. A la différence de la radiothérapie externe où la tumeur est irradiée par la conjonction de faisceaux d'électrons, la curiethérapie (appelée également brachythérapie) est un type de radiation qualifiée d'interne. Les sources radioactives sont en effet introduites par voie opératoire à l'intérieur du corps du patient. Cette technique de traitement s'est développée ces dernières années grâce aux avancées technologiques en imagerie, et aux outils et équipements informatiques mis à disposition des radiophysiciens et des médecins. S'il existe de nombreux articles dans des revues de Recherche Opérationnelle concernant l'optimisation d'un traitement par radiation externe, le problème du traitement par curiethérapie n'a été jusqu'à présent abordé que dans des revues de Radiophysique ou de Médecine. Le but de cet article est donc d'abord de présenter et caractériser les problèmes d'optimisation qui se posent en curiethérapie en montrant leur spécificité et ensuite d'analyser les méthodes actuellement utilisées pour les résoudre, tout cela sans porter un jugement médical mais plus à la lueur des techniques de Recherche Opérationnelle.

Il existe en fait deux types de curiethérapie. La curiethérapie à bas débit de dose dite LDR pour Low Dose Radiation est très utilisée pour les cancers de la prostate où des sources radioactives sont introduites dans la tumeur, le traitement étant terminé lorsque leur activité est nulle.

La curiethérapie à haut débit de dose dite HDR utilisent des sources radioactives qui sont introduites par une machine dans des cathéters temporairement placés dans le corps du patient.

Si les objectifs de ces deux types de curiethérapie sont les mêmes, c'est-à-dire détruire la tumeur par irradiation en délivrant une dose suffisante pour détruire les tissus tumoraux sans surdosage susceptible d'entraîner des effets secondaires et tout en protégeant les organes à risque (comme le cerveau, la vessie, etc.) et les tissus sains, nous verrons que la curiethérapie HDR sur laquelle est focalisé l'article, demande la résolution de plus nombreux problèmes d'optimisation.

Le papier est organisé comme suit. Dans la section 2 nous présentons brièvement les différentes étapes du processus de traitement en curiethérapie HDR. Nous faisons ressortir les problèmes d'optimisation qui se posent au cours de ce processus dans la section 3. Dans les sections 4 et 5 nous expliquons comment calculer une distribution de dose et quels sont les critères qui permettent de l'évaluer qualitativement. Les sections 6 et 7 sont consacrés aux modèles et aux méthodes d'optimisation développés en curiethérapie HDR. Enfin nous dressons un bilan des travaux existants et en discutons dans la dernière section de ce papier.

2. PHASES DU TRAITEMENT

La HDR curiethérapie à haut débit de dose consiste à introduire temporairement dans le corps du patient par voie opératoire ou à travers une cavité une

source radioactive. La source se déplace à travers un cathéter (tube étroit) et s'arrête à différents intervalles. Elle est en fait contrôlée par une machine programmée qui s'appelle un « remote afterloader », et qui pousse la source radioactive à haut débit (Iridium Ir192) dans chaque cathéter, en s'arrêtant à des positions calculées dites **positions d'arrêt** espacées par exemple de 2,5 ou 5 millimètres et pour un temps prescrit. La distribution de dose peut donc être modulée grâce aux nombreuses positions d'arrêt en y laissant plus ou moins longtemps la source. Les doses finales reçues peuvent être évaluées avant de commencer tout traitement. Un autre avantage est qu'une fois la curiethérapie terminée le patient n'est plus radioactif. Le traitement consiste alors en un petit nombre de séances (3 ou 10) séances de quelques minutes (10/15), une fois par semaine. Nous détaillons ci-dessous les différentes phases du traitement pour bien montrer où se posent les problèmes d'optimisation.

2.1. Placement des cathéters dans le corps du patient

Le médecin, après avoir localisé par imagerie 3D la tumeur et défini ce qu'on appelle le volume cible, appelé **PTV (planning target volume)** choisit le type d'implantation des cathéters appropriée pour le type de tumeur à soigner : dans une cavité (cancer gynécologique ou buccaux); dans un tube(bronches, oesophage) ou à travers la tumeur (sein, prostate,etc.).

2.2. Simulation

Le radiophysicien recalcule l'exacte position des cathéters après leur implantation, localise la tumeur et les organes à risque adjacents **OAR** (organs at risk) par imagerie 3D (scanographie, rayons X, ultrasons, tomographie, imagerie par résonance magnétique,...).

2.3. Dosimétrie

Les doses à prescrire sont alors définies. Une prescription peut par exemple donner la dose minimale pour couvrir le volume cible PTV, les doses maximales à ne pas dépasser pour les organes à risque OARs. Les positions d'arrêt ainsi que le temps d'arrêt associés doivent alors être calculés. C'est cette partie qui est automatisée dans les logiciels de plan de traitement. Des courbes d'isodoses autour du PTV et des OARs sont également fournies.

2.4. Traitement

Dès que le traitement proposé est approuvé, les données sont transférées à la machine HDR d'émission de source qui applique le traitement sur le patient.

2.5. Enlèvement des implants

Après le traitement, les applicateurs sont retirés du corps du patient et le patient peut partir.

3. PROBLÈMES D'OPTIMISATION SOULEVÉS

Un plan de traitement consiste à trouver le nombre et la position des cathéters ainsi que les positions et les temps d'arrêt de la source radioactive dans chacun d'eux. Le meilleur plan de traitement est celui qui produit une distribution de dose remplissant au mieux les critères cliniques prescrits qui varient suivant le type de tumeur traitée. Nous verrons qu'il n'existe pas de critère consensuel pour évaluer un traitement de plan mais que l'optimisation peut aider à construire un plan de traitement en intervenant sur différentes phases du traitement : l'implantation des cathéters et la détermination des positions d'arrêt dans un premier temps, puis le calcul des temps d'arrêt. A ces deux problèmes d'optimisation liés entre eux s'ajoute un problème annexe : le meilleur choix de **points de référence** pour représenter une distribution de dose. Ce problème ne sera pas étudié ici.

4. CALCUL D'UNE DISTRIBUTION DE DOSE

Nous expliquons d'abord comment est calculée une distribution de dose avant de décrire la façon dont elle est évaluée.

4.1. Points de référence

Pour calculer l'irradiation des tissus du patient pour un plan de traitement donné, un certain nombre de points de référence vont être choisis sur les organes en cause. Ils peuvent être distribués sur une grille de points régulièrement espacés, ou choisis au hasard avec une loi uniforme, ou encore suivre une certaine loi de distribution. Le nombre de points de référence à l'intérieur ou sur le pourtour d'un organe (PTV ou OAR) a son importance et va jouer sur la fiabilité des résultats obtenus. Un grand nombre de points permet de mieux rendre compte de la dose distribuée dans l'organe mais va allonger le temps de calcul de la distribution de dose. Il y a donc là un problème d'optimisation annexe puisqu'il faudrait calculer le nombre minimal de points pour rendre compte de la distribution de dose et donc faire appel à des méthodes d'analyse statistique. Ce problème a été évoqué mais rarement traité dans la littérature.

Lessard *et al.* (Lessard and Pouliot, 2001) génèrent uniformément des points sur le pourtour, et à l'intérieur des organes à risque, et du PTV. Lahanas *et al.* (Lahanas et al., 2003) le font également à

l'intérieur des OARs, du PTV, et des tissus normaux et sur la surface triangulée du PTV. Dans (Karouzakis et al., 2002) Karouzakis *et al.* proposent deux variantes d'une méthode d'échantillonnage stratifié pour réduire le nombre de points calculés sans perte de précision pour l'optimisation de la dose.

4.2. Calcul de la distribution de dose

La dose totale reçue par un point de référence i d'une source unitaire arrêtée en un point j est donnée par la formule suivante :

$$Dose(i, j) = S_k \Lambda \phi_{an} g(dist(i, j)) / dist(i, j)^2,$$

où S_k est l'intensité (kerma de l'air) de la source, Λ est la constante de dose de la source, ϕ_{an} est le facteur d'anisotropie, $dist(i, j)$ est la distance euclidienne entre les points i et j , $g(dist(i, j))$ est la fonction de dose radiale. Cette fonction peut être approximée par un polynôme de degré 3 pour des distances inférieures à 10 centimètres. La dose reçue par un point i décroît comme l'inverse du carré de sa distance à la source. Cette formule montre évidemment que plus on est près de la source, plus la dose de radiation reçue augmente. Si tous les points d'arrêts j de la source sont choisis (appartiennent à l'ensemble J) ainsi que les temps d'arrêts t_j , la dose reçue au point de référence i est alors :

$$Dose(i) = \sum_{j \in J} Dose(i, j) \cdot t_j.$$

4.3. Temps et position d'arrêt

Dans la plupart des articles sur la curiethérapie, les positions d'arrêt dans les cathéters sont supposées connues. Elles sont généralement uniformément distribuées tous les 2,5 ou 5 millimètres dans les cathéters et sont ou non utilisées. Si l'emplacement des cathéters est connu, les seules inconnues sont donc les temps d'arrêt éventuellement nuls à chacune des positions. Ils vont être choisis de façon à « optimiser » une distribution de dose, c'est-à-dire de façon à obtenir une distribution qui satisfait au mieux les critères cliniques.

5. ÉVALUATION QUALITATIVE D'UNE DISTRIBUTION DE DOSE

Comme dit précédemment, il n'y a pas de critère(s) unanime(s) pour rendre compte qualitativement de la distribution d'une dose générée par un plan de traitement spécifique. Un bon plan de traitement doit en gros permettre de bien couvrir le volume cible PTV, avec une dose de radiation élevée et uniforme sur la tumeur tout en étant rapidement faible en dehors. Les critères permettant de juger cette

distribution de dose vont concerner les quantités de doses délivrées (respect des prescriptions, courbes isodose) et leurs répartition à travers les différents organes (histogramme dose-volume, paramètres d'homogénéité). Afin de présenter les différents modèles d'optimisation de la dose de la littérature, nous explicitons d'abord dans la suite ces critères.

5.1. Respect des prescriptions

Le médecin va prescrire une dose à donner en tenant compte de paramètres cliniques et radiologiques sur le volume de la tumeur et des organes à risque dans l'entourage. Ces prescriptions sont toujours données a priori et formulées en terme de contraintes. Par exemple, des doses à délivrer au minimum et au maximum vont être données pour chaque point de référence suivant qu'il appartient à un type de structure (PTV ou OAR), qu'il est à l'intérieur ou sur la surface. Une commission internationale de radiologistes, l'ICRU (International Commission on Radiological Units) (on Radiological Units, 1985, 1997), préconise d'employer les mêmes termes quant au dose et au spécification pour pouvoir comparer les traitements.

On appelle dose moyenne centrale (**MCD mean central dose**) la moyenne arithmétique des doses calculées aux points de référence situées dans le plan central (plan perpendiculaire aux cathéters et qui coupe les cathéters en leur milieu) et à équidistance de chaque cathéter. La dose cible minimale (**MTD minimum target dose**) correspond à la dose minimale reçue en périphérie de la tumeur, elle doit être égale à la dose minimale prescrite par le physicien pour traiter la tumeur. La dose dite **dose de référence** est une valeur de dose qui va servir à exprimer toutes les prescriptions, alors données en pourcentage de cette dose.

5.2. Notions d'isodose

La **courbe isodose** est la courbe passant par tous les points recevant la même dose, exprimée en pourcentage de la dose de référence. On parle également de **surface isodose et du volume isodose** pour respectivement la surface ou le volume englobant les points de même dose.

5.3. Histogramme dose-volume DVH

L'histogramme dose volume (**DVH** pour Dose Volume Histogram), est représenté par un graphique donnant la quantité du volume d'une structure donnée qui reçoit une certaine dose. Il permet de juger de la distribution de dose pour les différentes structures. Trois types de DVHs, le DVH cumulatif, le DVH différentiel, et le DVH naturel (Anderson, 1986) peuvent être construits en tirant aléatoirement

des points à l'intérieur des structures concernées. Le DVH cumulatif, le plus utilisé, mesure la variation du volume pour une même surface isodose. Sur la figure 1, le DVH cumulatif permet ainsi de voir que 100% du volume cible reçoit la dose prescrite D_{ref} et que 5% du tissu normal reçoit des doses un peu plus fortes que la dose prescrite.

5.4. Homogénéité

Pour rendre compte de l'homogénéité de la distribution de dose, on peut utiliser les indices ci-dessous, où le volume "dose de référence" est le volume recevant une dose plus grande ou égale à la dose de référence et où le volume "haute dose" est le volume recevant 1.5 fois la dose de référence ou plus :

- l'indice de couverture (CI ou Coverage Index), fraction du PTV recevant une dose plus grande ou égale à la dose de référence,
- l'indice volumique de surdosage (OI ou Overdose volume index) fraction du PTV recevant une dose 2 fois plus grande ou égale à la dose de référence,
- l'indice volumique externe (EI ou external Volume Index) pourcentage du tissu normal en dehors du PTV recevant une dose plus grande ou égale à la dose de référence,
- l'indice relatif d'homogénéité (HI ou Relative dose homogeneity index) fraction du PTV recevant une dose entre 100 et 150% de la dose de référence,
- le pourcentage de non uniformité (DNR ou dose non uniformity ratio) rapport entre le volume "haute dose" et le volume "dose de référence",
- l'indice de qualité (QI ou quality index) (Anacak and al., 1997, 1997) indice obtenu à partir du DVH naturel, mesure la concentration de la dose dans une région.

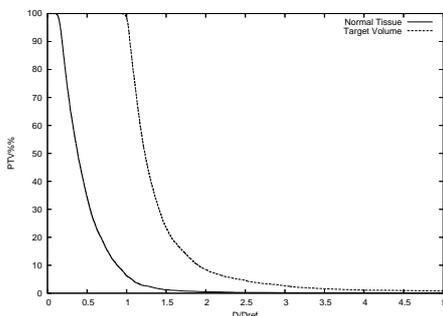


FIG. 1 – Histogramme dose-volume cumulatif

5.5. Conformité

Trois indices mesurent comment le volume "dose de référence" recouvre le volume cible PTV : l'indice de

conformité (**COIN ou conformal index**), le **CN ou coefficient number**) et l'indice de conformité de radiation (**RCI ou radiation conformity index**). Ils nécessitent tous la construction de l'histogramme de dose cumulatif.

L'indice le plus fréquemment employé, COIN, proposé par Baltas *et al* (Baltas and al., 1998) est le produit de deux valeurs C_1 et C_2 , défini à partir de différents volumes représentés sur la figure 2 :

$$COIN = C_1 * C_2$$

$$C_1 = PTV_{ref}/PTV$$

avec PTV_{ref} volume du PTV recevant une dose plus grande ou égale à la dose de référence D_{ref} .

C_1 représente la fraction de volume du PTV recevant la dose de référence. Il est équivalent à l'indice de couverture (CI ou Coverage Index).

$$C_2 = PTV_{ref}/V_{ref}$$

avec V_{ref} volume recevant une dose plus grande ou égale à la dose de référence.

C_2 est la fraction du V_{ref} couvert par le PTV ; il permet de se rendre compte la proportion de tissu normal en dehors du PTV couvert par le volume de référence.

C_1 et C_2 sont calculés à partir des DVH. C_1 est la valeur lue sur le DVH du PTV pour la dose D_{ref} . C_2 nécessite la détermination de PTV_{ref} et V_{ref} . PTV_{ref} est égal au produit C_1 par PTV. V_{ref} est le produit de la valeur du DVH de la section du corps en traitement pour la dose de référence, notée DVH_{body} , par le volume V_{body} de la section du corps en traitement.

$$V_{ref} = DVH_{body} * V_{body}$$

COIN prend ses valeurs entre 0 et 1. Dans une situation idéale, l'indice vaut 1 ; le V_{ref} est identique au PTV et le recouvre entièrement sans déborder. Plus COIN est grand, meilleure est donc la dose de distribution. Un troisième coefficient C_3 peut être introduit dans COIN pour tenir compte des structures critiques (OAR) (voir (Baltas and al., 1998) pour plus de détails).

6. OPTIMISATION DE LA DOSE

6.1. Optimisation géométrique

Nous distinguons deux classes de techniques d'optimisation, celles fondées sur la géométrie de l'implantation et celles fondées sur l'anatomie de la région irradiée. Les modèles et les méthodes associées à la deuxième catégorie sont plus récentes, elles se sont développées grâce aux progrès réalisés en imagerie qui

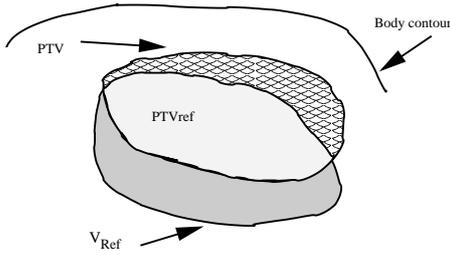


FIG. 2 – Schéma des volumes pris en compte dans le calcul de l'index de conformité COIN

ont permis de caractériser avec plus de précision le volume tumoral et les organes sains.

L'*optimisation géométrique* tient compte de la géométrie de l'implantation dans la mesure où seules les positions des sources sont utilisées comme points de référence. Cette méthode a été proposée par Edmundson (Edmundson, 1990). Elle permet d'obtenir le temps d'arrêt d'une source en fonction des temps d'arrêt des autres sources par la formule suivante :

$$t_i = \left\{ \sum_{j=1, j \neq i}^{j=n} t_j [(x_j - x_i)^2 + (y_j - y_i)^2 + (z_j - z_i)^2]^{-1} \right\},$$

où t_i est le temps d'arrêt relatif à la source en position i , t_j est le temps d'arrêt relatif aux autres positions. Les coordonnées x_i , y_i , et z_i déterminent la position i et x_j , y_j , and z_j sont les coordonnées des autres positions d'arrêt j . En fonction des différentes configurations d'implantation, deux techniques d'optimisation géométrique ont été définies. L'*optimisation à distance* concerne des implantations constituées d'un seul plan et l'objectif est de trouver une isodose enveloppe à une distance donnée des cathéters. L'*optimisation en volume* est appliquée pour des configurations d'implantation avec plusieurs plans. Dans ce cas, seules les positions d'arrêt des cathéters autres que celui auquel on s'intéresse sont prises en compte dans le calcul. L'optimisation géométrique peut être mise en pratique aisément et conduit à une distribution de dose plus homogène sans région de surdosage inacceptable. En revanche, elle présente des résultats moins satisfaisants que ceux obtenus par les nouvelles techniques prenant en compte l'anatomie du patient. De nombreux articles (Hsu et al., 2004), (Kolkman-Deurloo et al., 2004), et (Lachance and al., 2002) s'appuyant sur des résultats expérimentaux en témoignent. Nous avons donc choisi de développer les modèles et les méthodes associées à ce deuxième type d'optimisation.

6.2. Modèles d'optimisation basée sur l'anatomie

Pour ces modèles, on considère que les techniques d'imagerie permettent d'identifier avec précision le volume cible et les organes à risque et que des critères cliniques ont été spécifiés pour chacun d'entre eux. Le problème dit de "planification inverse" consiste alors à trouver les positions des cathéters et les temps d'arrêt de manière à satisfaire au mieux l'ensemble de ces critères. Dans certains modèles, les paramètres volumétriques définis dans la partie précédente tels que l'index de conformité (COIN) ou l'index d'homogénéité (HI) servent d'objectifs à maximiser ou minimiser. Mais pour la plupart des modèles, l'optimisation consiste simplement à minimiser des pénalités associées aux écarts de dose entre une valeur de dose cible souhaitée par le physicien et une valeur de dose effectivement obtenue par le dispositif en place. De cette manière, les prescriptions cliniques du physicien concernant les limites de dose inférieures et supérieures se retrouvent directement intégrées dans la fonction objectif. En revanche, certaines contraintes plus complexes telles que : "Pas plus/moins de $q\%$ du volume d'un organe particulier doit recevoir une dose supérieure/inférieure à une dose donnée." ne peuvent pas être prises en compte directement dans le modèle et seront examinées après optimisation à travers l'utilisation de plusieurs paramètres statistiques comme ceux décrits dans la section 5.

Dans ce paragraphe, nous proposons de présenter les principales méthodes reposant sur la pénalisation des écarts de dose. On peut remarquer que les fonctions objectif dans ce type de modèle possèdent des profils communs qu'on peut résumer ainsi :

$$f_L(\mathbf{t}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \theta[D_L - d_i(\mathbf{t})]. \quad (D_L - d_i(\mathbf{t}))^\alpha,$$

$$f_H(\mathbf{t}) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \theta[d_i(\mathbf{t}) - D_H]. \quad (d_i(\mathbf{t}) - D_H)^\alpha,$$

où :

- N est le nombre de points de référence,
- D_L et D_H sont les limites de dose inférieures et supérieures recommandées pour un volume spécifique,
- $d_i(\mathbf{t})$ est la dose reçue par le point de référence i en fonction des variables (\mathbf{t}) tels que les temps d'arrêt,
- $\theta[u] = \begin{cases} 1 & \text{si } u > 0, \\ 1/2 & \text{si } u = 0, \\ 0 & \text{si } u < 0, \end{cases}$
- u représente la déviation de dose entre la dose reçue et la doses limite inférieure ou supérieure,
- α est un paramètre constant.

Les valeurs prises par α ($\alpha = 0, 1$ ou 2) conduisent à des modèles différents.

6.2.1 Minimisation du nombre de violations

Avec $\alpha = 0$, il s'agit simplement de minimiser le nombre de violations, c'est-à-dire le nombre de fois où la dose calculée en un point de référence sera en dehors de l'intervalle de dose prescrit par le physicien. Lahanas *et al.* (Lahanas et al., 2003) proposent un ensemble d'objectifs avec $\alpha = 0$ qu'ils appellent "objectifs basés sur les histogrammes dose-volume" dans la mesure où les calculs réalisés sont ceux qui servent à la construction de ces histogrammes. Les objectifs en conflit pris en compte concernent le recouvrement complet du volume cible par une dose spécifiée et une protection des organes à risque adjacents. Les fonctions objectif sont les suivantes :

$$f_L^{PTV} = \frac{1}{N_{PTV}} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} \theta[D_L^{PTV} - d_i],$$

$$f_H^{PTV} = \frac{1}{N_{PTV}} \sum_{i=1}^{N_{PTV}} \theta[d_i - D_H^{PTV}],$$

$$f_{OAR}^j = \frac{1}{N_{OAR}^j} \sum_{i=1}^{N_{OAR}^j} \theta[d_i - D_{crit}^j].$$

D_L^{PTV} est la dose prescrite, ou la dose limite inférieure et D_H^{PTV} est la dose limite supérieure pour le volume cible. N_{PTV} et N_{OAR}^j représentent les nombres de points de référence pris dans le PTV et dans chaque OAR j .

6.2.2 Fonctions objectif linéaires

Dans le cas $\alpha = 1$, l'objectif est de minimiser la somme des écarts de dose. Un tel modèle a été développé par Lessard *et al.* (Lessard and Pouliot, 2001) pour le traitement par curiethérapie du cancer de la prostate. Les fonctions de pénalités sont les suivantes :

$$f_L^o = \frac{1}{N_o} \sum_{i=1}^{N_o} \theta[D_L^o - d_i] \cdot (D_L^o - d_i),$$

$$f_H^o = \frac{1}{N_o} \sum_{i=1}^{N_o} \theta[d_i - D_H^o] \cdot (d_i - D_H^o),$$

avec $\theta[u] = 1$ si $u > 0$, et 0 sinon et N_o est le nombre de points de référence qui appartiennent au volume o . Ces fonctions mesurent la manière dont les critères cliniques spécifiés par le médecin sont respectés, notamment le respect de la dose prescrite sur le volume cible, le non dépassement d'une dose maximale pour l'urèthre et une irradiation très faible des tissus sains autour de la prostate. Dans (Galea and Roucairol, 2004) ils utilisent également un modèle linéaire incluant les déviations de dose par rapport à l'intervalle de dose souhaité pour chaque point de référence.

6.2.3 Fonctions objectif quadratiques

Si $\alpha = 2$, les fonctions objectif considérées sont quadratiques. Dans ce type de modèle, l'idée est de pénaliser, encore plus, les fortes déviations pour essayer d'obtenir une distribution de dose plus homogène dans chaque organe. Dans (Lahanas et al., 2003) Lahanas *et al.* utilisent la fonction f_{NT} comme la moyenne des carrés des doses dans les tissus sains autour de la tumeur (N_{NT} est le nombre de points de référence associé) :

$$f_{NT} = \frac{1}{N_{NT}} \sum_{i=1}^{N_{NT}} d_i^2.$$

Milickovic *et al.* (Milickovic et al., 2002) proposent un modèle quadratique qui se concentre sur la distribution de dose dans le PTV et à sa surface par la minimisation des variances :

$$f_S = \frac{1}{N_S} \sum_{i=1}^{N_S} \frac{(d_i^S - m_S)^2}{m_S^2},$$

$$f_V = \frac{1}{N_V} \sum_{i=1}^{N_V} \frac{(d_i^V - m_V)^2}{m_V^2},$$

où m_S et m_V sont les moyennes respectives des valeurs de dose à la surface du PTV et à l'intérieur. N_S, N_V correspondent au nombre de points de référence associés. Dans ce cas, les fonctions objectifs sont invariantes d'échelle, c'est à dire que $f(\beta \mathbf{t}) = f(\mathbf{t})$ où \mathbf{t} représente le vecteur des temps d'arrêt. L'espace de recherche peut donc être réduit à n'importe quel intervalle, par exemple à l'intervalle $[0, 1]$, pour les valeurs des temps d'arrêt. C'est seulement à la fin de l'optimisation qu'ils seront ajustés (multipliés par un même coefficient) de manière à ce que la dose prescrite soit égale à la dose moyenne en surface du PTV.

Il est possible de tenir compte des organes à risque dans ce modèle en ajoutant une fonction objectif supplémentaire pour chacun d'entre eux :

$$f_{OAR} = \frac{1}{N_{OAR}} \sum_{i=1}^{N_{OAR}} \frac{\theta[d_i^{OAR} - D_c^{OAR} m_S] \cdot (d_i^{OAR} - D_c^{OAR} m_S)^2}{(D_c^{OAR} m_S)^2},$$

où N_{OAR} est le nombre de points de référence dans chaque OAR et $D_c^{OAR} m_S$ correspond à la dose maximale acceptable, celle-ci étant exprimée comme une fraction de la dose prescrite, égale à la dose moyenne en surface dans ce modèle.

6.3. Approche de résolution mono et multi-objectifs

Dans chacun des modèles présentés, on remarque que plusieurs objectifs se retrouvent parfois en compétition : irradier convenablement la tumeur tout en épargnant les organes sains adjacents. Une première approche consiste à regrouper tous les objectifs dans une seule fonction, qui est une combinaison linéaire des différentes fonctions auxquelles on associe un poids donné selon l'importance que l'on accorde à chacun des critères. La seconde approche fait appel aux techniques d'optimisation multiobjectifs.

6.3.1 Approche mono objectif

Dans le modèle développé par Lachance *et al.* (Lachance and al., 2002) pour le cancer de la prostate, les poids sont fixés en fonction des différents critères cliniques. La fonction objectif s'écrit :

$$f = \sum_o m_L^o f_L^o + m_H^o f_H^o.$$

Par exemple, l'oncologue peut imposer une limite de dose pour l'urèthre, dans ce cas, l'intervalle de dose est réduit à une valeur, $D_L^o = D_H^o = 700$, et les poids associés aux pénalités sont $m_L^o = 0$, and $m_H^o = 8$ si la dose reçue est au-dessus de cette valeur.

Galea (Galea and Roucairol, 2004) généralise la formulation de ce modèle et propose le programme linéaire suivant :

$$\begin{aligned} \min_{t, \Delta d_L, \Delta d_H} \quad & \sum_{i \in E} \alpha_i \Delta d_L^i + \beta_i \Delta d_H^i \\ \text{subject to} \quad & \sum_J g_{ij} t_j + \Delta d_L^i \geq D_L^i, \quad \forall i \in E, \\ & \sum_J g_{ij} t_j - \Delta d_H^i \leq D_H^i, \quad \forall i \in E \\ & \Delta d_L^i \geq 0, \Delta d_H^i \geq 0, \quad \forall i \in E \\ & t_j \geq 0, \quad \forall j \in J \end{aligned}$$

où :

- E : ensemble des points de référence,
- D_L^i, D_H^i : borne inférieure et supérieure de l'intervalle de dose pour le point de référence i ,
- α_i, β_i : poids de pénalité pour les violations des bornes de l'intervalle,
- $\Delta d_L^i, \Delta d_H^i$: pénalités pour violations des bornes de l'intervalle au point i .

Les paramètres α_i et β_i sont les poids affectés à chacun des écarts de dose constatés en chaque point de référence i . En fait, les valeurs de α_i et β_i vont dépendre de l'organe auquel appartient le point i et vont être fixées de manière à rendre compte du mieux possible des besoins cliniques, en privilégiant l'un ou l'autre des objectifs comme celui de couvrir complètement le PTV avec la dose prescrite ou celui de préserver absolument les OARs.

6.3.2 Approche multiobjectifs

En optimisation multiobjectifs, l'objectif est un vecteur où chaque composante représente une fonction

particulière correspondant à un critère clinique. Comme ces critères sont pour la plupart conflictuels, il y a peu de chance pour que les mêmes valeurs de variables de décision conduisent à l'optimalité simultanée de tous les objectifs. C'est pour cette raison qu'une solution sera jugée satisfaisante si elle parvient à réaliser un compromis entre les différents critères. Dans cette optique, le principe d'optimalité de Pareto a été défini. La solution d'un problème d'optimisation multiobjectifs (où tous les critères sont à minimiser) est considérée comme Pareto-optimale s'il n'existe pas de solution pour laquelle une valeur de critère peut être diminuée sans entraîner l'augmentation simultanée de l'un des autres critères. Ce principe permet d'obtenir un ensemble de solutions qu'on appelle ensemble Pareto-optimal. Dans plusieurs articles (Lahanas *et al.*, 2001), Lahanas *et al.* montrent que le problème d'optimisation de dose soulevée en curiethérapie se prête bien à l'application de méthodes d'optimisation multiobjectifs. Mais il faut s'assurer que le médecin en charge de construire le plan de traitement soit en mesure d'analyser avec pertinence l'ensemble des solutions Pareto-optimales et puisse sélectionner celle la mieux adaptée au cas clinique à traiter.

6.4. Méthodes de résolution

Cette partie présente les principales méthodes d'optimisation employées pour l'optimisation de la distribution de dose en curiethérapie HDR et sont regroupées en fonction des modèles surlesquels elles ont été appliquées.

6.4.1 Méthode du Simplex et recuit simulé

La méthode du Simplex et le recuit simulé sont utilisés pour calculer les valeurs des temps d'arrêt qui permettent d'obtenir une distribution de dose satisfaisante pour des modèles linéaires (cas $\alpha = 1$). La méthode du Simplex, contrairement au recuit simulé, fournit la solution optimale pour le modèle considéré. Lessard *et al.* (Lessard and Pouliot, 2001) cherchent à minimiser une somme pondérée de pénalités, chaque pénalité correspondant au respect de l'intervalle de dose. Ils utilisent un recuit simulé comme méthode de résolution et expliquent que cette technique d'optimisation permet de s'affranchir des problèmes de minima locaux et d'obtenir rapidement des plans de traitement satisfaisants. Une "bonne" solution peut être obtenue en moins d'une minute sur un Pentium III (700 MHz), pour 136 positions d'arrêt et 1232 points de référence. Galea (Galea and Roucairol, 2004) utilise la méthode du Simplex pour trouver une distribution de dose acceptable. Par exemple, il obtient une solution optimale, pour un modèle avec 100 points d'arrêt et 2400 points de référence, en six secondes, avec le solveur linéaire

CLP 1.02.02 sur un Pentium IV 2,6 GHz. Les solveurs disponibles actuellement en programmation linéaire sont suffisamment performants pour traiter rapidement des problèmes de grosse dimension semblables à ceux rencontrés en curiethérapie HDR. De plus, certains de ces solveurs sont accessibles dans des logiciels libres.

6.4.2 Méthodes de descente du gradient

Les algorithmes de méthode de descente du gradient sont efficaces et donnent les solutions optimales lorsqu'il s'agit de minimiser les variances de dose pour le PTV ($\alpha = 2$) car les fonctions objectif sont convexes dans ce cas. La contrainte imposant la non-négativité des temps d'arrêt peut être assez facilement déjouée. Une première possibilité consiste à remettre à zéro tous les temps d'arrêt négatifs à chaque itération de l'algorithme du gradient. Une deuxième technique consiste à remplacer les variables des temps d'arrêt t_j par de nouvelles variables $x_j = t_j^2$. Milickovic *et al.* (Milickovic *et al.*, 2002) utilise l'algorithme de Broyden-Fletcher-Goldberg-Shanno (BFGS) pour minimiser les variances de dose. Par exemple, sur une machine 933 MHz Intel III, il suffit de 2 secondes pour obtenir une solution optimale pour un cancer de la prostate avec 125 positions d'arrêt et 500 points de références répartis aléatoirement à l'intérieur du PTV.

Si les organes à risque sont pris en compte dans le modèle, Milickovic *et al.* (Milickovic *et al.*, 2002) montrent que de tels algorithmes peuvent rester bloqués dans des minima locaux. En revanche, ils peuvent être combinés avec des algorithmes de recherche stochastiques. Par exemple, dans (Lahanas *et al.*, 2003), Lahanas *et al.* développent une approche hybride combinant méthode du gradient et algorithme génétique.

6.4.3 Algorithmes évolutionnaires

Cette dernière classe de méthodes, et en particulier les algorithmes génétiques, sont bien adaptés à l'optimisation multiobjectifs en curiethérapie HDR, lorsque chaque objectif correspond à toute sorte de pénalités. Dans (Lahanas *et al.*, 2003), Lahanas *et al.* proposent un algorithme génétique, les calculs sont effectués sur une machine 933 MHz Intel III pour une implantation avec 125 positions d'arrêt et 2500 points de référence (500 répartis aléatoirement dans le PTV et les OARs, et 2000 points dans les tissus sains adjacents). Ils obtiennent 1000 à 2000 solutions de l'ensemble Pareto-optimal en moins de cinq minutes.

Les temps d'optimisation sont donc relativement faibles comparés à ceux des autres techniques, mais la partie optimisation ne représente qu'une partie du travail dans la construction d'un plan

de traitement. Le processus de décision réalisé par le "planificateur" représente une part cruciale et complexe. En effet, ce dernier peut rencontrer des difficultés pour comprendre les différentes solutions qui lui sont offertes, ceci est d'autant plus vrai quand le nombre d'objectifs augmente. A ce stade, il serait donc nécessaire de fournir des outils de visualisation et d'analyse de l'ensemble des solutions potentielles pour faciliter la tâche du planificateur.

7. IMPLANTATION DES CATHÉTERS

Etant donné que la curiethérapie HDR est une technique assez récente, il n'y a pas de schéma d'implantation des cathéters bien défini. Dans la plupart des cas, la disposition des cathéters suit des règles établies par les systèmes classiques de dosimétrie développés pour la curiethérapie LDR. Les systèmes les plus connus sont le système de Manchester, le système de Quimby et le système de Paris (Gerbaulet *et al.*, 2002). Etant donné une forme, des dimensions et la dose prescrite, le système détermine la manière dont les cathéters doivent être disposés, leur nombre, le nombre de plans de l'implantation, l'écartement entre chaque cathéter. Par exemple, dans le système de Paris, ils peuvent être disposés en carrés ou en trainagles. Ce système développé par Dutreix *et al.* (Dutreix *et al.*, 1982) est le plus fréquemment utilisé en curiethérapie LDR, les règles sont valables pour des fils radioactifs de débit linéique constant placés à l'intérieur de cathéters : les fils doivent être parallèles entre eux et équidistants, disposés de manière à ce que leurs centres soient situés dans un même plan appelé le plan central de l'implantation. Le système fournit des schémas d'implantation de cathéters en spécifiant la longueur des fils en fonction de la longueur de la tumeur et l'écartement des fils en fonction de leur longueur et de l'épaisseur de la tumeur. Dans un premier temps ces règles ont été simplement transposées au cas de curiethérapie HDR, en supposant que les temps d'arrêt sont constants, pour reproduire l'effet de sources linéaires. Cette manière de faire assure que le traitement obtenu est au moins aussi efficace que le traitement LDR. Mais la possibilité de faire varier les positions d'arrêt et les temps d'arrêt de la source en curiethérapie HDR peuvent être prises en compte pour adapter certaines règles.

En pratique l'insertion des cathéters se fait, soit directement, soit par l'intermédiaire d'une plaque rectangulaire percée à intervalles réguliers. Chaque cathéter est alors placé dans un des orifices de la plaque. Cette technique d'insertion assure que les cathéters restent parallèles les uns par rapport aux autres. D'autres géométries d'implantation peuvent être aussi envisagées. Par exemple, Fu *et al.* (Fu *et al.*, 2005) examinent la faisabilité d'une implantation conique.

La plupart des études portant sur le placement des cathéters n'incluent pas de techniques d'optimisation. Elles consistent seulement à évaluer la qualité de la distribution de dose en fonction de certaines caractéristiques de l'implantation comme l'écartement entre cathéters, leur nombre, leur longueur. Dans (Thompson et al., 2002), Thompson *et al.* comparent différentes stratégies de placement de cathéters pour le cancer de la prostate en curiethérapie LDR. Ils montrent que deux dispositions où les cathéters sont placés en périphérie de la tumeur et dans les lobes latéraux postérieurs offrent les meilleurs résultats. Dans (Charra-Brunaud et al., 2003), Charra-Brunaud *et al.* cherchent un schéma d'implantation inspiré des règles du système de Manchester avec un nombre réduit de cathéters pour le traitement HDR du cancer de la prostate. Ils préconisent de limiter le nombre de cathéters utilisés pour minimiser le traumatisme infligé au patient et simplifier la procédure d'implantation. Leur étude montre que 15 à 21 cathéters sont suffisants pour couvrir la prostate convenablement sans créer des régions d'hyperdosage.

A notre connaissance, il existe pour l'instant peu de modèles portant sur l'optimisation du placement des cathéters en curiethérapie HDR. En curiethérapie LDR, quelques études se concentrent sur ce problème.

En curiethérapie LDR, Yu *et al.* (Yu et al., 1999) proposent un algorithme génétique pour déterminer l'emplacement d'aiguilles parallèles portant à intervalles réguliers des sources radioactives. Leur modèle repose sur un schéma d'optimisation multiobjectifs où l'un des objectifs correspond au nombre d'aiguilles utilisées. De la même manière, le modèle proposé par Baltas et Lahanas dans (Lahanas et al., 2004) en curiethérapie HDR intègre explicitement le nombre de cathéters parmi les objectifs. Leur algorithme cherche à placer un nombre minimal de cathéters sur une grille de positions possibles, tout en optimisant les temps d'arrêt de la source sur les cathéters sélectionnés. Ces deux modèles discrets correspondent à une implantation avec des cathéters parallèles et espacés régulièrement. Galea (Galea and Roucairol, 2004) développe un modèle continu avec des cathéters parallèles et régulièrement espacés où les variables de décision sont l'écartement entre cathéters et la position du premier cathéter, celui le plus à gauche par rapport aux contours du PTV.

8. CONCLUSION

Nous avons décrit dans ce papier le processus de traitement en curiethérapie HDR en faisant ressortir deux problèmes d'optimisation interdépendants qui sont l'optimisation de la dose par le calcul des temps d'arrêt et l'optimisation du placement des cathéters.

On pourrait donc modéliser la problématique générale sous forme d'un programme d'optimisation bi-niveau. Nous avons présenté les différents paramètres statistiques qui permettent d'évaluer qualitativement une distribution de dose. Ces différents indices peuvent servir d'objectifs à optimiser dans les modèles ou simplement d'outils d'analyse à posteriori. Nous avons dressé le bilan des modèles et des méthodes implémentées pour optimiser la distribution de dose. Dans ce bilan, nous nous sommes concentrés sur les techniques d'optimisation s'appuyant sur l'anatomie du patient, qui s'ajoutent aux anciens systèmes de calcul fondés sur la géométrie des implants. Dans ce contexte, les modèles proposés ont un point commun qui consiste à intégrer les contraintes de dose dans l'objectif en pénalisant linéairement ou de façon quadratique l'écart entre la dose résultante et une dose cible. La présence de plusieurs objectifs en conflit donne lieu à deux approches distinctes. La première consiste à regrouper tous les objectifs dans une seule fonction en pénalisant avec des poids plus ou moins forts pour privilégier l'un ou l'autre des critères. Cette optimisation fera ressortir une seule solution. La seconde approche fait appel à des techniques d'optimisation multiobjectifs qui fournissent un ensemble de solutions traduisant les possibilités de compromis possibles. Dans le premier cas, l'expertise du planificateur intervient en amont de l'optimisation pour fixer les différents poids. Dans le second cas, le planificateur doit analyser toutes les solutions proposées après optimisation pour faire le choix d'une solution appropriée. Cette tâche peut devenir rapidement complexe quand le nombre d'objectifs est élevé, d'où l'intérêt de proposer, en complément, des outils graphiques de visualisation de solutions, comme ceux développés par Hamacher (Hamacher et al., 2005) pour faciliter le travail.

En ce qui concerne les méthodes d'optimisation utilisées, la méthode du Simplexe est clairement adaptée pour la résolution du problème, quand le modèle associé est linéaire, car contrairement au recuit simulé, elle fournit la solution optimale exacte, et de plus, les solveurs de programmation linéaire sont suffisamment puissants pour traiter des problèmes de taille semblable à ceux rencontrés en curiethérapie. Pour des objectifs particuliers avec une expression analytique explicite comme la minimisation des variances de dose, et convexes, la méthode de descente du gradient est bien appropriée. Pour le reste, il faut se tourner vers des méthodes de résolution approchée. Les algorithmes génétiques ont été étudiés et largement utilisés dans ce cadre, ils répondent bien à l'approche multiobjectifs et donnent de bons résultats. On peut ajouter que l'ensemble des méthodes implémentées offrent des temps de calculs raisonnables pour être intégrées, comme c'est déjà parfois le cas, dans des

logiciels fournissant des plans de traitement.

Si l'automatisation du calcul des temps d'arrêt pour optimiser la distribution de dose est affaire courante, le placement optimal des cathéters restent empiriques s'appuyant sur des systèmes classiques de dosimétrie, développés à l'origine pour la curiethérapie LDR. Il paraît donc intéressant de voir comment les principales règles de ces systèmes peuvent être adaptées pour tenir compte des possibilités offertes par la curiethérapie HDR et proposer des meilleurs schémas d'implantation.

Pour finir, nous faisons remarquer qu'une haute précision de la définition du volume cible et des organes à risque est indispensable pour l'utilisation des modèles et méthodes de calcul de dose fondée sur des données anatomiques. Dans le cas contraire il faut pouvoir tenir compte des imprécisions en intégrant, par exemple, des incertitudes dans les modèles.

REMERCIEMENTS

Nous remercions Gilbert Boisserie, de l'Unité de Physique du service de radiothérapie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, qui a partagé sa connaissance médicale des problèmes avec nous.

RÉFÉRENCES

- Anacak, Y. and al. : 1997, *Radiotherapy and Oncology* **45**(Issue 1), 71
- Anderson, L. : 1986, *Medical Physics* **13**, 898
- Baltas, D. and al. : 1998, *Radiotherapy and Oncology* **40**, 515
- Charra-Brunaud, C., Hsu, I., and Pouliot, J. : 2003, *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics* **56**, 586
- Dutreix, A., Marinello, G., and Wambersie, A. : 1982, *Dosimétrie en curiethérapie*, Masson, Paris
- Edmundson, G. : 1990, in A. Martinez, C. Orton, and R. Mould (eds.), *Brachytherapy HDR and LDR*, pp 184–192, Nucletron
- Fu, L. and al. : 2005, *Brachytherapy* **4**, 59
- Galea, F. and Roucairol, C. : 2004, European Conference on Combinatorial Optimization ECCO XVII 2004
- Gerbaulet, T., Pötter, R., Mazon, J., Meertens, H., and Limbergen, E. V. : 2002, *The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy*, ESTRO, Brussels, Belgium
- Hamacher, H., Pedersen, C., and Ruzika, S. : 2005, *Finding representative Systems for Discrete Bicriteria Optimization Problems by Box Algorithms*, Technical Report 94, University of Kaiserslautern, Department of Mathematics
- Hsu, I., Lessard, E., Weinberg, V., and Pouliot, J. : 2004, *Brachytherapy* **3**(Issue 3), 147
- Karouzakis, K., Lahanas, M., Milickovic, N., Giannouli, S., Baltas, D., and Zamboglou, N. : 2002, *Medical Physics* **29**, 424
- Kolkman-Deurloo, I., Deleye, X., Jansen, P., and Koper, P. : 2004, *Radiotherapy and Oncology* **73**, 73
- Lachance, B. and al. : 2002, *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics* **54**, 86
- Lahanas, M., Baltas, D., and Zamboglou, N. : 2003, *Phys. Med. Biol.* **48**, 399
- Lahanas, M., Karouzakis, K., Giannouli, S., Mould, R., and Baltas, D. : 2004, *Inverse Planning in Brachytherapy : Radium to High Dose Rate 192 Iridium Afterloading*, Technical report, Dept. of Medical and Physics Engineering, Klinikum Offenbach (Germany)
- Lahanas, M., Milickovic, N., Baltas, D., and Zamboglou, N. : 2001, in E. Zitzler, K. Deb, L. Thiele, C. A. C. Coello, and D. Corne (eds.), *First International Conference on Evolutionary Multi-Criterion Optimization*, pp 574–587, Springer-Verlag, Lecture Notes in Computer Science No. 1993
- Lessard, E. and Pouliot, J. : 2001, *Medical Physics* **28**, 773
- Milickovic, M., Lahanas, M., Pagagiannopoulou, M., Zamboglou, N., and Baltas, D. : 2002, *Phys. Med. Biol.* **47**, 2263
- on Radiological Units, I. C. : 1985, *Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology*, Technical Report 38, Washington
- Thompson, S., Fung, A., and Zaider, M. : 2002, *Phys. Med. Biol.* **47**, 209
- Yu, Y., Zhang, J., Brasacchio, R., Okunieff, P., Rubens, D., Strang, J., Soni, A., and Messing, E. : 1999, *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics* **43**, 647