

Université de Montréal

**Étude Monte Carlo de l'impact de la
tomodensitométrie multiénergie sur la précision du
calcul de dose en protonthérapie**

par

Arthur Lalonde

Département de Physique
Faculté des arts et des sciences

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

4 février 2019

Université de Montréal

Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée

**Étude Monte Carlo de l'impact de la
tomodensitométrie multiénergie sur la précision du
calcul de dose en protonthérapie**

présentée par

Arthur Lalonde

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Richard Leonelli

(président-rapporteur)

Hugo Bouchard

(directeur de recherche)

Jean-François Carrier

(membre du jury)

Guillaume Landry

(examineur externe)

Annie Angers

(représentant du doyen de la FAS)

Thèse acceptée le

10 mai 2019

À la mémoire de mon père, Normand.

SOMMAIRE

La protonthérapie est une méthode de traitement du cancer qui a le potentiel de cibler les tumeurs plus précisément que la radiothérapie conventionnelle. Cependant, la pratique clinique actuelle est sujette à une incertitude sur la portée des protons qui limite grandement les bénéfices de la protonthérapie face aux méthodes traditionnelles. En effet, notre incapacité à prédire avec une précision suffisante le parcours des protons à l'intérieur d'un patient impose l'application de marges de sécurité autour des sites tumoraux, et ce, au coût d'une augmentation considérable du volume de tissus sains irradiés. Le but de cette thèse est d'étudier le potentiel de la tomographie multi-énergie (MECT) à réduire l'incertitude sur la portée des faisceaux de protonthérapie. Dans un premier temps, une méthode d'analyse des tissus humains basée sur le MECT est développée. Cette méthode, nommée *eigentissue decomposition* (ETD) vise à estimer la composition élémentaire et la densité des tissus humains, dans le but de prédire de façon plus juste le transport des faisceaux de protonthérapie par calcul Monte Carlo. La méthode ETD est subséquemment adaptée à la présence de bruit dans les images cliniques à l'aide d'un estimateur bayésien. Ensuite, une méthode de partitionnement des données basée sur l'algorithme des k-moyennes est développée afin de permettre une implémentation de la méthode ETD dans un système de calcul de dose Monte Carlo. L'ensemble de ces outils est finalement employé pour déterminer l'impact du MECT sur la précision du calcul de la portée des protons dans une géométrie humanoïde de référence. L'étude des distributions de dose obtenues pour chaque modalité d'imagerie est effectuée pour quantifier la performance du MECT face aux méthodes conventionnelles. Les résultats obtenus indiquent que le MECT employé avec la méthode ETD permet de réduire

l'incertitude sur la portée des protons de 1.51% à 0.86%. L'étude suggère que la tomodesitométrie multiénergie a le potentiel d'améliorer la précision des traitements de protonthérapie. Un calcul plus exact de la portée des faisceaux de protonthérapie est associé à une augmentation des taux de succès du traitement, à une diminution des effets secondaires ainsi qu'une baisse du risque de récurrence de la maladie suite au traitement.

Mots-clés : Radio-oncologie, Protonthérapie, Méthode Monte Carlo, Calcul de dose, Tomodesitométrie à rayons X, Tomodesitométrie multiénergie

SUMMARY

Proton therapy is a cancer treatment modality that has the potential to target tumours more accurately than conventional radiotherapy. However, current clinical practice introduces an uncertainty on proton beam ranges that impairs the benefits of proton therapy over traditional methods. Indeed, the lack of accuracy on the prediction of protons' path inside patients forces the application of safety margins around target volumes, and this at the cost of a larger volume of healthy tissues being irradiated. The purpose of this work is to study the potential of multi-energy computed tomography (MECT) to reduce proton beam range uncertainties. First, a novel method to characterize human tissues with MECT is developed. The method, called *eigentissue decomposition* (ETD) aims to extract the elemental composition and density of human tissues in order to accurately calculate proton beams transport with Monte Carlo simulations. The ETD method is further adapted to the context of noise in CT images using a Bayesian estimator. Then, a clustering approach based on the k-means algorithm is developed in order to allow the implementation of the ETD method in a Monte Carlo algorithm. Finally, these methods are used to evaluate the impact of MECT on proton range uncertainties in a ground truth humanoid geometry. Dose distributions are compared to quantify the performance of MECT over conventional methods. Results indicate that MECT used with the ETD method allows to reduce proton range uncertainties from 1.51% to 0.86%. The study suggests that MECT has the potential to improve the accuracy of proton therapy and therefore its benefits over conventional radiotherapy. Indeed, improved accuracy in dose calculation is associated with an increase in

treatments' success rate, a decrease in secondary effects as well as a diminution of cancer recurrence.

Keywords: Radiation oncology, Proton therapy, Monte Carlo simulations, Dose calculation, X-ray Computed tomography, Multi-energy computed tomography, Photon-counting CT

Table des matières

Sommaire	iii
Summary	v
Liste des tableaux	xv
Table des figures	xvii
Liste des sigles et des abréviations	xxiii
Liste des contributions	xxv
Remerciements	xxix
Chapitre 1. Introduction générale	1
1.1. Mise en contexte	1
1.1.1. Radiothérapie conventionnelle et protonthérapie	1
1.1.2. Incertitudes sur la portée des faisceaux de protonthérapie	5
1.2. Objectifs de la thèse	9
1.3. Structure de la thèse	10
Chapitre 2. Théorie	13
2.1. La physique du transport des protons	13
2.1.1. Les interactions des protons avec la matière	13
2.1.2. Transport des protons	15

2.2.	La méthode Monte Carlo appliquée au transport de particules	23
2.2.1.	Principes de base de la méthode Monte Carlo	23
2.2.2.	Transport de particules par Monte Carlo	24
2.2.3.	Statistique	26
2.2.4.	Principaux codes pertinents à la protonthérapie	28
2.2.5.	Application de la méthode Monte Carlo à la protonthérapie	29
2.3.	Tomodensitométrie à rayons X	30
2.3.1.	Interactions photon-matière	31
2.3.2.	Reconstruction d'image	34
2.3.3.	Tomodensitomètre multiénergie	38
2.4.	Utilisation du CT en protonthérapie	43
2.4.1.	Planification de traitement	43
2.4.2.	Calcul de dose	46
2.4.3.	Extraction de paramètres à partir du SECT	47
2.4.4.	Extraction de paramètres à partir du DECT	51
Chapitre 3. Introduction aux articles 1,2 et 3 : Développement et adaptation de la méthode ETD		55
	Mise en contexte	55
	Résultats et impact	59
Chapitre 4. A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT		61
	Contribution des auteurs	61
4.1.	INTRODUCTION	64

4.2. THEORY	68
4.2.1. The general idea of material decomposition using principal component analysis	68
4.2.2. Base transformation	69
4.2.3. Application of principal component analysis to the context of CT-base dose calculation	71
4.2.4. Adaptation of computed tomography calibration to the base of virtual materials: the Z -space approach	75
4.2.5. Solving principal component partial density from computed tomography data	76
4.3. METHODS	77
4.3.1. Base of virtual materials representing human tissues	77
4.3.2. Validation in the context of DECT	81
4.3.3. Application to multi-energy CT	83
4.4. RESULTS	84
4.4.1. Application to dual-energy CT	84
4.4.2. Application to multi-energy CT	85
4.5. DISCUSSION	85
4.6. CONCLUSION	90
4.7. ACKNOWLEDGEMENTS	90
Appendix	91
4.A. Principal component analysis under normalization constraints	91

4.B. Truncated representation of material base with principal component analysis	94
4.C. Calibration method for the base of virtual materials: the Z -space approach	97
Chapitre 5. A Bayesian approach to solve proton stopping powers from noisy multi-energy CT data	101
Contribution des auteurs	101
5.1. INTRODUCTION	105
5.2. MATERIALS AND METHODS	108
5.2.1. Methods to derive proton SPRs of human tissues	108
5.2.2. Maximum a posteriori estimation of tissues properties derived from noisy CT data	113
5.2.3. CT images simulation	115
5.3. RESULTS	119
5.3.1. Application to noisy DECT data	119
5.3.2. Application to noisy multi-energy CT data	120
5.3.3. Range prediction	121
5.4. DISCUSSION	122
5.5. CONCLUSION	125
5.6. ACKNOWLEDGEMENTS	125
Chapitre 6. Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation	127
Contribution des auteurs	127

6.1. INTRODUCTION.....	130
6.2. MATERIALS AND METHODS	132
6.2.1. K-means clustering.....	132
6.2.2. Phantom study.....	133
6.2.3. Population study	136
6.3. RESULTS.....	138
6.3.1. Phantom study.....	138
6.3.2. Population study	140
6.4. DISCUSSION	141
6.5. CONCLUSION.....	144
6.6. ACKNOWLEDGEMENTS	144
Chapitre 7. Introduction à l'article 4 :	145
Mise en contexte	145
Résultats et impact	147
Chapitre 8. The impact of dual- and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study	149
Contribution des auteurs	149
8.1. INTRODUCTION.....	152
8.2. MATERIALS AND METHODS	155
8.2.1. Reference patient geometry.....	155
8.2.2. CT image simulation	155
8.2.3. Tissue segmentation.....	160

8.2.4. Monte Carlo dose calculation	162
8.3. RESULTS	163
8.4. DISCUSSION AND CONCLUSION	167
8.5. ACKNOWLEDGEMENTS	171
Chapitre 9. Autres contributions à la recherche	173
9.1. Calcul de dose en curiethérapie	173
9.2. DECT pour la protonthérapie	176
9.2.1. Étude théorique	176
9.2.2. Étude expérimentale	178
9.2.3. Optimisation des valeurs élémentaires de potentiel d'excitation moyen.	181
9.3. MECT en présence d'un agent de contraste	182
9.3.1. Adaptation de la méthode ETD	182
9.3.2. Application en protonthérapie	185
9.3.3. Adaptation de la méthode bayésienne en présence d'agent de contraste	187
Chapitre 10. Conclusion	189
Annexe A. Article 5 : Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy computed tomography	199
Contribution des auteurs	199
A.1. INTRODUCTION	203
A.2. MATERIAL AND METHODS	205
A.2.1. CT acquisition and calibration	205

A.2.2.	CT-based tissue characterization methods.....	206
A.2.3.	SPR accuracy without IV contrast	207
A.2.4.	Simulation study.....	208
A.2.5.	Experimental measurements.....	209
A.2.6.	Patient data	209
A.3.	RESULTS	212
A.3.1.	SPR accuracy without IV contrast	212
A.3.2.	Simulation study.....	214
A.3.3.	Experimental measurements.....	215
A.3.4.	Patient data	215
A.4.	DISCUSSION.....	216
A.5.	CONCLUSION	220
	Bibliographie	221

Liste des tableaux

4.3.1	Principal components in soft tissues	80
4.3.2	Principal components in bones.....	80
4.3.3	Electron density relative to water and Z -space of the Gammex 467 phantom inserts.....	82
4.4.1	Root mean square errors of SPR for 200 MeV/u protons and of EAC for ^{103}Pd seeds.....	85
5.3.1	RMS and mean errors on SPR for reference tissues.....	119
5.3.2	RMS and mean errors on SPR for reference tissues with variations in elemental composition and density	119
5.3.3	RMS and mean errors on SPR for reference tissues using the Bayesian ETD.	120
5.3.4	RMS and mean errors on SPR for reference tissues with variations in elemental composition and density using Bayesian ETD.....	121
6.3.1	RMS and mean errors on dose for the brachytherapy set-up.....	139
6.3.2	RMS and mean errors on dose for the proton therapy set-up.....	139
8.2.1	Elemental compositions and mass densities of the reference patient geometry materials.....	156
8.2.2	Standard deviations of CT numbers in a central region of the calibration phantom.....	160

8.3.1	Root mean square (RMS), mean and maximum errors on R_{80} and L_{80} for case A and case B	164
A.3.1	Root mean square error on SPR predicted for five inserts of the CIRS phantom.	214
A.3.2	Error on predicted SPR for different dilutions of contrast agent and using different methods for both SECT and DECT.....	216

Table des figures

1.1.1	Représentation schématique de la absorbée en fonction de la profondeur pour des faisceaux de rayons X, de protons et de protonthérapie.	3
1.1.2	Comparaison entre les distributions de dose typiques pour le traitement d'une tumeur au cerveau en radiothérapie conventionnelle et en protonthérapie. ...	4
1.1.3	Schéma d'une installation typique de protonthérapie	5
1.1.4	Représentation schématique de la absorbée en fonction de la profondeur pour des faisceaux de rayons X et de protonthérapie pour une situation <i>incertaine</i>	6
1.1.5	Impact de la taille des marges de sécurité sur le volume d'organes potentiellement irradiés durant un traitement de protonthérapie.	7
2.1.1	Représentation graphique des trois principales interactions entre un proton et la matière	14
2.1.2	Courbe de Bragg pour un faisceau de protons monoénergétique de 250-MeV.	19
2.2.1	Comparaison entre les transports analogues et condensés en Monte Carlo ...	26
2.2.2	Distribution de dose calculée par un algorithme commercial, par un algorithme Monte Carlo et leur différence.	29
2.3.1	Schéma d'un tomodynamomètre simplifié	31
2.3.2	Construction d'un sinogramme en tomodynamométrie axiale	35
2.3.3	Reconstruction d'image par rétroprojection simple.	36
2.3.4	Durcissement d'un faisceau de rayons X dans l'eau	38

2.3.5	Artéfacts de durcissement du faisceau en tomographie par rayons-X	39
2.3.6	Schéma d'un tomodensitomètre à deux-énergies de type double sources.	40
2.3.7	Schéma d'un tomodensitomètre spectral.	42
2.4.1	Image CT typique d'un abdomen humain.	44
2.4.2	Fantôme d'étalonnage Gammex RMI 467	48
2.4.3	Méthode SECT pour déterminer le SPR à partir d'images CT	50
2.4.4	Relation empirique entre Z_{eff} et $\ln(I)$	52
4.4.1	Root mean square errors of elemental compositions (in p.p.) using the 80kV - 140kVSn energy couple for soft tissues and bones.....	84
4.4.2	Errors (in %) of SPR for 200 MeV/u protons and of EAC for ^{103}Pd seeds using the 80kV - 140kVSn energy couple in soft tissues and bones.	86
4.4.3	Root mean square errors of elemental compositions, SPR and EAC using the four available energy spectra with 1 to 4 PCs.	87
5.2.1	Relative fluence of the spectra used to simulate multi-energy CT with two to five energy bins.....	116
5.3.1	Histograms of relative errors on SPR estimated with three different techniques from simulated DECT data for reference tissues and reference tissues with variations in elemental composition and density.	120
5.3.2	Maximum value of the 95% confidence interval of absolute beam range error for two different methods.	121
6.2.1	Geometry, materials and electronic densities used to define the reference geometry	134
6.2.2	Dose distribution in the ground truth phantom for the brachytherapy and the proton therapy cases.....	135

6.3.1	Relative error on the absorbed dose in a brachytherapy set-up after clustering original elemental compositions in 15, 10 and 5 groups.	138
6.3.2	Relative error on the absorbed dose in a proton therapy set-up after clustering original elemental compositions in 15, 10 and 5 groups.	139
6.3.3	Distributions of the error on SPR and EAC using four different distances....	140
6.3.4	Influence of the number of clusters used on the accuracy of SPR and EAC using the Chi-squared distance when 62000 different original materials are considered.	140
6.3.5	Comparison of the accuracy on SPR, LAC and EAC predicted using 31 classes defined with either supervised classification or k-means clustering using the Chi-Squared distance (unsupervised classification).....	141
8.2.1	Material and density maps in the central slice of the ground truth patient...	155
8.2.2	Relative fluence of the overall spectra $\psi(E)$ used to simulate the CT for SECT, DECT and MECT.	159
8.2.3	Geometry, materials and electronic densities used to define the calibration phantom.....	160
8.3.1	Dose distributions for the seven proton pencil beams considered in this study.	164
8.3.2	Percentage depth dose curves for all beams in the ground truth dose distribution (GT) and using SECT, DECT or MECT in case A and lateral dose profiles at D_{\max} using SECT, DECT and MECT in case A	165
8.3.3	Percentage depth dose curves for all beams in the ground truth dose distribution (GT) and using SECT, DECT or MECT in case B and lateral dose profiles at D_{\max} using SECT, DECT and MECT in case B	166

8.3.4	Statistical distribution of the absolute error (in mm) on R_{80} (left) and L_{80} (right) for each imaging modality.	167
9.1.1	Erreur relative (en %) de la dose calculée à partir d'images SECT et DECT.	175
9.2.1	Fonctions de densité de probabilité de l'erreur pour chaque méthode appliquée sur les images simulées sans bruit pour es tissus mous et les os.	177
9.2.2	Méthodologie expérimentale de la méthode d'extinction de la dose pour déterminer le pouvoir d'arrêt des échantillons biologiques.....	179
9.2.3	Distribution d'erreur sur le calcul de la portée par la méthode ETD bayésienne par rapport au SECT.....	180
9.3.1	Images d'un patient ORL : Image rehaussée par agent de contraste, Image SECT non rehaussée, Image virtuellement sans contraste générée à l'aide de la méthode ETD.....	185
A.2.1	Phantoms used for calibration and validation, and the disposition of the inserts in the validation phantom.	208
A.2.2	Measurement setup showing the contrast agent solution being imaged along with a water control sample and the measurement of the water equivalent thickness of a contrast agent solution using with a MLIC	210
A.2.3	Summary of the workflow used to perform the patient study.	211
A.3.1	Maps of stopping power relative to water (SPR) predicted with the ETD and Bourque method using the Sequential mod, and error on SPR for each method, compared to SECT.....	212
A.3.2	Maps of stopping power relative to water (SPR) predicted with the ETD and Bourque method using the TwinBeam mode and error on SPR for each method, compared to SECT.	213

A.3.3 Accuracy of SPR prediction for different dilutions of contrast agent considering an attenuation of 0 cm, 10 cm and 20 cm of water	214
A.3.4 Reference dose distribution and difference between the reference dose distribution and the one calculated on the contrast enhanced SECT image, the VNC image and the contrast enhanced DECT image for the liver patient.	216
A.3.5 Reference dose distribution and difference between the reference dose distribution and the one calculated on the contrast enhanced SECT image , the VNC image and the contrast enhanced DECT image for the Head and Neck patient	217
A.3.6 Comparison of range predictions with unenhanced SECT, enhanced SECT, VNC and $\rho_e - Z_{med}$	217

LISTE DES SIGLES ET DES ABRÉVIATIONS

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ASTRO	American Society for Radiation Oncology
CSDA	Approximation du ralentissement continu, de l'anglais <i>Continue Slowing Down Approximation</i>
CT	Tomodensitométrie, de l'anglais <i>Computed tomography</i>
CTV	Volume anatomoclinique, de l'anglais <i>Clinical target volume</i>
DECT	Tomodensitométrie à double énergie, de l'anglais <i>Double-Energy Computed tomography</i>
ETD	Décomposition en tissus propres, de l'anglais <i>Eigentissue Decomposition</i>
FBP	Rétroprojection filtrée, de l'anglais <i>Filtered Backprojection</i>
GTV	Volume tumoral macroscopique, de l'anglais <i>Gross tumor volume</i>
HU	Coefficient Hounsfield, de l'anglais <i>Hounsfield Unit</i>
KDE	Estimateur par noyau de l'anglais <i>Kernel density estimator</i>
LAC	Coefficient d'atténuation linéaire, de l'anglais <i>Linear attenuation coefficient</i>
LUT	Table de référence, de l'anglais <i>Look-up table</i>
MCMA	Conférence internationale des Monte Carlo Techniques for Medical Applications
MCS	Diffusion coulombienne multiple, de l'anglais <i>Multiple Coulomb Scattering</i>
MECT	Tomodensitométrie multiénergie, de l'anglais <i>Multi-Energy Computed tomography</i>

PCA	Analyse en composantes principales, de l'anglais <i>Principal Components Analysis</i>
PCD	Détecteur à comptage de photons, de l'anglais <i>Photon counting dectector</i>
PCCT	Tomodensitométrie à comptage de photons, de l'anglais <i>Photon counting computed tomography</i>
PPRIG	Proton Physics Research Implementation Group
PTV	Volume-cible de planification, de l'anglais <i>Planning target volume</i>
SECT	Tomodensitométrie à simple énergie, de l'anglais <i>Single-Energy Computed tomography</i>
SPR	Pouvoir d'arrêt relatif à l'eau, de l'anglais <i>Stopping Power Ratio</i>
TF	Transformée de Fourier
TOPAS	TOol for PArticle Simulation
VNC	Image virtuellement sans contraste, de l'anglais <i>Virtunal non-contrast</i>

LISTE DES CONTRIBUTIONS

ARTICLES PUBLIÉS DANS DES REVUES SCIENTIFIQUES AVEC COMITÉ DE LECTURE

1. **Lalonde A**, Xie Y, Burgdorf B, O'Reilly S, Ingram WS, Yin L, Zou W, Dong L, Bouchard H, Teo BK (2019). Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*,
2. Simard M, Lapointe A, **Lalonde A** and Bouchard H. (2019). The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*.
3. **Lalonde A**, Simard M, Remy C, Bär E and Bouchard H (2018). The impact of dual- and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*, 63(19), 195012.
4. Bär E, Andreo P, **Lalonde A**, Royle G and Bouchard H. (2018). Optimized I-values for the use with the Bragg additivity rule and their impact on proton stopping power and range uncertainty. *Physics in Medicine and Biology*, 63(16), 165007.
5. **Lalonde A**, Remy C, Simard M and Bouchard H (2018). Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*, 63(15), 15NT01.
6. Lapointe A, **Lalonde A**, Bahig H, Carrier JF, Bedwani H, & Bouchard H (2018). Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 45(7), 3086.
7. Bär E , **Lalonde A**, Zhang R, Jee K, Yang K, Sharp G,Liu B, Royle G , Bouchard H, Lu HM (2018). Experimental validation of two dual-energy CT methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples. *Medical Physics*, 45(1), 48.
8. Remy C, **Lalonde A**, Béliveau-Nadeau D, Carrier JF and Bouchard H (2018). Dosimetric impact of dual-energy CT tissue segmentation for low-energy prostate brachytherapy : A Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*, 63(2), 5013.
9. **Lalonde A**, Bär E, & Bouchard H (2017). A Bayesian approach to derive proton stopping powers from noisy multi-energy CT data. *Medical Physics*, 44(10), 5293.

10. Bär E, **Lalonde A**, Royle G, Lu H-M, & Bouchard H (2017). The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties. *Medical Physics*, 44(6), 2332.
11. **Lalonde A** and Bouchard H (2016). A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT. *Physics in Medicine and Biology*, 61(22), 8044.

PRÉSENTATIONS ORALES À DES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES INTERNATIONALES

1. **Lalonde A**, Xie Y, Burgdorf B, O'Reilly S, Ingram WS, Yin L, Zou W, Dong L, Bouchard H, Teo BK (July 2019). Virtual Non-Contrast Dual-Energy CT for Proton Therapy Dose Calculation. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 61th Annual Meeting. San Antonio, Texas.
2. Cheng C, O'Reilly S, Malajovich I, **Lalonde A**, Burgdorf B, Zou J, Yin L, Swisher-McClure S, Fotouhi Ghiam A, Lukens J, Lin A, Dong L, Teo BK (July 2019). Implementation of a Dual Source Dual Energy CT for Proton Therapy. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 61th Annual Meeting. San Antonio, Texas.
3. **Lalonde A**, Simard M, Remy C, Bär E, and Bouchard H. (June 2019). Monte Carlo evaluation of proton range uncertainties using photon-counting CT. MCMA/ICCR - **Rising Stars Competition**. Montreal, Qc.
4. Simard M, Lapointe A, **Lalonde A**, Bahig H, and Bouchard H. (June 2019). The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy using a maximum a posteriori estimator. ICCR. Montreal, Qc.
5. Xie Y, O'Grady F, **Lalonde A**, Petzoldt J, Smeets J, Janssens G and Teo BK. (April 2019). Comparison of proton range predictions between Single- and Dual-Energy CT using prompt gamma imaging. ESTRO 38. Milan, Italy.
6. **Lalonde A**, Simard M, Remy C, Bär E, and Bouchard H. (February 2019). The impact of photon counting CT on proton therapy dose calculation : a Monte Carlo study. Proton Physics Research Implementation Group (PPRIG) Proton Physics Workshop 5, London, UK.
7. **Lalonde A**, Simard M, Remy C, Bär E, and Bouchard H. (July 2018). Full Monte Carlo Evaluation of Proton Range Uncertainties Using Single-, Dual- and Multi-Energy CT. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 60th Annual Meeting. Nashville, Tennessee.

8. Simard M, Lapointe A, **Lalonde A**, and Bouchard H. (July 2018). Contrast-Enhanced Photon Counting CT Using Bayesian Eigentissue Decomposition for Radiotherapy Applications. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 60th Annual Meeting. Nashville, Tennessee.
9. Simard M, **Lalonde A**, and Bouchard H. (May 2018). Eigentissue decomposition for multi-energy CT reconstruction. The Fifth International Conference on Image Formation in X-Ray Computed Tomography. Salt Lake City, USA.
10. Bär E, Andreo P, **Lalonde A**, Royle G, and Bouchard H. (April 2018). A novel method to estimate mean excitation energies and their uncertainties for particle therapy. ESTRO 37. Barcelona, Spain.
11. **Lalonde A**, Bär E, and Bouchard H. (December 2017). Bayesian eigentissue decomposition : a novel approach to solve proton stopping powers using multi-energy CT. Proton Physics Research Implementation Group (PPRIG) Proton Physics Workshop 4. London, UK.
12. Bär E, Andreo P, **Lalonde A**, Royle G, and Bouchard H. A novel method to estimate mean excitation energies and their uncertainties for particle therapy. Proton Physics Research Implementation Group (PPRIG) Proton Physics Workshop 4. London, UK.
13. **Lalonde A** and Bouchard H. (October 2017). Accurate extraction of tissues parameters for Monte Carlo simulations using multi-energy CT. International Conference on Monte Carlo Techniques for Medical Applications (MCMA2017), Napoli, Italy.
14. Lapointe A, **Lalonde A**, Bahig H, Carrier JF, Bedwani H, and Bouchard H. (August 2017). Evaluation of Accurate Iodine Content in the Context of Radiotherapy Application. AAPM 59th Annual Meeting. Denver, Colorado.
15. **Lalonde A**, Bär E, and Bouchard H. (August 2017). A Bayesian Method to Derive Proton Stopping Powers of Human Tissues From Multi-Energy CT Data. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 59th Annual Meeting. Denver, Colorado.
16. **Lalonde A** and Bouchard H. Accurate Monte Carlo inputs for dose calculation using multi-energy CT. (December 2016). Proton Physics Research Implementation Group (PPRIG) Proton Physics Workshop 3. London, UK.
17. Bär E, Jee K, Zhang R, **Lalonde A**, Yang K, Sharp G, Royle G, Liu B, Bouchard H, and Lu H. (December 2016). The impact of Using Dual-Energy CT for determining proton stopping powers of real tissues. (December 2016). Proton Physics Research Implementation Group (PPRIG) Proton Physics Workshop 3. London, UK.

18. **Lalonde A** and Bouchard H. A new quantitative imaging method for dual-and multi-energy CT data. (September 2016). American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Annual Meeting. Boston, Massachusetts.
19. **Lalonde A** and Bouchard H. Accurate tissue characterization for Monte Carlo Dose Calculation using dual-and multi-energy CT data. (July 2016). AAPM's 58th Annual Meeting. Washington, DC.
20. Bär E, Jee K, Zhang R, **Lalonde A**, Yang K, Sharp G, Royle G, Liu B, Bouchard H, and Lu HM. (July 2016). The impact of Using Dual-Energy CT for determining proton stopping powers : comparison between theory and experiments. AAPM's 58th Annual Meeting - **Science Council Session**. Washington, DC.

PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE À DES CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES INTERNATIONALES

1. **Lalonde A** Bär E, and Bouchard H. (2018). Monte Carlo validation of a new dual-energy CT method for proton therapy in a patient-like geometry. ESTRO 37. Barcelona, Spain.
2. Bär E, **Lalonde A**, Royle G, Bouchard H, and Lu HM. (2018) Dual-energy CT to estimate proton stopping powers : A validation using real tissues. ENLIGHT annual meeting. London, UK.
3. Bär E, **Lalonde A**, Royle G, Lu HM, and Bouchard H. (2018) Experimental Quantification of Proton Range Uncertainties Arising From Lateral Inhomogeneities. American Association of Physicists in Medicine (AAPM) 60th Annual Meeting. Nashville, Tennessee.
4. Remy C, **Lalonde A**, and Bouchard H. (2017). The impact of dual-energy CT tissue segmentation for low-dose rate prostate brachytherapy Monte Carlo dose calculations. International Conference on Monte Carlo Techniques for Medical Applications. Napoli, Italy.
5. Bär E, **Lalonde A**, Royle G, and Bouchard H. (2017). On the Potential of Dual-Energy CT to Predict Nuclear Interaction Cross Sections and Radiation Length of Therapeutic Proton Beams. AAPM's 59th Annual Meeting. Denver, Colorado.
6. Bär E, **Lalonde A**, Royle G, and Bouchard H. (2016). On the Performance of Four Dual Energy CT Formalisms for Extracting Proton Stopping Powers. AAPM's 58th Annual Meeting. Washington, DC.

REMERCIEMENTS

Je peux affirmer sans le moindre doute que les études doctorales furent une étape charnière de ma vie. Les défis qui se sont présentés à moi, les connaissances que j'ai acquises et les divers milieux que j'ai eu le plaisir de fréquenter ont façonné la personne que je suis. Je resterai cependant d'abord et avant tout marqué par le support inconditionnel de ceux et celles qui m'ont entouré durant ces années. La reconnaissance que j'ai envers ces personnes dépasse largement ce qu'il m'est possible de résumer en quelques paragraphes, mais je tenterai néanmoins de souligner ici certaines contributions particulièrement significatives à la réussite de mon doctorat.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers mon superviseur Hugo Bouchard, qui m'a offert ma première expérience en recherche lors d'un stage d'été en 2012, puis accepté de diriger mes travaux de doctorat trois ans plus tard. Merci Hugo de m'avoir assidûment supporté, guidé et en fin de compte poussé bien au-delà des limites que je croyais être les miennes. Ton impact sur mon cheminement académique aura été colossal et je t'en suis profondément reconnaissant.

I want to express a genuine thankfulness to my friend and colleague Esther Bär, who has been an outstanding accomplice through my PhD. Thank you Esther for the exceptional team work, I feel very spoiled to have been working closely with such a great scientist during my doctoral studies. But more importantly, thank you for your friendship, for showing me the best places in London, for the time spent in pubs, the runs and the bouldering.

Merci à tous mes collègues du CHUM, avec qui j'ai eu la chance de tisser des liens d'amitié qui me sont chers. Merci à Andréanne Lapointe pour sa présence qui, du début à la fin de mon doctorat, a systématiquement rendu la vie au bureau plus agréable. Merci à Mikaël Simard pour sa complicité, les discussions scientifiques toujours enrichissantes et le

running club, ainsi qu'à Charlotte Remy, Jasmine Duchaine et Caroline Laplante pour leur amitié et pour avoir quotidiennement ensoleillé notre bureau au 3^{ème} sous-sol du CHUM. Une mention également à Alexandra Bourque, Alexandre Labine et Yunuen Cervantes ainsi qu'à Jean-François Carrier et Stéphane Bedwani pour leur support scientifique.

I acknowledge the Medical Radiation Physics and Medical Radiation Science teams at the NPL for hosting me during a six-month secondment at the beginning of my doctoral studies. Thanks to Rebecca Nutbrown and her group members for welcoming and supporting me during that time. Thank you also to the amazing people in the Proton and Advanced RadioTherapy group at UCL for welcoming me so warmly in their group and their different events and outings.

I am also very grateful to the people I worked with for three months at the University of Pennsylvania in the spring of 2018. To Kevin Teo for hosting me in his group, mentoring my work and providing access to some of the most impressive proton therapy facilities in the world. To Yunhe Xie for her support and for teaching me the clinical aspects of proton therapy, and to all the medical physics residents for their friendship and support.

Merci aussi aux différents organismes qui m'ont soutenu financièrement durant mes études supérieures, soient les Fonds de recherche du Québec Nature et Technologie du gouvernement du Québec, le Ministère de la Santé et des Services Sociaux du Québec, la Faculté des Études Supérieures de l'Université de Montréal, la Société canadienne du cancer ainsi que la Maison internationale de l'Université de Montréal.

Je veux également remercier mes précieux amis Elyse, Julien, Maxime et Maxime, dont l'omniprésence durant mes années de doctorat m'aura permis de garder le sourire et la bonne humeur.

Un remerciement tout particulier à ma conjointe Laura, dont l'apport à mon cheminement autant académique que personnel dépasse amplement le cadre de cette thèse. Merci Laura pour ta patience, ta compréhension et ton inébranlable confiance envers ma capacité à aller

au bout de mes ambitions. Merci aussi à Jean-François, Suki, Mélissa et Olivier pour leurs appuis. Finalement, je remercie chaleureusement ma mère Valérie et mes soeurs Octavie, Eugénie et Yvonne pour leurs encouragements, leur support et pour s'être régulièrement et si gentiment enquis de l'avancement de mes travaux.

Chapitre 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1.1. MISE EN CONTEXTE

1.1.1. Radiothérapie conventionnelle et protonthérapie

La radiothérapie est une méthode de traitement du cancer qui consiste à éradiquer des cellules cancéreuses à l'aide de rayonnement ionisant. En radiothérapie conventionnelle, ces dommages cellulaires sont générés de façon indirecte, à l'aide de rayons X de haute énergie (généralement entre 3 et 25 MeV) qui interagissent avec les molécules d'eau présentes dans les cellules humaines. Ces interactions produisent des composés oxydants fortement réactifs, qui ont le pouvoir de briser les différents assemblages macromoléculaires nécessaires à la survie et à la reproduction d'une cellule (ADN, membrane cytoplasmique, etc.). De nos jours, les appareils les plus largement employés pour générer les rayons X en radiothérapie conventionnelle sont les accélérateurs linéaires (communément appelé linac), qui permettent de produire des faisceaux dont l'angle, la collimation, l'intensité et l'énergie peuvent être adaptés à chaque traitement.

En théorie, même les cellules cancéreuses les plus résistantes peuvent être éliminées par la radiothérapie. En pratique, la dose de radiation nécessaire pour éradiquer une tumeur ne peut cependant pas toujours être administrée de façon sécuritaire, en raison de la toxicité induite aux cellules saines environnantes lors du traitement. En effet, les dommages cellulaires causés par la radiation ne sont pas exclusifs aux cellules cancéreuses, et les organes sains situés aux alentours de la région à traiter sont également susceptibles d'être affectés

par la radiation. Pour cette raison, plusieurs innovations technologiques ont jalonné l'histoire de la radiothérapie par rayons X, permettant à celle-ci d'augmenter peu à peu la précision des traitements, en concentrant de plus en plus la dose de radiation à l'intérieur des volumes cibles. En irradiant les tumeurs à partir de plusieurs angles, les techniques modernes de radiothérapie par rayons X telles que la radiothérapie par intensité modulée (IMRT) permettent d'éviter de livrer de fortes doses de radiations dans les organes à risques situés à proximité du volume tumoral. Cependant, ce résultat est obtenu au coût d'une augmentation du volume total de tissus sains irradiés, la dose absorbée totale dans le patient (dose intégrale) étant à peu près inchangée [66, 9]. Pour certains types de cancers, tels que les cancers pédiatriques, il s'agit là d'une préoccupation majeure. En effet, en vertu de leur espérance de vie plus longue, les enfants traités par radiothérapie sont plus susceptibles de souffrir des effets à long terme de leur traitement que les patients adultes, chez qui l'âge médian de diagnostic est au-delà de 70 ans [113]. Ces effets secondaires à long terme peuvent être importants, allant d'un trouble sévère du développement jusqu'à l'apparition d'un second cancer.

L'incapacité de la radiothérapie conventionnelle à diminuer de façon significative la dose intégrale d'un traitement donné est attribuable aux propriétés balistiques des rayons X, qui déposent de l'énergie de façon exponentielle décroissante dans la matière. C'est pour remédier à cette limitation que Robert R. Wilson proposa dès 1946 la protonthérapie, celle-ci visant à utiliser des faisceaux de protons pour éradiquer les tumeurs. Les protons, comme toutes les particules chargées, ont la propriété de créer des dommages aux cellules par action directe, en plus de pouvoir le faire de façon indirecte tout comme les rayons X. Cependant, contrairement aux rayons X, les particules chargées de masse significativement supérieure à celle de l'électron ont la propriété particulière de déposer un maximum d'énergie localement à la fin de leur parcours. Ce phénomène, connu sous le nom de pic de Bragg, permet aux protons et aux autres particules lourdes chargées de générer des foyers hautement ionisants en profondeur dans la matière. La position du pic de Bragg dans un matériau donné étant déterminée par l'énergie du faisceau, il est possible de couvrir un volume tumoral entier en modulant l'énergie des protons incidents. La figure 1.1.1 illustre ce phénomène, en présentant

les profils de dose associés à des faisceaux de rayons X, de protons et de protonthérapie (faisceau de protons modulé en énergie) dirigés vers une tumeur du cerveau. On remarque ainsi que le faisceau de protonthérapie permet de maximiser la dose déposée dans le volume tumoral, tout en épargnant complètement le tronc cérébral, un organe à risque où la dose doit rester sous un seuil critique. L'impact de la protonthérapie à l'échelle d'un traitement entier est démontré à la figure 1.1.2, où des distributions de dose typiques pour la radiothérapie conventionnelle et la protonthérapie sont présentées. On y remarque que la protonthérapie permet aisément d'épargner un volume important de cerveau sain, en plus de diminuer significativement le niveau de radiation atteignant le tronc cérébral.

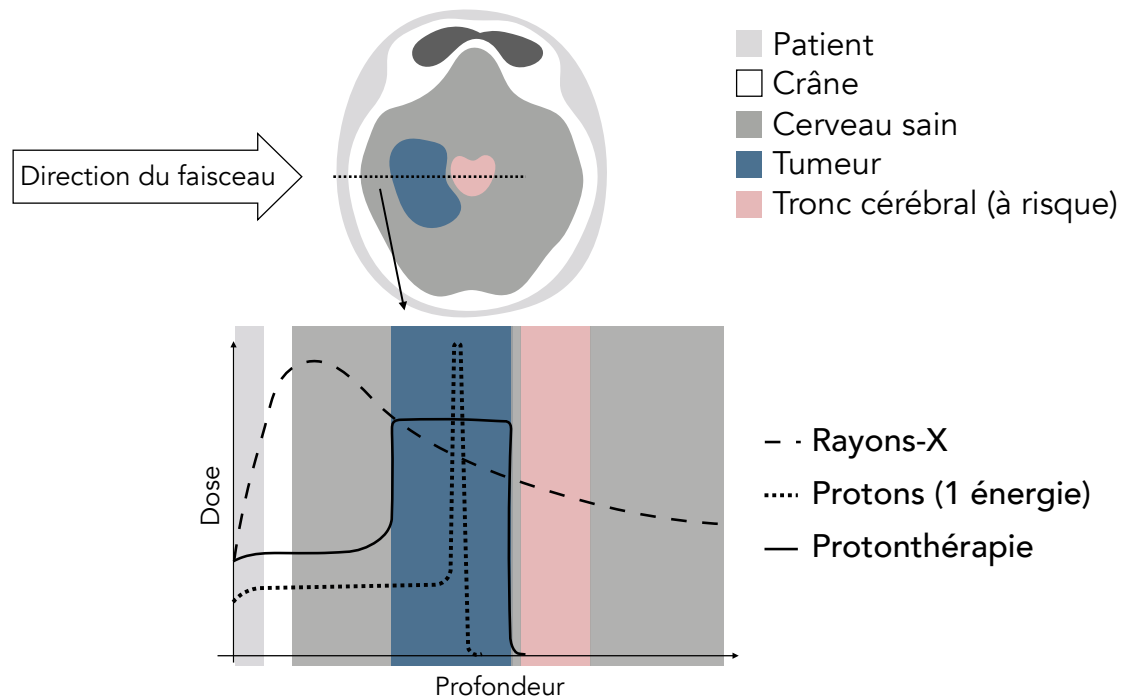


FIGURE 1.1.1. Représentation schématique de la dose absorbée en fonction de la profondeur pour des faisceaux de rayons X, de protons et de protonthérapie (faisceaux de protons modulés en énergie). Schéma inspiré de [89]

Malgré les avantages conceptuels de la protonthérapie, son utilisation est restée marginale durant de nombreuses années. Les débuts officiels de la protonthérapie ont eu lieu en 1954 au Lawrence Berkeley Laboratory [184] et durant plusieurs décennies, ces traitements ne furent offerts que dans quelques laboratoires de recherche tels que le *Harvard Cyclotron Laboratory*, une institution pionnière en protonthérapie [128]. Cela est dû au fait que

Radiothérapie conventionnelle
(Rayons-X)

Protonthérapie

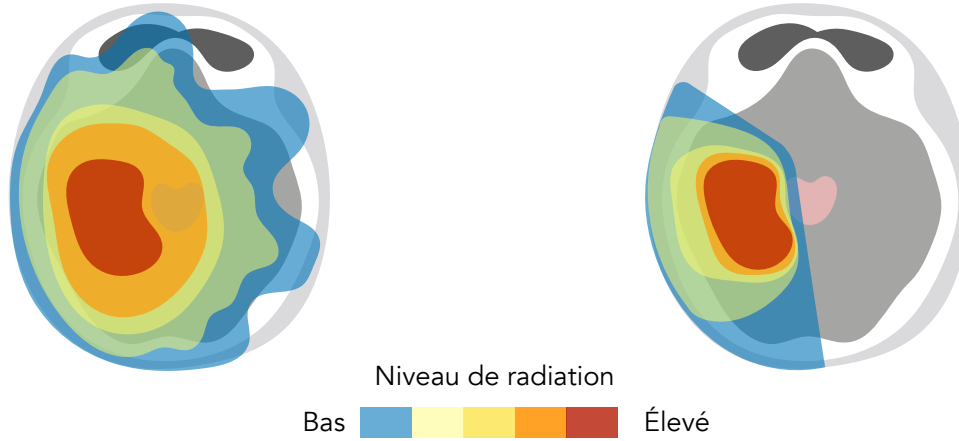


FIGURE 1.1.2. Comparaison entre les distributions de dose typiques pour le traitement d'une tumeur au cerveau en radiothérapie conventionnelle et en protonthérapie. Distributions de dose inspirées de [42]

pour permettre le traitement de tumeurs profondes, les protons doivent être accélérés à des énergies pouvant aller jusqu'à 250 MeV (ce qui correspond à une portée de 38 cm dans l'eau [20]). De telles énergies peuvent être obtenues à l'aide d'un cyclotron ou d'un synchrotron, deux accélérateurs de particules autrefois opérés uniquement au sein de quelques laboratoires de physique à l'échelle de la planète. Ce n'est que dans les années 1990 que les premiers centres entièrement dédiés à protonthérapie firent leur apparition, alors qu'une véritable accélération dans la construction de centres de protonthérapie n'a eu lieu que dans les années 2010. Aucun centre de protonthérapie n'est encore opérationnel au Canada, cependant l'ouverture du premier centre canadien est attendue à Montréal d'ici 2021. Il est à noter que quelques tumeurs oculaires sont également traitées annuellement au laboratoire TRIUMF en Colombie-Britannique depuis 1995.

L'essor de la protonthérapie est étroitement lié à l'apparition des nouvelles générations d'accélérateurs de plus en plus compacts et économiques, bien que le coût de ces appareils mine encore aujourd'hui le rapport coût-bénéfice de la protonthérapie face à la radiothérapie conventionnelle. Pour absorber le coût d'un accélérateur de protons, il est d'usage de relier celui-ci à plusieurs salles de traitements parallèles, opérées à tour de rôle. La figure 1.1.3

présente le schéma d'un centre de protonthérapie typique, combinant des salles équipées de *gantry*, permettant d'irradier le patient depuis différents angles, et d'une ligne de faisceau fixe ne permettant d'irradier que dans une seule direction.

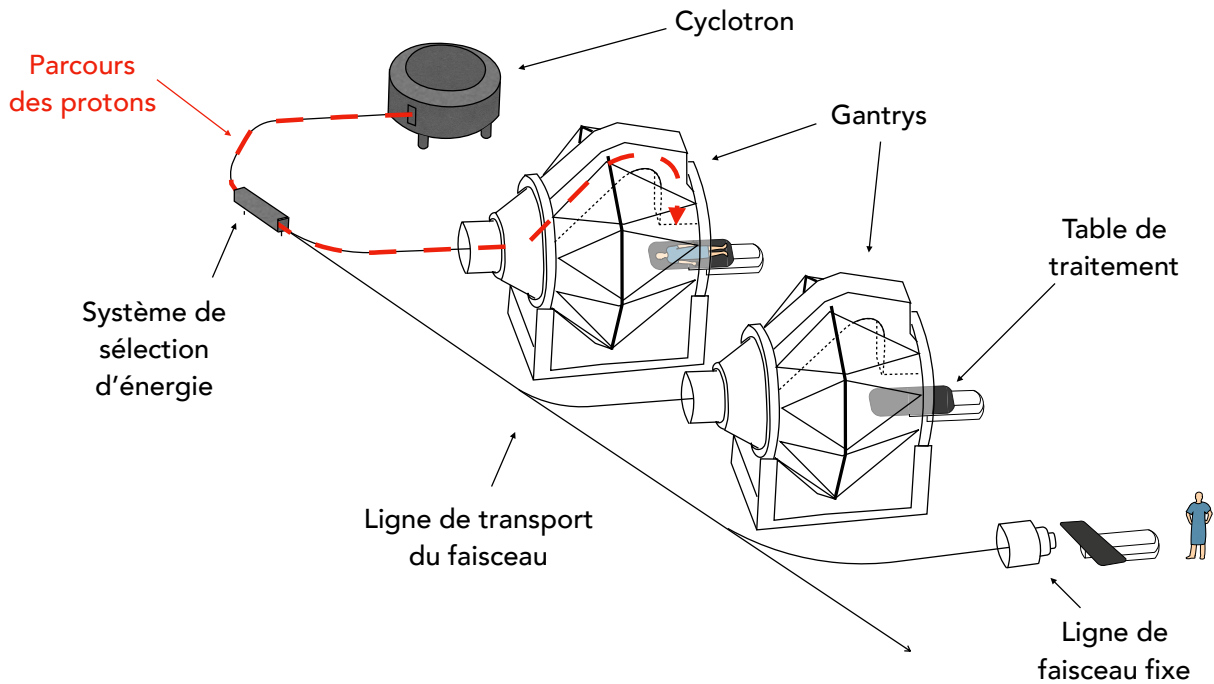


FIGURE 1.1.3. Schéma d'une installation typique de protonthérapie équipée de deux Gantrys et d'une ligne de faisceau fixe.

1.1.2. Incertitudes sur la portée des faisceaux de protonthérapie

Au-delà de son coût, la protonthérapie souffre également d'un manque de maturité technologique vis-à-vis la radiothérapie conventionnelle, qui est employée à grande échelle depuis des décennies et qui a subi une importante évolution durant cette ère. Ainsi, certains enjeux spécifiques à la protonthérapie ne peuvent pas être efficacement pris en charge par des méthodes développées originalement pour la radiothérapie à rayons X. C'est le cas de l'incertitude de portée, une considération spécifique à la protonthérapie. En effet, bien que la concentration de la dose en fin de parcours des protons représente une caractéristique favorable d'un point de vue théorique, celle-ci introduit également des défis inexistants en radiothérapie conventionnelle. Cette réalité est mise en évidence à la figure 1.1.4, où les profils de doses pour une situation *incertaine* sont présentés. Une telle situation peut être

imputable à une modélisation imprécise du faisceau, à une modification de l'anatomie du patient, ou encore à une caractérisation erronée des tissus dans lesquels le faisceau de protons se propage. Les graphiques de la figure 1.1.4 démontrent qu'en radiothérapie conventionnelle, ce type d'incertitude affecte de façon marginale la couverture du volume cible et l'atteinte de l'organe à risque. Pour la protonthérapie, c'est tout le contraire, alors qu'une erreur sur la prédiction de la portée du faisceau peut mener à une couverture inadéquate du volume tumoral (la région distale ne reçoit strictement aucune dose) ou encore au surdosage d'un organe à risque.

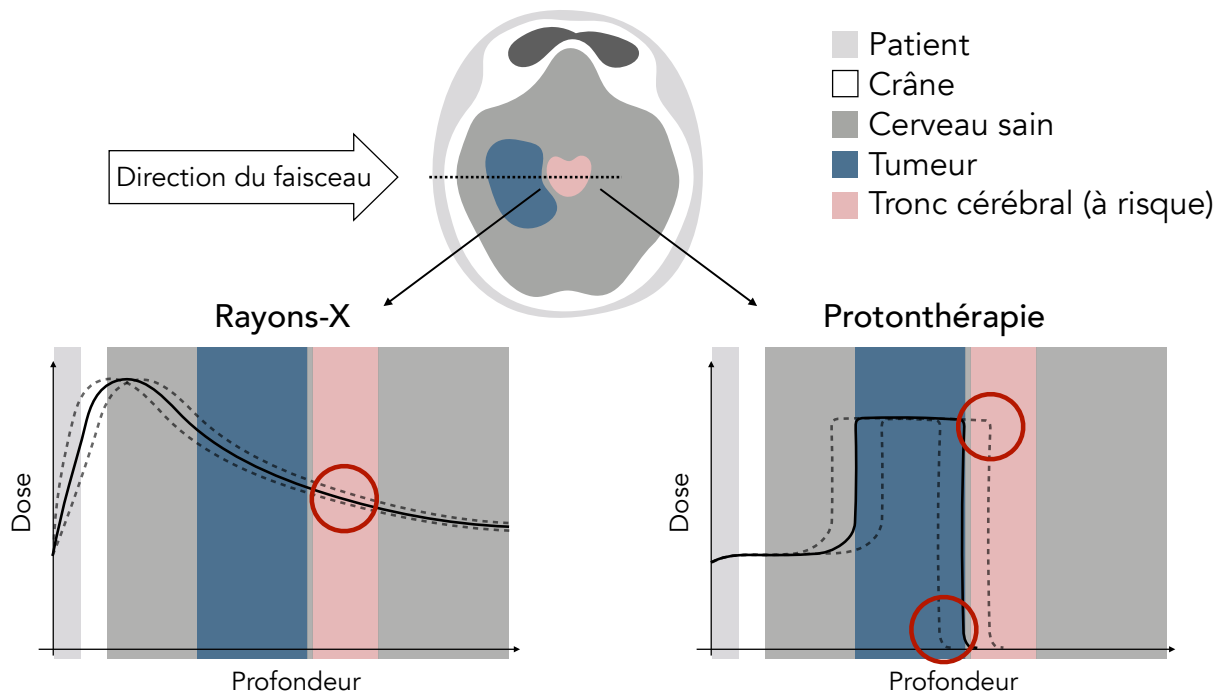


FIGURE 1.1.4. Représentation schématique de la dose absorbée en fonction de la profondeur pour des faisceaux de rayons X et de protonthérapie pour une situation *incertaine*. Schéma inspiré de [89].

En pratique, l'incertitude de portée est prise en charge à l'aide de marges de sécurité appliquées en aval et en amont de la région à traiter, ou encore en irradiant uniquement à partir d'angles jugés sécuritaires. Ces méthodes heuristiques réduisent cependant l'efficacité des traitements de protonthérapie et, par conséquent, ses bénéfices face à la radiothérapie conventionnelle [46]. En particulier, l'emploi de marges de sécurité mène à une augmentation significative du volume de tissus sains susceptible de recevoir une dose de radiation élevée,

tel que présenté à la figure 1.1.5. Ainsi, bien qu'il s'agisse d'une mesure nécessaire pour assurer l'efficacité des traitements (garantir que l'entièreté du volume tumoral reçoive la dose prescrite), il est désirable de minimiser l'incertitude de portée des protons de façon à pouvoir appliquer des marges de sécurité aussi étroites que possible.

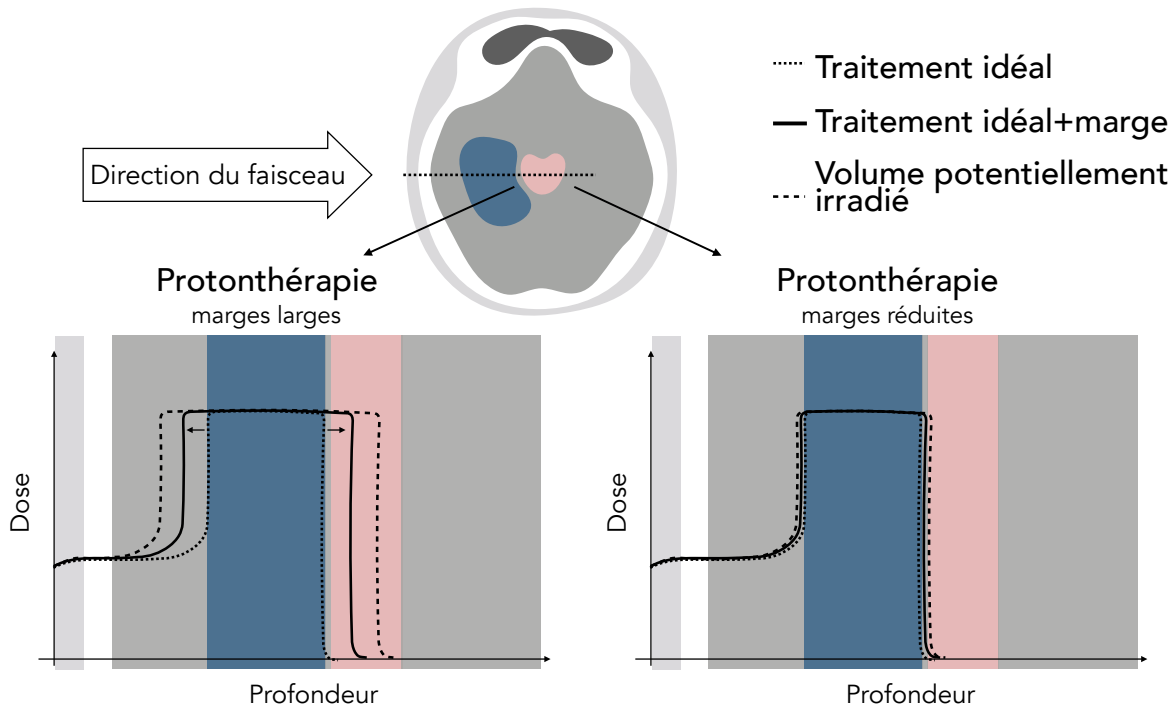


FIGURE 1.1.5. Impact de la taille des marges de sécurité sur le volume d'organes potentiellement irradiés durant un traitement de protonthérapie. Les couleurs font référence aux mêmes organes qu'aux figures 1.1.1 et 1.1.4

Tel que mentionné précédemment, différents facteurs peuvent affecter la précision du calcul du parcours des faisceaux de protonthérapie à l'intérieur d'une géométrie aussi complexe qu'un corps humain. Les modifications morphologiques du patient, le mouvement interne de ses organes et les erreurs de positionnement peuvent tous affecter le parcours du faisceau de protons et, par le fait même, la précision du traitement. Ces sources d'incertitudes ne sont cependant pas uniques à la protonthérapie, de telle sorte qu'il est possible d'en contenir l'impact à l'aide de diverses méthodes développées pour la radiothérapie conventionnelle. Cependant, même pour un contexte où la position de la tumeur est parfaitement connue, une incertitude sur la longueur de parcours des protons subsiste. Celle-ci provient en grande partie d'une évaluation imprécise des propriétés physiques des tissus dans lesquels les faisceaux

se propagent. L'impact de ces incertitudes étant unique aux particules chargées lourdes, sa prise en charge doit passer par une révision des méthodes employées en radiothérapie conventionnelle.

Dans la pratique clinique actuelle, la portée des protons est estimée à l'aide d'une cartographie des propriétés physiques des tissus d'un patient, inférée à partir d'une tomographie axiale à simple énergie (*single-energy computed tomography*, SECT), communément nommée scanner CT. Ce type d'appareil emploie un faisceau de rayons X de faible énergie (20 – 120 keV) dont l'atténuation à l'intérieur du patient est mesurée angle par angle. Cette information est ensuite traitée pour construire un volume tridimensionnel cartographiant le coefficient d'atténuation des rayons X dans le patient, généralement exprimé en coefficients d'Hounsfield (*Hounsfield Unit*, HU). Cependant, les lois qui régissent l'atténuation des rayons X sont différentes de celles qui définissent les interactions protons-matière. Il existe donc une dégénérescence entre les propriétés physiques d'intérêt pour la protonthérapie et les valeurs mesurées à l'aide d'un SECT. Par exemple, une quantité physique étroitement liée à la portée des protons dans un milieu est ce que l'on nomme le pouvoir d'arrêt. Or, un seul et même nombre HU peut correspondre à différentes valeurs de pouvoir d'arrêt, et vice-versa. Cela implique qu'il n'est pas possible d'établir une relation exacte reliant les données recueillies au SECT aux quantités physiques nécessaires pour déterminer précisément la portée des protons dans le patient. Généralement, l'incertitude sur la conversion des nombres HU en valeur de pouvoir d'arrêt dans un patient sera de l'ordre de 3 à 4% [134, 157], ce qui est suffisant pour miner considérablement les bénéfices de la protonthérapie face à la radiothérapie conventionnelle.

Au cours de la dernière décennie, des appareils de tomographie multiénergie (*multi-energy computed tomography*, MECT) ont été développés, principalement pour des applications en radiologie diagnostique[54, 81]. Comme leur nom l'indique, ces appareils fournissent des mesures d'atténuation pour plusieurs énergies de rayons X simultanément. La seule modalité MECT commercialement disponible à l'heure actuelle est la tomographie bi-énergie (*dual-energy computed tomography*, DECT), qui fournit des mesures d'atténuation

pour deux énergies de rayons X. Par ailleurs, des prototypes d'appareils permettant d'employer un nombre arbitraire d'énergies sont en développement [181, 212, 10]. En radiologie diagnostique, le DECT est employé pour différencier certaines structures anatomiques, quantifier la présence d'un agent de contraste injecté dans les vaisseaux sanguins du patient ou encore caractériser certaines lésions [61, 60]. Or, la tomодensitométrie multiénergie permet également une caractérisation plus précise des tissus humains que le SECT. Des études ont démontré le potentiel du DECT à cet effet [104, 16, 201, 101], et il a été suggéré que cette information puisse être employée afin d'obtenir une meilleure prédiction du pouvoir d'arrêt des tissus humains [206, 29, 70]. Quant au MECT en général, ses bénéfices face au SECT n'ont pas encore fait l'objet d'études dans le contexte de la protonthérapie. Ainsi, cet ouvrage se penche sur le potentiel de la tomодensitométrie multiénergie à améliorer la prédiction du parcours des faisceaux de protonthérapie. Les objectifs détaillés et la structure de cette thèse sont présentés ci-bas.

1.2. OBJECTIFS DE LA THÈSE

Le but principal de ce projet de doctorat est d'étudier l'impact de la tomодensitométrie multiénergie sur la précision du calcul de la portée des faisceaux de protonthérapie. Une telle étude est primordiale afin de définir des balises claires quant au niveau d'incertitude introduit par la conversion des images CT en paramètres physiques pour le calcul de dose. Cette étude sera la première du genre à aborder ce sujet à l'aide d'une méthodologie reposant entièrement sur le calcul Monte Carlo. La méthode Monte Carlo permet de reproduire réalistement le transport de particules dans la matière et offre par conséquent la possibilité d'établir clairement la précision de différents formalismes de caractérisation des tissus dans un environnement contrôlé.

Le premier objectif de cette thèse est de développer une méthode permettant de convertir les données issues du MECT en paramètres physiques requis par le calcul Monte Carlo. Plus

précisément, une méthode permettant d'estimer la densité de masse et les fractions élémentaires des tissus humains sera construite. Si certaines méthodes permettent d'accomplir cette tâche à partir du SECT et du DECT, aucune n'a encore été généralisée au MECT.

Le deuxième objectif est d'établir la robustesse de la méthode développée face au bruit dans les données MECT. La dimensionnalité en imagerie CT étant étroitement liée à la sensibilité au bruit, il est nécessaire d'évaluer la performance du MECT dans de telles conditions. Pour ce faire, une méthode permettant de contrôler l'impact du bruit sur la précision du calcul de la portée des protons à l'aide du DECT et du MECT sera développée puis validée dans un environnement contrôlé.

Le troisième objectif est de concevoir un environnement de simulation où un patient virtuel pourra être créé, et à partir duquel des images CT pourront être artificiellement générées. Le patient virtuel devra être le plus réaliste possible, reproduisant entre autres les hétérogénéités naturellement observées dans les tissus humains. Les images CT simulées devront quant à elles permettre la reproduction de différents artefacts observés au CT.

Finalement, le quatrième objectif est d'implémenter les méthodes développées dans un algorithme de calcul de dose Monte Carlo afin de réaliser l'étude sur l'impact du MECT. Le logiciel TOPAS (TOol for PArticle Simulation) sera favorisé en vertu de son orientation directe envers les applications en protonthérapie. Il est construit sur la suite GEANT4, qui fut quant à elle développée au CERN. En pratique, l'objectif est de permettre l'importation des données CT précédemment simulées dans TOPAS, afin de réaliser une série de simulations Monte Carlo pour un ensemble de faisceaux de protons. En comparant la portée des faisceaux calculée à l'aide du SECT, DECT et MECT aux résultats de référence, il sera possible de quantifier l'impact de chaque modalité d'imagerie sur la précision du calcul de dose en protonthérapie.

1.3. STRUCTURE DE LA THÈSE

Dans un premier temps, les concepts théoriques fondamentaux du transport des protons, de la méthode Monte Carlo et de la tomодensitométrie par rayons X seront abordés au

chapitre 2. Le Chapitre 4 introduit les bases d'un formalisme permettant d'estimer la composition élémentaire d'un tissu à partir de données issues du MECT. Ce formalisme, nommé subséquemment *eigentissue decomposition* (ETD), est à la base de la recherche rapportée dans cet ouvrage. Le chapitre 5 propose ensuite une adaptation du formalisme ETD à la présence de bruit dans les images cliniques, à l'aide d'un estimateur bayésien. Le chapitre 6 s'intéresse quant à lui à l'utilisation de méthodes de partitionnement pour le calcul de dose en Monte Carlo, alors que le chapitre 8 évalue finalement l'impact du MECT sur la précision du calcul de la portée des protons dans une géométrie humanoïde. Le chapitre 9 présente un survol de l'impact des travaux rapportés dans cette thèse. Finalement, l'annexe A présente une adaptation pratique de la méthode ETD pour le calcul de dose en protonthérapie en présence d'un agent de contraste iodé. Ces chapitres sont tous la reproduction d'articles scientifiques publiés en tant qu'auteur principal dans des revues internationales avec comité de révision. Une liste des contributions des auteurs précède chaque article.

Chapitre 2

THÉORIE

Ce chapitre traite des concepts physiques fondamentaux sur lesquels repose la recherche présentée dans cette thèse. Plus précisément, quatre sections distinctes aborderont la physique du transport des protons dans la matière, les principes de base de la méthode Monte Carlo, la tomodensitométrie par rayons X ainsi que son utilisation en protonthérapie.

2.1. LA PHYSIQUE DU TRANSPORT DES PROTONS

En se propageant dans la matière, un faisceau de protons interagit avec le milieu environnant selon différents processus physiques. Cela a comme effet de modifier les propriétés du faisceau incident, ainsi que celles de la matière dans laquelle il se propage. Cette section se penche sur la nature physique des interactions entre les protons et la matière, ainsi qu'à leur impact sur l'énergie perdue par le faisceau et celle absorbée par le patient.

2.1.1. Les interactions des protons avec la matière

Aux énergies exploitées cliniquement en protonthérapie (300 MeV et moins), trois mécanismes d'interaction peuvent être observés lorsqu'un proton en mouvement passe à proximité d'un atome : une interaction coulombienne avec un électron du nuage électronique, une interaction coulombienne avec le noyau atomique ou encore une collision inélastique avec le noyau. L'émission de rayonnement de freinage (bremsstrahlung) est également théoriquement possible, mais son effet peut être négligé aux énergies thérapeutiques (10 à 250 MeV) [140].

Les trois principaux mécanismes d'interaction des protons avec la matière sont représentés schématiquement à la figure 2.1.1 et décrits plus en détail dans les prochains paragraphes.

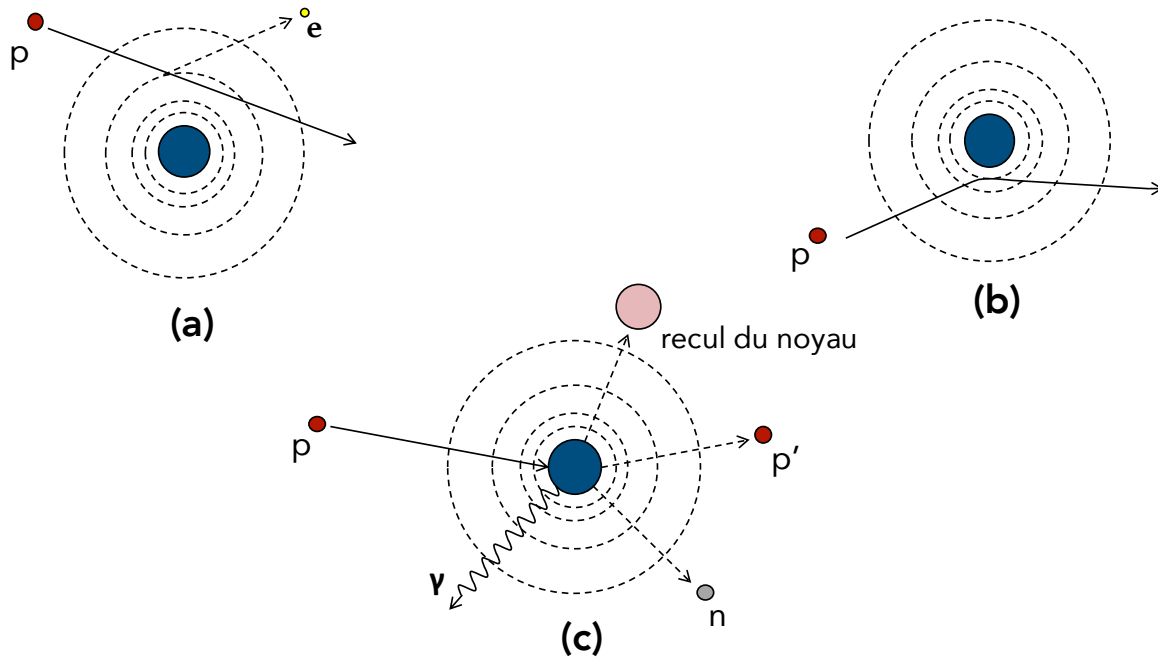


FIGURE 2.1.1. Représentation graphique des trois principales interactions entre les protons et la matière : (a) Interaction coulombienne avec le nuage électronique, (b) Interaction coulombienne avec le noyau et (c) Interaction nucléaire (p : proton, e : électron, n : neutron, γ rayon gamma). Schéma inspiré de [131].

2.1.1.1. Interaction coulombienne avec le nuage électronique

L'interaction coulombienne avec le nuage électronique, aussi appelée collision inélastique électronique, est l'interaction subie le plus fréquemment par un faisceau de protons. Lors d'une telle interaction, un proton incident percute un électron atomique et lui transfère une fraction de son énergie cinétique. Selon la quantité d'énergie acquise, l'électron pourra soit être déplacé vers une couche électronique supérieure de l'atome (excitation) ou simplement éjecté de celui-ci (ionisation). La masse au repos du proton étant 1836 fois celle de l'électron [131], une telle interaction ne change pas significativement la trajectoire du proton incident [88]. Puisqu'une partie de son énergie cinétique est transférée à l'électron, le proton sera simplement ralenti par l'interaction.

2.1.1.2. *Interaction coulombienne avec le noyau*

Une interaction coulombienne est également possible entre le proton incident et un noyau atomique. Dans ce cas, le proton subit une répulsion élastique avec le noyau qui l'amène à dévier légèrement de sa trajectoire initiale. De nature élastique, ce type d'interaction ne diminue pas l'énergie cinétique du proton incident. La conservation de la quantité de mouvement est cependant assurée par un recul du noyau cible [140].

2.1.1.3. *Interaction nucléaire*

Un proton peut également percuter directement un noyau atomique, ce qui donne lieu à une interaction dite nucléaire. Ce type d'interaction a une plus grande probabilité d'occurrence pour de plus grandes énergies cinétiques, car le proton doit tout d'abord franchir la barrière coulombienne qui le sépare du noyau [91]. Lors d'une interaction nucléaire, le proton incident est retiré du faisceau et donne lieu à un processus nommé cascade intra-nucléaire. Au cours de ce processus des particules secondaires telles que des neutrons, protons, deutérons, tritons, particules α ou autres ions lourds peuvent être éjectés du noyau [131].

2.1.2. **Transport des protons**

2.1.2.1. *Freinage et absorption d'énergie*

L'accumulation des interactions inélastiques subies par un faisceau de protons fait en sorte que celui-ci perd graduellement de l'énergie tout au long de son parcours. Le taux auquel un faisceau perd de l'énergie selon la distance parcourue est défini par le pouvoir d'arrêt S du matériau (en MeV/cm) :

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (2.1)$$

où dE correspond à l'énergie transférée par le faisceau sur une distance dx . Certains auteurs préfèrent se référer au pouvoir d'arrêt massique $\frac{S}{\rho}$ (en MeV · cm²/g) où ρ est la densité de masse du milieu (en g/cm³).

En se basant sur les mécanismes d'interactions énumérés à la section 2.1.1, le pouvoir d'arrêt global d'un milieu peut être séparé en trois contributions :

$$S = - \left(\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{col. elec.}} + \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{col. nucl.}} + \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{rad}} \right) \quad (2.2)$$

où $\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{col. elec.}}$ et $\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{col. nucl.}}$ correspondent aux interactions coulombiennes inélastiques avec les électrons et le noyau atomique respectivement, alors que $\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{rad.}}$ correspond à la perte d'énergie par émission de rayonnement de freinage. Tel que mentionné plus tôt, cette dernière contribution est négligeable aux énergies des faisceaux en protonthérapie. Le volume atomique étant principalement occupé par le nuage électronique, l'interaction coulombienne avec les électrons est largement plus fréquente que celle avec le noyau atomique [36]. De plus, bien qu'une interaction nucléaire a comme effet de retirer un proton du faisceau, la cascade nucléaire suivant l'interaction produit fréquemment un second proton, indiscernable du premier autrement que par son énergie légèrement inférieure et sa direction différente. Le résultat net de l'interaction, en termes de freinage du faisceau, n'est donc qu'une faible perte d'énergie. Ainsi, pour une énergie cinétique supérieure à quelque keV, le pouvoir d'arrêt des interactions nucléaires est environ trois ordres de grandeur inférieur à celui des interactions électroniques [41]. Une bonne estimation du freinage subi par un faisceau de protonthérapie peut donc être faite en ne considérant que la contribution des collisions électroniques au pouvoir d'arrêt, tel que décrit par l'équation 2.3 :

$$S \approx - \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{col. elec.}}. \quad (2.3)$$

En radio-oncologie, on s'intéresse plus spécifiquement à la dose absorbée (exprimée en Gray : $1 \text{ Gy} \equiv 1 \text{ J/kg}$), définie comme l'énergie absorbée dE_{ab} par unité de masse dm :

$$D = \frac{dE_{\text{ab}}}{dm}. \quad (2.4)$$

L'équation 2.4 stipule que le calcul de la dose absorbée correspond à déterminer le taux d'absorption d'énergie $\frac{dE_{\text{ab}}}{dm}$ dans la matière. En radio-oncologie, cette quantité dépend des propriétés du milieu ainsi que celles du faisceau transporté. Considérons donc un faisceau

primaire de protons de fluence totale Φ_{prim} telle que :

$$\Phi_{\text{prim}} = \int_0^{T_{\text{max}}} \varphi_{\text{prim}}(T) dT, \quad (2.5)$$

où $\varphi_{\text{prim}}(T)$ est la fluence différentielle en énergie de protons primaires évaluée à l'énergie T , comprise entre 0 et T_{max} . Pour un calcul rigoureux de D , il faut en théorie établir également la fluence différentielle des particules secondaires en tout point et déterminer une énergie seuil à partir de laquelle l'énergie transférée au milieu est considérée comme étant absorbée localement [174, 129, 28]. Cependant, en protonthérapie, le faisceau primaire perd de l'énergie principalement via les interactions coulombiennes avec les électrons tel que posé à l'équation 2.3. Pour cette raison, la fluence de particules secondaires autres que les électrons est négligeable à l'intérieur des limites du faisceau primaire. De plus, il sera démontré plus loin que les électrons éjectés suite à une collision avec un proton ont une faible portée dans la matière aux énergies cliniques. Par conséquent, il peut être raisonnablement considéré que l'énergie transférée aux électrons est absorbée localement dans la matière. Ces deux approximations permettent alors de formuler la définition de la dose absorbée suivante :

$$D \approx \int_0^{T_{\text{max}}} \varphi_{\text{prim}}(T) \left(\frac{S(T)}{\rho} \right)_{\text{col. elec.}} dT. \quad (2.6)$$

En définissant $\left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right)$ comme étant le pouvoir d'arrêt du milieu pondérée par le spectre énergétique du faisceau primaire de protons, l'approximation de l'équation 2.3 permet d'écrire :

$$D \approx \int_0^{T_{\text{max}}} \varphi_{\text{prim}}(T) dT \frac{\int_0^{T_{\text{max}}} \varphi_{\text{prim}}(T) \frac{S(T)}{\rho} dT}{\int_0^{T_{\text{max}}} \varphi_{\text{prim}}(T) dT} \quad (2.7)$$

$$D \approx \Phi_{\text{prim}} \left(\frac{\bar{S}}{\rho} \right). \quad (2.8)$$

L'équation 2.8 démontre ainsi qu'il est possible de déterminer la dose absorbée dans le patient durant un traitement de protonthérapie si le pouvoir d'arrêt massique et la fluence de protons sont connus en tout point et à tout moment. La description mathématique du pouvoir d'arrêt la plus répandue est celle originalement fournie par Bethe [23] puis corrigée

par Bloch [25] dans les années 1930. Pour une particule chargée incidente de masse significativement supérieure à celle de l'électron, et en considérant les électrons atomiques comme étant immobiles, l'équation de Bethe-Bloch prédit le pouvoir d'arrêt S (en MeV/cm) tel que :

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{col. elec.}} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{I} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (2.9)$$

où N_A est la constante d'Avogadro ($\sim 6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$), r_e est la rayon classique de l'électron ($\sim 2.812 \times 10^{-13} \text{ cm}$), m_e est la masse au repos de l'électron ($\sim 0.511 \text{ MeV}/c^2$), z est la charge de la particule incidente ($z = 1$ pour le proton), Z est le numéro atomique du milieu atténuant et A sa masse atomique (en g/mol), $\beta = v/c$, v étant la vitesse de la particule et c celle de la lumière dans le vide, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-\frac{1}{2}}$ est le facteur de Lorentz, I est l'énergie moyenne d'excitation du milieu atténuant (en MeV), δ est un paramètre sans dimension corrigeant la différence de sensibilité entre les électrons des couches externes et internes de l'atome au champ électrique de la particule incidente à haute énergie, et C est un paramètre sans dimension corrigeant le fait que les électrons des couches internes de l'atome ne sont plus percutés par la particule incidente lorsque son énergie cinétique est inférieure à leurs niveaux d'énergie [131]. Les deux derniers paramètres de corrections sont généralement négligés aux énergies thérapeutiques (3 à 300 MeV) [133].

Une analyse de l'équation de Bethe-Bloch permet de comprendre comment le taux de perte d'énergie est influencé par les caractéristiques du faisceau de protons et celles du milieu atténuant. Tout d'abord, on constate que le facteur dominant du pouvoir d'arrêt à faible énergie est inversement proportionnel à la vitesse de la particule au carré, au carré de sa charge mais ne dépend pas de sa masse [131]. Cette particularité fait en sorte qu'une particule chargée dont le freinage est régi par l'équation de Bethe-Bloch perdra une grande partie de son énergie à la toute fin de son parcours. Pour cette raison, le tracé de la dose selon la distance parcourue par un faisceau de protons a une forme caractéristique, connue sous le nom de pic de Bragg [30, 31]. Une telle courbe est présentée à la figure 2.1.2.

Ensuite, puisque l'équation 2.9 est basée sur une modélisation des interactions entre les protons et les électrons atomiques, il est naturel de constater que le pouvoir d'arrêt est

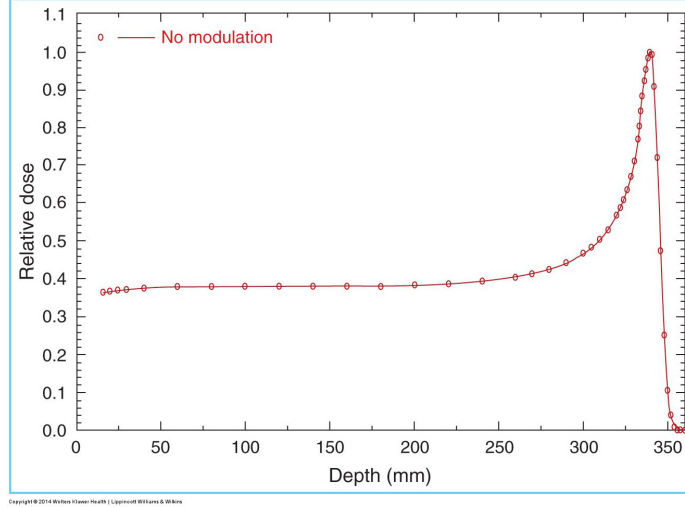


FIGURE 2.1.2. Courbe de Bragg pour un faisceau de protons monoénergétique de 250-MeV. Image tirée de [88].

proportionnel à la densité volumique d'électrons du milieu $n_e = \rho N_A \frac{Z}{A}$. En faisant abstraction des facteurs de correction, le seul paramètre présent dans l'équation de Bethe-Bloch qui dépend de la nature chimique du milieu est son énergie moyenne d'excitation I . Pour un mélange, la valeur de l'énergie moyenne d'excitation I_{med} est approximée par la règle d'additivité de Bragg [30] :

$$\ln(I_{\text{med}}) = \sum_j \lambda_j \ln(I_j), \quad (2.10)$$

où I_j est l'énergie moyenne d'excitation du $j^{\text{ème}}$ élément, dont la fraction d'électrons dans le mélange est λ_j . La valeur de I_j est généralement évaluée expérimentalement et tient compte de toutes les énergies d'ionisation et d'excitation possibles pour l'élément en question.

L'équation de Bethe-Bloch décrit la perte d'énergie d'un faisceau de protons comme un processus continu sur sa trajectoire. Or, chaque proton perd de l'énergie de façon irrégulière, de collision en collision. Tel que mentionné plus tôt, la quantité d'énergie pouvant être transférée du proton à un électron percuté est limitée [131]. Afin d'assurer la conservation de l'énergie et de la quantité de mouvement, l'énergie cinétique maximale qui peut être transférée d'une particule de masse M et de vitesse $\beta \cdot c$ à une particule stationnaire de

masse m est donnée par :

$$W_{\max} = \frac{2mc^2\beta^2}{1-\beta^2} \left[1 + 2\frac{m}{M} \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}} + \left(\frac{m}{M}\right)^2 \right] \quad (2.11)$$

Pour une collision proton-électron ($m = m_e \ll M = m_p$), l'équation 2.11 devient :

$$W_{\max,e} \simeq \frac{2m_e c^2 \beta^2}{1-\beta^2} \quad (2.12)$$

Cette relation implique que même les protons les plus énergétiques d'un faisceau génèrent des électrons secondaires de faible énergie cinétique. Par exemple, un proton de 200 MeV donnera au maximum environ 500 keV d'énergie cinétique à un électron. La portée d'une telle particule secondaire n'est que d'environ 2 mm dans l'eau [124], ce qui contribue à la grande conformité radiale de la dose en protonthérapie.

Sachant que les fluctuations de l'énergie perdue par collision sont faibles et puisque le nombre de collisions par unité de distance macroscopique est très élevé, l'approximation d'un freinage continu du faisceau est valide en protonthérapie [112]. Cette simplification est nommée *continuing slowing down approximation* en anglais et il est d'usage de s'y référer à l'aide de l'acronyme CSDA.

2.1.2.2. La portée des protons

La connaissance du taux auquel un faisceau de protons perd de l'énergie dans la matière permet d'évaluer la distance nécessaire à parcourir avant que toute son énergie soit dissipée. Cette distance est communément nommée portée et peut être évaluée théoriquement à l'aide de l'équation 2.13. Ainsi, pour un faisceau mono-énergétique d'énergie initiale E , la portée R des protons en CSDA est obtenue en intégrant l'inverse du pouvoir d'arrêt :

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} dE' \quad (2.13)$$

Tel que mentionné précédemment, la CSDA ne tient pas compte de la nature stochastique des collisions proton à électron, dont la probabilité est définie par les lois de la mécanique quantique [112]. En réalité, l'énergie pouvant être transmise par le proton lors de chaque

collision suit une distribution statistique décrite par la fonction de Landau-Vavilov [187]. Ainsi, un faisceau de protons initialement monoénergétique verra sa distribution en énergie croître lors de son transport dans la matière en vertu d'un phénomène connu sous le nom d'*energy straggling*. Similairement, de légères fluctuations sont observées dans les portées individuelles des protons d'un même faisceau, processus conséquemment nommé *range straggling*. Par conséquent, la portée doit plutôt être traitée comme une valeur moyenne qui s'applique à un faisceau et non à chaque particule individuellement [131].

2.1.2.3. Diffusion élastique simple et multiple

Avec l'équation de Bethe-Bloch et la CSDA, il est possible de modéliser le transport des protons dans la matière tel un processus continu ayant lieu sur une trajectoire rectiligne. Bien que ce modèle soit fiable en première approximation, il est important de considérer l'impact d'un mécanisme d'interaction vu plus tôt : la diffusion élastique avec le noyau. Chaque diffusion simple avec le noyau, en moyenne, fait légèrement dévier un proton de sa trajectoire et peut être modélisée à l'aide de la théorie de Rutherford [152]. En l'absence d'effet d'écran du nuage électronique, la section efficace différentielle d'une diffusion par rapport à l'angle solide (en cm^2/sr) est donnée par :

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = z_1^2 z_2^2 r_e^2 \frac{(m_e c / \beta p)^2}{4 \sin^4(\theta/2)} \quad (2.14)$$

où z_1 est la charge de la particule incidente, z_2 est le numéro atomique du matériel cible, p est l'impulsion du proton et θ est son angle de diffusion. Du point de vue macroscopique inhérent à la protonthérapie, il est plus pertinent de s'attarder à l'impact d'une multitude de diffusions simples avec les noyaux atomiques d'un milieu. Ainsi, différentes théories ont été développées dans le but de prédire comment une succession de diffusions simples affectent l'angle de sortie d'un proton qui traverse une certaine épaisseur d'un matériau donné. Cette façon de regrouper les diffusions individuelles dans une seule variable statistique globale est connue sous le nom de diffusions coulombiennes multiples, ou *multiple Coulomb scattering* (MCS) en anglais.

La dépendance en $1/\sin^4(\theta/2)$ de l'équation 2.14 implique que la plupart des diffusions simples ne résultent qu'en une faible déflexion du proton par rapport à sa trajectoire initiale [112]. Un MCS étant la somme de diffusions simples, le théorème central limite prédit qu'en ne considérant que les diffusions à petits angles ($<10^\circ$), la distribution angulaire sera gaussienne [133]. Pour une telle approximation, le paramètre d'intérêt est θ_0 , l'écart-type de la distribution angulaire suite au MCS. En 1975, Highland [67] a proposé une formule empirique reliant θ_0 à l'énergie cinétique du proton et aux propriétés du matériel diffusant :

$$\theta_0 = \frac{14.1 \text{ MeV}}{p\beta c} \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{L}{L_R} \right) \right] \quad (2.15)$$

où p est la quantité de mouvement du proton incident, L est l'épaisseur du matériau et L_R est sa longueur de radiation. L'équation 2.15 est attrayante pour sa simplicité et sa précision acceptable (θ_0 est prédit correctement à $\pm 6\%$) pourvu que les angles de diffusion simples soient suffisamment petits [58]. Afin de tenir compte de la traînée non-Gaussienne de la probabilité de diffusion à un peu plus grand angle, d'autres modèles avaient déjà été développés avant Highland, soit au milieu du 20^esiècle. Parmi ces modèles, le plus largement utilisé est sans contredit celui développé par Molière qui, selon Leo [112], est valide jusqu'à des angles de diffusion simple de 30° . Contrairement à la simplification de Highland, l'approche de Molière est valide pour n'importe quelle épaisseur de milieu ainsi que pour des mélanges homogènes de matériaux. La méthode de Molière n'est cependant valide qu'à haute énergie et néglige les effets relativistes ainsi que ceux de spin [51, 79]. Bien que ces effets ne soient pas explicitement modélisés par la méthode Monte Carlo, il est souhaitable que les sections efficaces employées en tiennent compte. Il existe donc des modèles encore plus généraux, tels que celui proposé par Lewis [114]. Ce modèle prédit la distribution angulaire exacte d'un MCS sur un parcours donné à l'aide d'un développement en polynômes de Legendre de la section efficace différentielle, qui peut être exprimée sous une forme arbitraire [130]. La théorie de Lewis a également l'avantage de considérer les pertes énergétiques subies durant ce parcours en CSDA [51].

2.2. LA MÉTHODE MONTE CARLO APPLIQUÉE AU TRANSPORT DE PARTICULES

La théorie des interactions entre les protons et la matière abordée ci-haut nous permet de prédire comment un faisceau de protons interagit avec le milieu dans lequel il se propage. Pour y arriver de façon pratique, il est cependant primordial de disposer d'un outil de calcul qui puisse bien modéliser l'ensemble des interactions possibles. L'une des méthodes les plus utilisées pour ce type de calcul est la méthode Monte Carlo, dont la popularité en radiothérapie n'a cessé de croître au cours des trente dernières années [151]. Si à ses débuts cette approche souffrait de sa grande demande en temps de calcul, les récentes avancées informatiques laissent envisager une utilisation clinique d'ici une dizaine d'années [24]. D'ailleurs, la méthode est utilisée cliniquement pour certaines applications spécifiques, telles que le calcul de dose pour les traitements en électrons et les traitements guidés par l'imagerie par résonance magnétique [85, 137, 195]. Le présent chapitre aborde les principes généraux de la méthode Monte Carlo ainsi que son application au transport des protons dans la matière.

2.2.1. Principes de base de la méthode Monte Carlo

L'idée générale de la méthode Monte Carlo est d'utiliser une approche probabiliste afin d'obtenir un résultat numérique à un problème. Plus précisément, elle permet la résolution d'un problème, d'une intégrale ou d'une équation différentielle en répétant un processus aléatoire jusqu'à ce que son résultat converge. Considérons une intégrale \mathcal{I} définie telle que :

$$\mathcal{I} = \int_0^1 f(x)dx \quad (2.16)$$

Plusieurs méthodes numériques déterministes permettent la résolution de \mathcal{I} en échantillonnant l'intégrale en tant que somme [77]. De son côté, la méthode Monte Carlo consiste à réécrire l'équation 2.16 telle que :

$$\mathcal{I} = \text{E}[f(\Omega)] \quad (2.17)$$

où Ω est une variable aléatoire suivant une loi uniforme sur $[0,1]$ et E est l'opérateur d'espérance mathématique. Selon le théorème central limite, avec une quantité N suffisamment grande d'observations ω_i de Ω , on trouve :

$$\mathcal{I} = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(\omega_i) \quad (2.18)$$

L'équation 2.18 démontre donc que l'intégrale \mathcal{I} peut être estimée simplement à l'aide d'un générateur de nombres aléatoires entre 0 et 1, une propriété qui est à la base de toute simulation Monte Carlo. En physique médicale, les algorithmes Monte Carlo sont majoritairement utilisés afin de simuler le transport de particules issues d'une source au travers d'une géométrie d'intérêt et d'évaluer l'énergie qui y est absorbée [27]. La trajectoire d'une particule est le résultat d'une série d'interactions ayant chacune une probabilité d'occurrence définie par les sections efficaces des différents processus ; sa modélisation se prête donc particulièrement bien aux méthodes Monte Carlo.

2.2.2. Transport de particules par Monte Carlo

Le parcours d'une particule dans la matière peut être traité comme une chaîne de Markov [155], où le parcours global est divisé en une série de processus aléatoires indépendants les uns des autres [68]. Ces processus sont des sous-parcours dont l'échantillonnage ne dépend que des propriétés immédiates de la particule. Ces propriétés ont six dimensions : elles ont trois dimensions géométriques $\vec{x} = \{x, y, z\}$, deux d'orientation $\vec{\Omega} = \{\theta, \phi\}$ et une d'énergie E [68]. Selon la nature de la particule considérée, différentes méthodes peuvent être utilisées pour simuler chaque interaction et chaque sous-parcours.

2.2.2.1. Transport analogue

Pour les particules neutres (γ , neutron), le nombre d'interactions par unité de distance est suffisamment faible pour permettre un calcul détaillé ou analogue du transport, i.e. une interaction à la fois. Dans un tel cas, la distance parcourue par la particule jusqu'à sa prochaine interaction est tout d'abord échantillonnée selon son énergie et les propriétés du milieu. Par la suite, la particule est déplacée au lieu de sa prochaine interaction, sans que

son énergie soit altérée. Le type d'interaction subie est ensuite déterminé selon les sections efficaces de chaque mécanisme possible. L'énergie et l'orientation de la particule sont alors ajustées en conséquence, puis le processus de transport analogue recommence. Si des particules secondaires sont créées lors de l'interaction, celles-ci sont placées temporairement dans un STACK et ne seront transportées qu'au moment où la particule primaire a terminé son parcours [27]. Le parcours de la particule est terminé lorsque son énergie est inférieure à une valeur seuil prédéterminée ou encore au moment où la particule quitte le domaine spatial de la simulation.

2.2.2.2. *Transport condensé*

Le transport analogue permet théoriquement la modélisation du transport de n'importe quelle particule dans la matière. Cependant, pour des raisons d'efficacité de calcul, il est plus pratique de recourir à une autre méthode pour les particules chargées. En effet, les particules de charge non nulle telles que les électrons, les protons ou les particules alpha ont un nombre d'interactions par unité de distance si élevé que le calcul de leur transport de façon analogue n'est pas envisageable en pratique [164]. Or, tel que vu à la section 2.1.2.3, il est possible de regrouper plusieurs diffusions élastiques et d'obtenir la distribution angulaire d'un tel processus sous la forme d'une densité de probabilité. C'est Martin J. Berger qui, en 1963, a été le premier à suggérer d'adapter la théorie du MCS à la méthode Monte Carlo, sous le nom de transport condensé [21]. Selon cette approche, une énergie de seuil Δ est définie afin de discriminer les interactions en deux classes : les interactions *catastrophiques* où l'énergie perdue par la particule est supérieure à Δ et les interactions *locales* où l'énergie cinétique perdue par la particule est inférieure ou égale à Δ [27]. À l'instar du transport analogue, la distance de la prochaine interaction catastrophique est échantillonnée en fonction des sections efficaces du milieu et des propriétés de la particule. Celle-ci est ensuite déplacée jusqu'au lieu de l'interaction exactement comme pour le transport analogue, mais en considérant deux mécanismes supplémentaires durant le transport de la particule : la perte d'énergie par CSDA et la déflexion par MCS. Le résultat de chaque interaction *catastrophique*, de son côté, est calculé de façon explicite comme en transport analogue, selon les sections efficaces du

milieu et des propriétés de la particule. Cette façon de séparer les interactions en fonction de l'énergie transférée impose une borne inférieure à l'énergie des particules secondaires pouvant être créées et simulées (Δ). Cette énergie seuil est également une borne supérieure à l'énergie des particules secondaires pouvant être générées durant le transport de la particule primaire sans pour autant être transportées par l'algorithme Monte Carlo, puisque l'énergie perdue est considérée comme étant déposée localement. La valeur du paramètre Δ doit donc être choisie avec discernement, de façon à s'assurer qu'aucune particule secondaire non transportée n'ait une portée supérieure à la résolution spatiale du modèle [164]. Une représentation schématique des modes de transports de la méthode Monte Carlo est offerte à la figure 2.2.1.

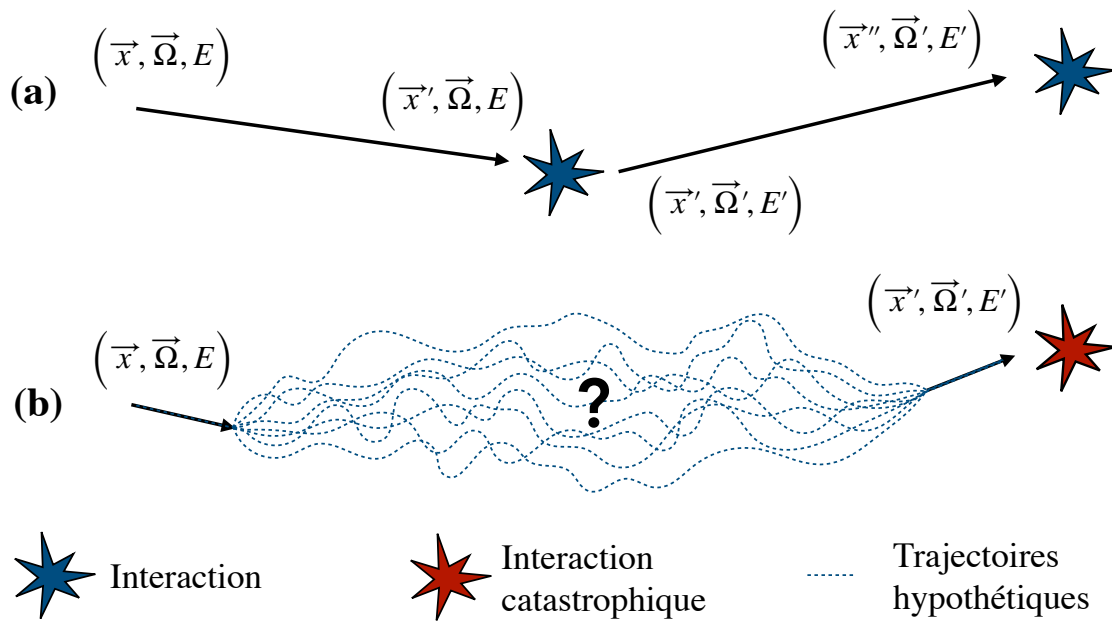


FIGURE 2.2.1. Représentation des modes de transport (a) analogue et (b) condensé.

2.2.3. Statistique

La quantité d'intérêt issue d'une simulation Monte Carlo en protonthérapie varie d'une situation à l'autre, pouvant aller d'une distribution de particules à la sortie de la tête de l'appareil à une distribution spatiale de la dose absorbée dans le patient. Dans tous les cas, la nature aléatoire de la méthode Monte Carlo fait en sorte que le résultat est toujours une

estimation de la valeur réelle, et que son exactitude dépend du nombre de particules initiales simulées, nommées histoires. Ainsi, pour une quantité théorique μ estimée par une valeur \bar{X} , l'erreur ε_{MC} de la simulation Monte Carlo sera :

$$\varepsilon_{MC} = \bar{X} - \mu \quad (2.19)$$

où, tel que décrit par l'équation 2.18, \bar{X} est la moyenne des résultats X_i par histoire :

$$\bar{X} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \quad (2.20)$$

Bien entendu, la valeur de μ est sensée être inconnue et c'est pourquoi l'erreur d'une simulation donnée n'est pas une métrique permettant d'évaluer sa précision. De manière générale, on se fiera plutôt à la variance, à partir de laquelle il est possible de prouver la fiabilité d'un estimateur [68]. L'estimateur de la variance de la quantité \bar{X} est donné par l'équation 2.21.

$$s_{\bar{X}} = \sqrt{\frac{1}{N-1} \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i^2 - \bar{X}^2 \right)} \quad (2.21)$$

Au-delà de la précision d'une simulation, il est aussi pertinent d'en connaître l'efficacité, soit sa capacité à atteindre une certaine précision en un temps suffisamment court ou à partir d'un nombre suffisamment faible d'histoires. L'efficacité d'une simulation est définie par l'équation suivante :

$$\epsilon = \frac{1}{s_{\bar{X}}^2 \tau} \quad (2.22)$$

où τ est le temps de calcul de la simulation en secondes. L'équation 2.22 démontre que l'efficacité d'un calcul Monte Carlo est inversement proportionnel au carré de l'estimateur de la variance. Un outil Monte Carlo efficace en est donc un où la variance est la plus faible pour un temps de calcul donné. Diverses techniques peuvent être utilisées pour optimiser l'efficacité d'un algorithme Monte Carlo, ou plus précisément afin de réduire la variance des estimations. Ces méthodes sont connues sous le nom de techniques de réduction de la variance. Une étude plus approfondie de quelques unes d'entre elles est faite par Kawrawkov et Fippel [86].

2.2.4. Principaux codes pertinents à la protonthérapie

Les principaux codes Monte Carlo dits *tout usage* utilisés pour simuler le transport des protons en protonthérapie sont Geant4, MCNPX et FLUKA. Une description succincte de chacun de ces codes est fournie ci-bas :

- **Geant4** : Issu de la série GEANT (GEometry ANd Tracking), Geant4 est développé depuis 1998 par une équipe internationale principalement basée au CERN [2]. Contrairement à ses prédécesseurs qui utilisaient autrefois le langage de programmation FORTRAN, Geant4 est orienté objet et codé en C++. Cela rend le code particulièrement adapté à la modélisation d’installation de protonthérapie. Geant4 est aussi capable de gérer les géométries qui varient dans le temps et la présence de champs magnétiques, deux fonctions très utiles en protonthérapie. Ainsi, bien qu’il fut tout d’abord développé pour des applications à haute énergie, Geant4 est aujourd’hui à la base de plusieurs plateformes spécialement adaptées à la physique médicale, telles que GATE [176] ou TOPAS [138]. Le modèle de MCS implémenté par Geant4 est celui de Lewis [188].
- **MCNPX** : Le code MCNPX (Monte Carlo N-Particles eXtended) est, comme son nom l’indique, une extension du code MCNP ; l’un des plus anciens code Monte Carlo qui soient [32]. MCNPX est aujourd’hui largement utilisé pour simuler le transport et les interactions des particules dans la matière, en partie grâce à sa relative simplicité d’utilisation. Codé en FORTRAN, MCNPX ne requiert pour fonctionner que l’écriture d’un fichier d’entrée unique qui définit l’ensemble des paramètres de la simulation ; de la géométrie aux modèles physiques de la simulation. Le MCS est modélisé par MCNPX à l’aide de la théorie de Goudsmit–Saunderson [59], un cas particulier de celle de Lewis [33] où l’on considère une symétrie azimutale.
- **FLUKA** : Le développement de FLUKA (FLUktuierende KAskade) remonte aux années 1970, alors que l’on cherchait à simuler le transport de faisceaux hadroniques. Aujourd’hui, il permet de calculer le transport d’une grande variété de particules, dans n’importe quel matériau et pour un très large spectre énergétique. FLUKA repose

sur la méthode des histoires condensées et de la théorie du MCS de Molière [52]. Son modèle de simulation des collisions hadroniques a été adapté dans plusieurs autres codes, dont les deux décrits plus tôt [15]. FLUKA est largement utilisé pour les calculs dosimétriques et de radioprotection en protonthérapie.

2.2.5. Application de la méthode Monte Carlo à la protonthérapie

Les applications de la méthode Monte Carlo à la protonthérapie sont nombreuses. Dans les quelques dernières années seulement, beaucoup d'efforts ont été déployés afin de créer des algorithmes Monte Carlo tout usage capables de prédire la distribution de dose obtenue pour un traitement donné, puis de les comparer avec ceux prédits par les systèmes commerciaux [138, 173]. Pour l'instant, ces algorithmes ne servent qu'à la recherche ou à valider de nouveaux algorithmes analytiques. Cependant, ces développements sont aussi censés paver la voie à l'intégration de la méthode Monte Carlo pour le calcul de dose en situation clinique [134]. La figure 2.2.2 montre comment la distribution de dose obtenue en Monte Carlo peut différer de celle prédite par un logiciel commercial utilisé cliniquement [210]. Comme il le sera vu plus loin, la région identifiée par l'acronyme PTV correspond au volume cible de planification, soit la région devant recevoir la dose de prescription du traitement.

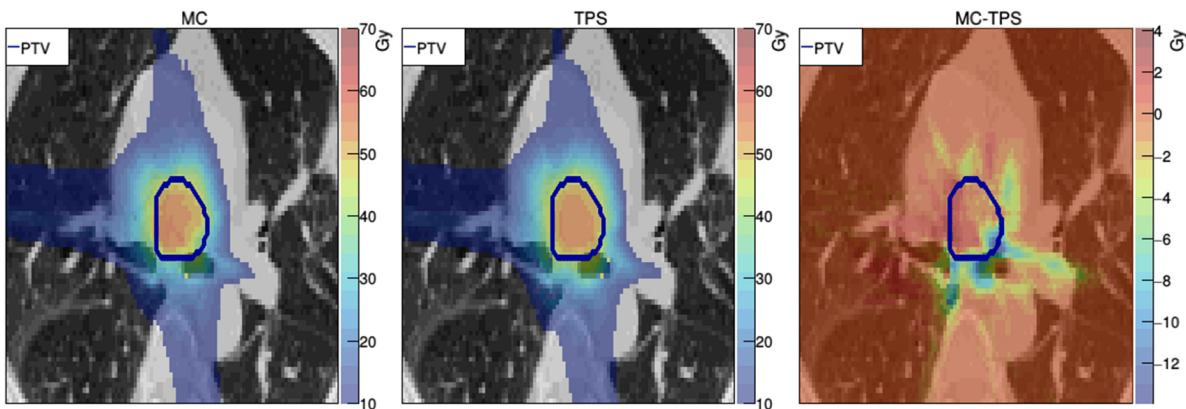


FIGURE 2.2.2. Distribution de dose calculée par un algorithme commercial (à gauche), par un algorithme Monte Carlo (au centre) et leur différence en Gy (à droite). Figure tirée de [210].

D'autres études se penchent quant à elles sur la radioprotection et la dose due aux particules secondaires. Cela découle du fait que l'émission de particules secondaires suivant les

interactions nucléaires est bien modélisée en Monte Carlo alors que ce processus est totalement négligé par les algorithmes conventionnels. Ainsi, le calcul Monte Carlo a permis à Zheng *et al.* [216] d'étudier la dose équivalente due aux neutrons secondaires lors d'un traitement en protonthérapie. Une de leurs conclusions est que cette dose est non négligeable et devrait être prise en compte lors de la planification des traitements. De façon similaire, Jarlskog et Paganetti [78] ont étudié le risque de générer un cancer à long terme suite à l'exposition aux particules secondaires en protonthérapie. La modélisation réaliste de l'émission des particules secondaires par le calcul Monte Carlo peut également aider à planifier le blindage requis autour d'une salle de traitement. Puisque les neutrons sont les particules les plus nocives qui puissent émaner d'une salle de protonthérapie, le blindage doit être conçu dans l'optique de les freiner le plus possible. Le calcul Monte Carlo permet d'évaluer la fluence de neutrons en tout point durant un traitement et ainsi définir le blindage nécessaire autour de la salle [216, 183].

2.3. TOMODENSITOMÉTRIE À RAYONS X

Un élément nécessaire à la création d'un traitement de protonthérapie est une représentation tridimensionnelle de l'anatomie du patient. En protonthérapie comme en radiothérapie conventionnelle, celle-ci est généralement faite à partir des mesures d'un tomodesitométriseur (*computed tomography*, CT) à rayons X. Il s'agit d'un appareil d'imagerie médicale équipé d'un tube à rayons X et d'une série de détecteurs placés de part et d'autre de la table sur laquelle le patient est couché durant son scan. Lors de l'acquisition CT, la source de rayons X et le panneau de détecteurs sont mis en rotation de façon à mesurer l'intensité des rayons X transmis au travers du patient à différents angles, tel qu'illustré à la figure 2.3.1. Ces mesures sont par la suite traitées par ordinateur afin de reconstruire une cartographie tridimensionnelle des coefficients d'atténuation dans le patient. Cette section aborde la physique des interactions photon-matière, la reconstruction d'images tomographiques ainsi que les applications du CT en protonthérapie.

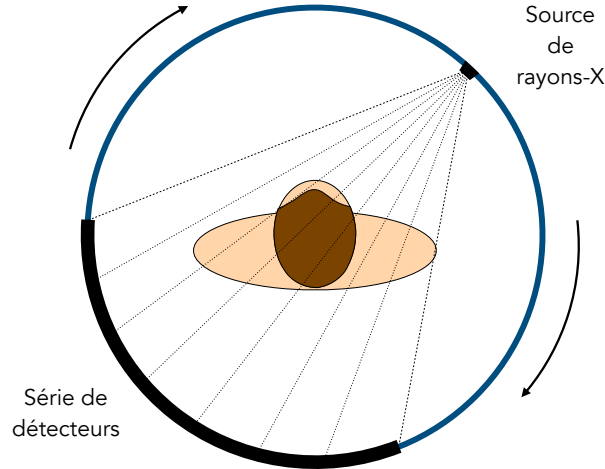


FIGURE 2.3.1. Schéma d'un tomodensitomètre simplifié.

2.3.1. Interactions photon-matière

Les photons d'énergie diagnostique (de 20 à 150 keV) peuvent interagir avec la matière de trois façons : par diffusion Rayleigh, par effet photoélectrique ou par diffusion Compton. Dans les trois cas, l'interaction a comme effet d'atténuer le faisceau primaire, c'est-à-dire d'en réduire l'intensité. Les caractéristiques propres à ces trois interactions sont détaillées dans des sections suivantes.

2.3.1.1. Coefficient d'atténuation linéaire

L'atténuation de l'intensité d'un faisceau de rayons X dans un milieu hétérogène est décrite par son coefficient d'atténuation linéaire μ (en cm^{-1}), qui correspond à la probabilité pour un photon d'énergie donnée d'interagir par unité de distance. Celui-ci prédit l'espérance mathématique du nombre de photons N issus d'un faisceau monoénergétique de N_0 photons incidents étant transmis au travers d'un chemin L :

$$N = N_0 e^{-\int_L \mu(\mathbf{r}) d\mathbf{r}}. \quad (2.23)$$

Pour les faisceaux de rayons X polyénergétiques typiquement émis par un tube à rayons X, l'équation 2.23 est généralisée ainsi :

$$N = \int_0^{E_{\max}} N_0(E) e^{-\int_L \mu(E, \mathbf{r}) d\mathbf{r}} dE, \quad (2.24)$$

où $N_0(E)$ décrit le spectre initial de photons. Selon leur énergie et la nature du milieu dans lequel ils se propagent, les photons subissent différentes interactions qui, globalement, ont comme effet d'atténuer le faisceau incident. Ainsi, aux énergies diagnostiques, le coefficient d'atténuation linéaire total μ d'un milieu donné est décrit par la somme de trois contributions :

$$\mu \equiv \mu_{\text{photo}} + \mu_{\text{Compton}} + \mu_{\text{Rayleigh}}. \quad (2.25)$$

D'un point de vue microscopique, la probabilité d'occurrence de chaque interaction est décrite par sa section efficace d'interaction atomique σ_a . Le coefficient d'atténuation linéaire total est relié aux sections efficaces atomiques selon :

$$\mu = \rho \frac{N_A}{A} (\sigma_{a,\text{photo}} + \sigma_{a,\text{Compton}} + \sigma_{a,\text{Rayleigh}}), \quad (2.26)$$

où $\rho \frac{N_A}{A}$ correspond à la densité d'atomes par unité de volume (en cm^{-3}). Comme il le sera vu plus loin, certaines interactions entre les photons et la matière ont lieu avec l'atome en entier alors que d'autres n'impliquent qu'un seul électron à la fois. Dans un tel cas, il peut être plus pratique d'exprimer le coefficient d'atténuation linéaire en tant que somme de sections efficaces électroniques (section efficace par électron) :

$$\mu = \rho \frac{Z}{A} N_A (\sigma_{e,\text{photo}} + \sigma_{e,\text{Compton}} + \sigma_{e,\text{Rayleigh}}), \quad (2.27)$$

où $\sigma_{a,X} \equiv Z \cdot \sigma_{e,X}$ (en cm^2). Puisque la densité d'électron par unité de volume n_e est égale à $\rho N_A \frac{Z}{A}$, l'équation 2.27 peut finalement s'écrire :

$$\mu = n_e (\sigma_{e,\text{photo}} + \sigma_{e,\text{Compton}} + \sigma_{e,\text{Rayleigh}}). \quad (2.28)$$

2.3.1.2. Diffusion Rayleigh

La diffusion Rayleigh, aussi connue sous le nom de diffusion cohérente, a lieu lorsque l'ensemble des électrons d'un atome réagissent au champ électromagnétique d'un photon incident par un mouvement d'oscillation en phase. Cela a comme effet de régénérer instantanément un second photon d'énergie identique au premier, mais de direction différente (l'énergie de recul

de l'atome étant négligeable). La section efficace de la diffusion Rayleigh $\sigma_{e,\text{coh}}$ décroît avec l'énergie $h\nu$ du photon incident et augmente avec le numéro atomique Z de l'atome cible. En imagerie CT, l'importance de la diffusion Rayleigh sur l'atténuation totale est relativement faible, oscillant entre 0 et 10% [34].

2.3.1.3. Effet photoélectrique

L'effet photoélectrique peut survenir lorsqu'un photon incident possède une énergie égale ou supérieure à l'énergie de liaison d'un électron de l'atome cible. Dans un tel cas, le photon incident transfère toute son énergie à l'électron atomique, qui est alors éjecté de l'atome, dont l'énergie de recul est négligeable. L'énergie cinétique de l'électron émis correspond alors à la différence entre l'énergie du photon incident et l'énergie de liaison de l'électron, selon le principe de conservation de l'énergie totale. L'effet photoélectrique est plus susceptible de survenir pour les électrons dont l'énergie de liaison est la plus semblable, tout en étant inférieure, à celle du photon incident [140]. Cette propriété implique la présence de discontinuités dans la relation entre la section efficace d'interaction et l'énergie du photon incident. Ces discontinuités, généralement nommées pics d'absorption, coïncident avec l'énergie de liaison des différentes couches électroniques d'un atome. Il est par conséquent d'usage de s'y référer avec la même nomenclature que pour les couches électroniques (i.e. K,L,M, etc). Les pics d'absorption ont un impact significatif sur la dépendance en énergie de la section efficace d'interaction des éléments chimiques de numéro atomique élevé, pour lesquels l'énergie de liaison des électrons de basse orbitale est de l'ordre de quelques dizaines de keV. Pour les éléments les plus abondants dans les tissus mous humains (H,C,N,O) tous les pics d'absorption sont en deçà de 1 keV [34]. Pour les électrons de la couche K , la section efficace électronique de l'effet photoélectrique est décrite par [156] :

$$\sigma_{e,\text{photo}} \approx C \frac{Z^n}{(h\nu)^m}, \quad (2.29)$$

avec $n = 4$ et $m = 7/2$, où Z est le numéro atomique de l'atome cible, $h\nu$ est l'énergie du photon incident et C est un ensemble de constantes physiques. Un modèle similaire incluant

les autres couches électroniques peut aussi être utilisé, en employant des valeurs de n et m légèrement différentes.

2.3.1.4. Diffusion Compton

Finalement, la diffusion Compton survient lorsque le photon incident possède une énergie significativement supérieure à celle des électrons des couches superficielles de l'atome. Le photon ne va alors transférer qu'une portion de son énergie à l'électron de façon à l'éjecter de l'atome, puis continuer son parcours selon un angle différent. En faisant l'approximation d'un électron cible libre et stationnaire, Klein et Nishina ont démontré que la section efficace électronique de l'effet Compton est telle que :

$$\sigma_{e,\text{Compton}} = 2\pi r_e^2 \left(\frac{1 + \varepsilon}{\varepsilon^2} \left[\frac{2(1 + \varepsilon)}{1 + 2\varepsilon} - \frac{\ln(1 + 2\varepsilon)}{\varepsilon} \right] + \frac{\ln(1 + 2\varepsilon)}{2\varepsilon} - \frac{1 + 3\varepsilon}{(1 + 2\varepsilon)^2} \right) \equiv 2\pi r_e^2 f_{\text{KN}}(h\nu), \quad (2.30)$$

où $\varepsilon = \frac{h\nu}{m_e c^2}$, r_e est le rayon classique de l'électron et $f_{\text{KN}}(h\nu)$ correspond à la fonction de Klein-Nishina. Tel que prévu dans l'approximation de l'électron libre, la section efficace électronique de l'effet Compton est indépendante du numéro atomique de l'atome cible. Pour les photons dont l'énergie $h\nu$ est du même ordre que l'énergie de liaison des électrons atomiques, des facteurs de corrections doivent être appliqués à l'équation 2.30. Il s'agit cependant d'un régime où l'occurrence de l'effet photoélectrique surpasse significativement celle de l'effet Compton, tant et si bien que l'approximation de Klein et Nishina est généralement considérée comme suffisante pour caractériser l'effet Compton en imagerie CT.

2.3.2. Reconstruction d'image

Tel que mentionné plus tôt, une acquisition CT correspond à une série de mesures de l'intensité d'un faisceau de photons à la sortie de l'objet scanné selon des angles de 0 à 180°. Chaque mesure peut être traitée comme étant la *projection* des coefficients d'atténuations sur le parcours des photons depuis la source vers chaque élément de détection. Ce parcours, considéré linéaire, constitue la ligne de réponse de chaque détecteur.

Les projections mesurées au CT sont tout d'abord accumulées dans un espace bidimensionnel nommé sinogramme. Chaque ligne du sinogramme correspond à la projection obtenue à un angle θ donné, alors que chaque colonne représente le signal pour un élément de détection dont la position est ξ , tel qu'indiqué à la figure 2.3.2. Une fois complet, un sinogramme possède toute l'information nécessaire pour procéder à la reconstruction d'une image tomographique.

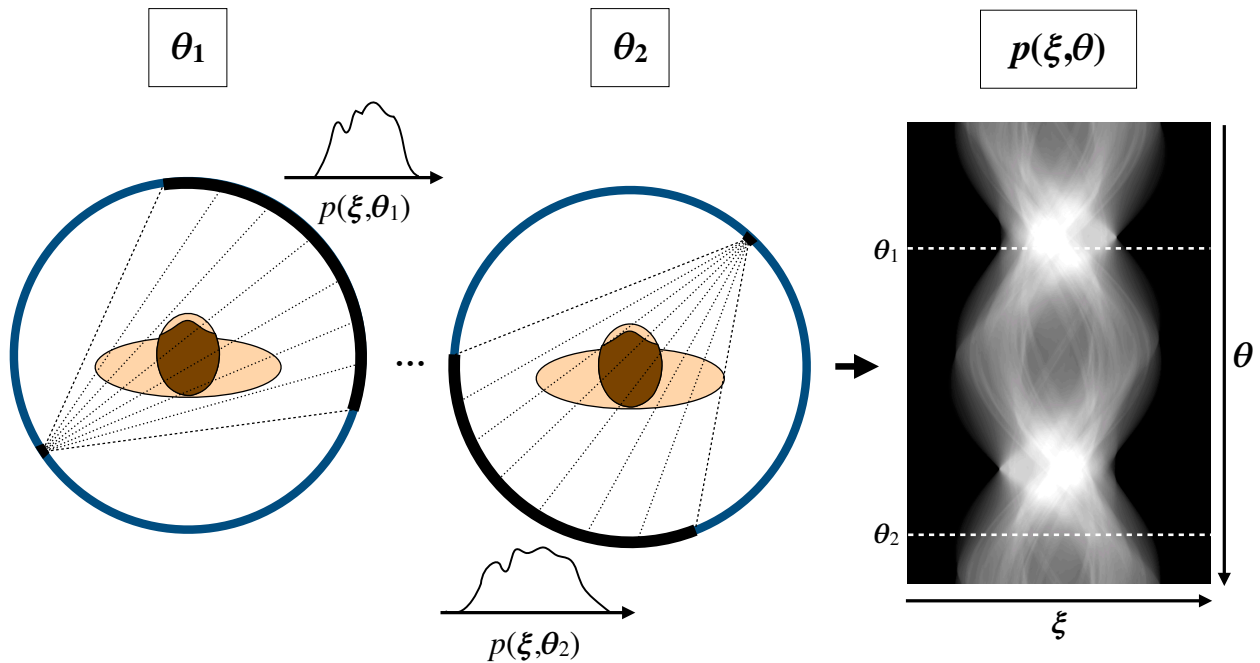


FIGURE 2.3.2. Acquisition d'un sinogramme en tomodensitométrie axiale.

Typiquement, la reconstruction d'image en CT repose sur l'approximation monoénergétique de l'équation 2.23. Dans ces conditions, la projection à un angle θ_i d'un objet dont la distribution des coefficients d'atténuation est donnée par $\mu(x,y)$ sera :

$$p(\xi, \theta_i) = -\ln \frac{N}{N_0} = \int_{l(\xi, \theta_i)} \mu(x,y) dl, \quad (2.31)$$

où $l(\xi, \theta_i)$ est la ligne de réponse du détecteur ξ . Mathématiquement, le sinogramme $p(\xi, \theta)$ représente la transformée de Radon de $\mu(x,y)$ [145], et le passage de l'un à l'autre correspond au processus de reconstruction d'image. Plusieurs méthodes peuvent être employées pour résoudre la transformée de Radon inverse d'un sinogramme. Parmi celles-ci, la rétroprojection

filtrée (*filtered backprojection*, FBP) est la plus couramment employée par les algorithmes commerciaux.

2.3.2.1. Rétroprojection filtrée

Le principe de la FBP est dérivé de la rétroprojection simple, qui repose quant à elle sur le théorème de la tranche centrale de Fourier. Ce théorème stipule que la transformée de Fourier (TF) $P_{\theta_i}(\omega)$ de la projection $p(\xi, \theta_i)$ d'un objet $\mu(x, y)$ correspond à une ligne de la transformée de Fourier 2D $F(\omega \cos(\theta), \omega \sin(\theta))$ du même objet, passant par l'origine à un angle θ_i . Ainsi, en vertu du théorème de la tranche centrale de Fourier, il est théoriquement possible de déterminer la TF d'un objet directement à partir de son sinogramme. L'image d'origine $\mu(x, y)$ peut alors être reconstruite en faisant la TF inverse de $F(\omega \cos(\theta), \omega \sin(\theta))$. Un schéma du processus de reconstruction d'image par rétroprojection simple est présenté à la figure 2.3.3.

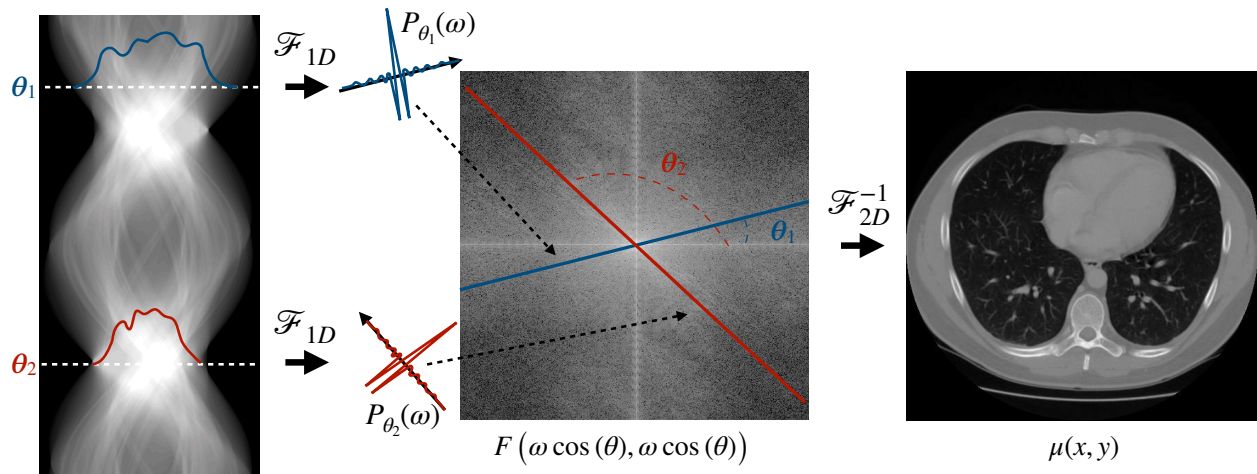


FIGURE 2.3.3. Reconstruction d'image par rétroprojection simple. La transformée de Fourier 1D de chaque ligne du sinogramme est placée dans l'espace de Fourier F , puis une transformée de Fourier inverse 2D permet de reconstruire l'image.

Il est important de mentionner que l'utilisation de la rétroprojection simple n'est pas indiquée pour les applications cliniques, car celle-ci introduit un flou dans l'image reconstruite. Cela est attribuable à la surreprésentation des basses fréquences dans l'espace de Fourier, dont la densité d'échantillonnage décroît en $\frac{1}{|\omega|}$ lorsque généré à partir du théorème de la

tranche centrale. Le concept de la FBP est donc de corriger cet artéfact à l'aide d'un filtre qui rehausse l'amplitude des hautes fréquences spatiales. Ce filtrage peut être effectué autant dans le domaine spatial, à l'aide d'un produit de convolution, que dans l'espace de Fourier, à l'aide d'un produit simple. Cette dernière option est généralement favorisée en vertu de son efficacité de calcul. Le filtre employé va dépendre de l'information que l'on cherche à extraire de l'image, certains favorisant par exemple un meilleur contraste et d'autres une meilleure résolution. En imagerie CT, les filtres les plus communs sont ceux de Lak, Shepp-Logan et Hamming.

2.3.2.2. Artéfacts en imagerie CT

La FBP permet la reconstruction exacte d'une image de tomodesitométrie par rayons X lorsque le nombre de projections tend vers l'infini et que l'ensemble des coefficients d'atténuation $\mu(x,y)$ de l'image sont indépendants de l'énergie. Ces conditions n'étant pas satisfaites dans la réalité, divers artéfacts d'imagerie affectent la qualité des images CT reconstruites par FBP en approximation monoénergétique. Tout d'abord, la conversion des données du sinogramme en coordonnées polaires vers des coordonnées cartésiennes demande une interpolation qui peut introduire des erreurs numériques lors de la reconstruction d'image si la densité d'échantillonnage dans l'espace de Fourier est trop faible. Ensuite, l'approximation monoénergétique introduit un artéfact dit de *durcissement du faisceau* sur les images CT non corrigées. Le durcissement du faisceau correspond à un processus au cours duquel un spectre de rayons X est progressivement altéré lors de son atténuation dans la matière, tel que schématisé à la figure 2.3.4. Concrètement, cette altération consiste à une translation de l'énergie moyenne du spectre initial de rayons X vers une énergie de plus en plus élevée. Ce phénomène est attribuable à l'atténuation préférentielle des photons de plus basse énergie par la matière, décrite entre autres par la dépendance en $\sim (h\nu)^{-7/2}$ de l'effet photoélectrique. Conséquemment, plus un faisceau de rayons X d'énergie diagnostique est atténué, plus son énergie moyenne est élevée. La variation du spectre de rayons X selon la position dans l'objet imagé introduit ainsi une sous-estimation des valeurs de $\mu(x,y)$ dans l'approximation monoénergétique. Pour une géométrie relativement homogène, le durcissement du faisceau

introduit un artéfact à l'aspect caractéristique en forme de coupe, alors qu'un artéfact d'aspect ombragé entre des structures de haute atténuation sera visible dans les géométries plus complexes. De tels exemples sont présentés à la figure 2.3.5. Finalement, il est bon de noter que des artéfacts légèrement plus subtils, attribuables à la diffusion des photons dans la matière et au bruit dans le signal du détecteur, sont aussi susceptibles d'affecter les images CT cliniques.

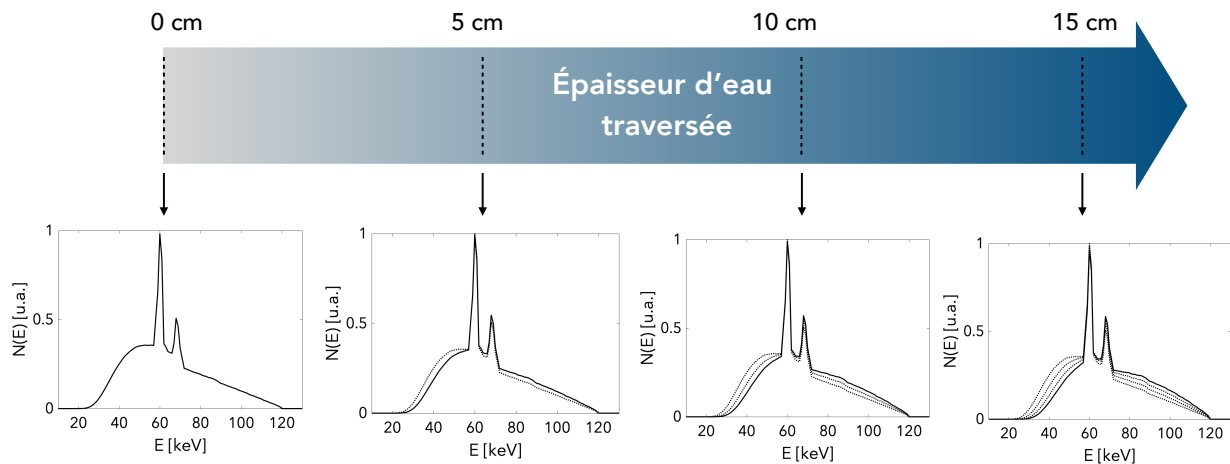


FIGURE 2.3.4. Processus de durcissement d'un faisceau de rayons X dans l'eau.

2.3.3. Tomodensitomètre multiénergie

La description du CT faite jusqu'ici concerne le type d'appareil le plus largement répandu et le plus couramment utilisé, soit le CT à simple énergie, ou *single-energy CT* (SECT). On nomme le SECT de cette façon car il ne permet de déterminer les coefficients d'atténuation $\mu(\mathbf{r})$ que pour une énergie effective \bar{E} donnée. Au cours des dernières années, des tomodensitomètres multiénergie ont vu le jour. Le premier appareil du genre à avoir été commercialisé est le tomodensitomètre à deux énergies (*dual-energy CT*, DECT), employé principalement en radiologie [54]. Plus récemment, le concept de tomodensitométrie spectrale a également été proposé. Les premiers prototypes cliniques, basés sur l'utilisation de détecteurs à *comptage de photons* sont en voie de commercialisation. Ces deux formes de tomodensitométrie multiénergie sont abordées dans les sections suivantes.

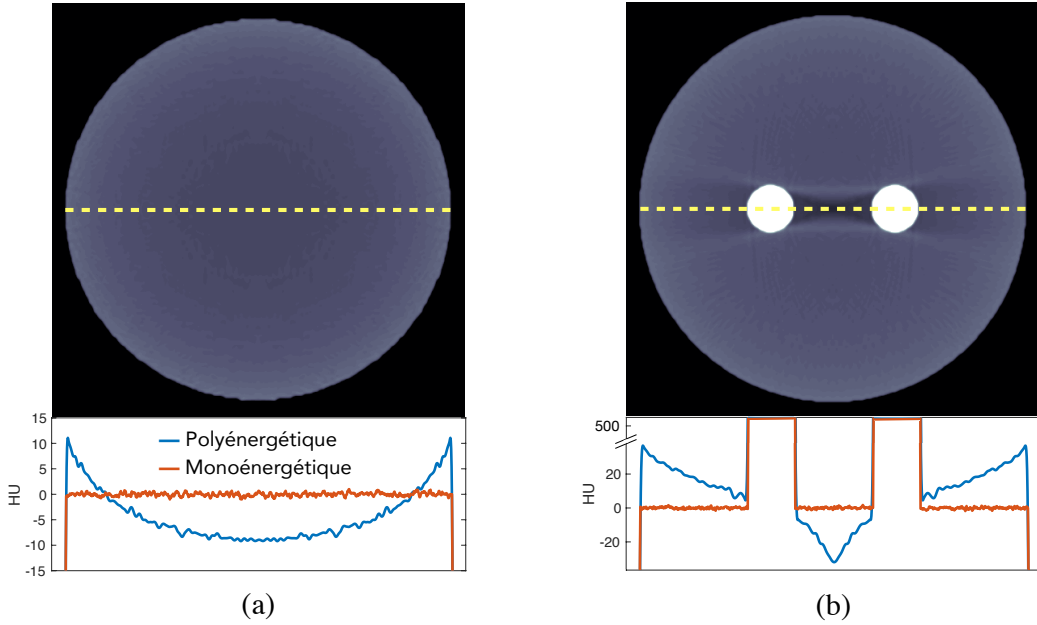


FIGURE 2.3.5. Artéfacts de durcissement du faisceau (a) en coupe et (b) d'ombrage. Les profils d'intensités démontrent l'impact de l'artéfact dans les cas mono- et poly-énergétique.

2.3.3.1. Tomodensitométrie à deux énergies

L'idée du tomodensitomètre à deux énergies, ou DECT, remonte aussi loin qu'au milieu des années 1970 [7], mais son adoption à grande échelle n'a eu lieu qu'il y a de cela une décennie tout au plus [54]. Le concept du DECT est d'acquérir des mesures d'atténuation pour deux spectres différents, de façon à extraire deux cartographies de coefficients d'atténuation $\mu(\mathbf{r}, \bar{E}_1)$ et $\mu(\mathbf{r}, \bar{E}_2)$ issues de deux spectres d'énergie effectives distinctes \bar{E}_1 et \bar{E}_2 . Sur les appareils DECT, la discrimination entre le signal associé aux énergies \bar{E}_1 et \bar{E}_2 peut être faite autant au niveau de la source qu'au niveau du détecteur [80, 90, 54, 153], mais la majorité des appareils sur le marché favorisent la première option. Parmi les scanners DECT effectuant une discrimination du signal au niveau de la source, on compte la technologie double sources, présentée à la figure 2.3.6, où deux tubes à rayons X sont opérés simultanément à différents voltages. D'autres appareils vont quant à eux employer une technologie dite de *split-filter*, où une portion du faisceau de rayons X est durcie à sa sortie de la source, ou encore de *rapid kV-switching*, où le voltage appliqué au tube alterne rapidement entre deux valeurs seuil. Pour ce qui est des technologies faisant une discrimination du signal au niveau

du détecteur, on note la méthode de *dual-layer*, où deux couches de détecteurs superposées vont absorber des photons de différentes énergies.

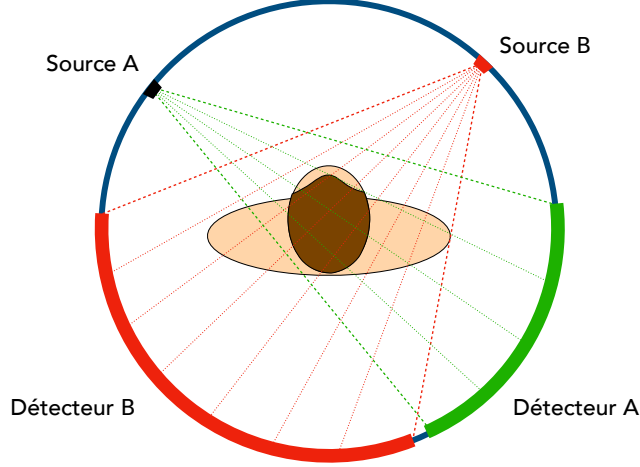


FIGURE 2.3.6. Schéma d'un tomodynamomètre à deux-énergies de type double sources.

À partir des cartographies de $\mu(\mathbf{r}, \bar{E}_1)$ et $\mu(\mathbf{r}, \bar{E}_2)$, il est possible d'exprimer l'image selon différents couples de paramètres physiques, tels que la densité électronique relative à l'eau $\rho_e \equiv \frac{n_e}{n_{e,\text{eau}}}$ et le numéro atomique effectif Z_{eff} , ou encore en termes de fractions de deux matériaux de bases, tels que l'eau et l'os. Conceptuellement, Z_{eff} fait correspondre l'atténuation d'un mélange à celle d'un élément unique de numéro atomique non-entier. Plusieurs formalismes permettant d'estimer les quantités ρ_e et Z_{eff} à partir du DECT ont été suggérés au fil des années, et ceux-ci diffèrent principalement par leur paramétrisation du coefficient d'atténuation linéaire μ [29, 16, 64, 104, 71]. Dans tous les cas, ces approches sont construites sur le fait que le coefficient d'atténuation linéaire d'un élément de numéro atomique Z est donné par :

$$\mu = n_e \cdot \sigma_e(Z). \quad (2.32)$$

En exprimant le coefficient μ relativement à celui de l'eau μ_{eau} , l'équation 2.32 relie Z et ρ_e au coefficient d'Hounsfield réduit $u \equiv \frac{\mu}{\mu_{\text{eau}}}$:

$$u = \rho_e \cdot f(Z). \quad (2.33)$$

où f représente la section efficace électronique de l'élément Z par rapport à celle dans l'eau. De façon équivalente, les formalismes de type $\rho_e - Z_{\text{eff}}$ approximent l'atténuation d'un mélange telle que :

$$u_{\text{med}} = \rho_e \cdot f(Z_{\text{eff}}). \quad (2.34)$$

Certaines méthodes proposent une formulation de $f(Z)$ basée sur les sections efficaces présentées plus haut. Un exemple est celle d'Alvarez et Macocski [7], qui exprime le coefficient d'atténuation en terme d'effet photoélectrique et de diffusion Compton :

$$u = \rho_e \cdot \left(K_1 \frac{Z^n}{E^3} + K_2 f_{\text{KN}}(E) \right), \quad (2.35)$$

où K_1 et K_2 sont des constantes et $n \approx 3$, selon le spectre de photons. D'autres approches vont plutôt employer une paramétrisation polynomiale de $f(Z)$. Par exemple, la méthode de Bourque *et al.* [29] définit $f(Z)$ telle que :

$$\hat{f}(Z) = \sum_{m=1}^M b_m Z^{m-1}, \quad (2.36)$$

et détermine le numéro atomique effectif associé à une mesure u_{med} avec :

$$Z_{\text{eff}} \equiv \hat{f}^{-1} \left(\frac{u_{\text{med}}}{\rho_e} \right). \quad (2.37)$$

L'autre catégorie de méthodes d'analyse du signal DECT est celle par décomposition en matériaux de base. Le concept a originalement été proposé par Riederer et Mistretta [148] puis adapté par Hawkes *et al.* [63]. Ici, l'atténuation est décrite telle que :

$$u_{\text{med}}(E) = x_1 f_1(E) + x_2 f_2(E), \quad (2.38)$$

où f_i est la section efficace électronique par rapport à l'eau du $i^{\text{ème}}$ matériau de base et x_i , sa densité électronique partielle telle que $x_i \equiv \rho_e \cdot \lambda_i$ et $\sum_i x_i = \rho_e$. Pour deux mesures obtenues à deux énergies différentes, l'équation 2.38 permet d'obtenir les valeurs de x_1 et x_2

en résolvant le système d'équations suivant :

$$\begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f_1(\overline{E}_1) & f_2(\overline{E}_1) \\ f_1(\overline{E}_2) & f_2(\overline{E}_2) \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} u(\overline{E}_1) \\ u(\overline{E}_2) \end{pmatrix}. \quad (2.39)$$

2.3.3.2. Tomodensitométrie spectrale

Les détecteurs employés dans les scanners SECT et DECT sont généralement de type intégrateur, c'est-à-dire qu'ils accumulent l'énergie déposée par l'ensemble des photons ayant interagis au sein d'un matériau scintillateur sur une fenêtre de temps donnée. Cette méthode ne permet pas de discriminer l'énergie des photons incidents, mais de récents développements technologiques permettent d'entrevoir l'utilisation de détecteurs à comptage de photons (*photon counting detectors*, PCD) dans les prochaines années [180, 168]. Ce type de détecteur permet de mesurer l'énergie de chaque photon séparément et ainsi d'extraire une information *spectrale* par rapport aux coefficients d'atténuation des tissus. On nommera par conséquent un scanner employant un PCD un *CT spectral* ou *photon counting CT* (PCCT), et les premiers prototypes commencent à être déployés dans certain centres de recherche [120, 168, 200, 142]. Un tel appareil est schématisé à la figure 2.3.7.

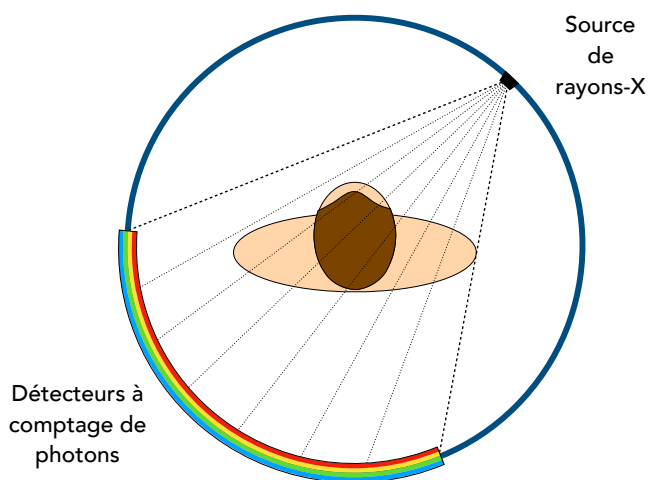


FIGURE 2.3.7. Schéma d'un tomodynamètre spectral.

Le CT spectral permet en théorie d'évaluer l'atténuation pour un nombre arbitraire d'intervalles énergétiques. En pratique, ce nombre d'intervalles, ou fenêtres, sera déterminé par

le type d'objet imagé et les limites physiques du détecteur. En effet, il n'est pas possible de déterminer avec exactitude l'énergie de chaque photon détecté, c'est-à-dire qu'une réponse spectrale continue est nécessairement associée à chaque énergie discrète incidente. Ce phénomène introduit un certain recouvrement spectral entre chaque fenêtre d'énergie employée en CT spectral. De plus, le choix du nombre de fenêtres d'énergie a un impact sur le bruit, car de moins en moins de photons contribuent au signal par image pour un nombre de plus en plus important de fenêtres d'énergie. De façon générale, de 2 à 8 fenêtres d'énergie vont être considérées [180].

2.4. UTILISATION DU CT EN PROTONTHÉRAPIE

Parmi l'arsenal de modalités d'imagerie médicale mis à la disposition des centres de radio-oncologie de la planète, seule la tomодensitométrie par rayons X est l'objet d'une utilisation quasi systématique. En protonthérapie comme en radiothérapie conventionnelle, le CT joue en effet un rôle capital dans le processus menant à l'obtention d'un traitement personnalisé pour chaque patient. Cela est principalement attribuable à deux caractéristiques fondamentales du CT. Premièrement, le tomодensitomètre à rayons X est parmi les appareils d'imagerie médicale permettant la meilleure représentation géométrique de l'objet imagé. Ainsi, les dimensions et proportions mesurées au CT sont hautement fidèles à la réalité, une caractéristique d'importance capitale lors de la planification d'un traitement. Deuxièmement, la nature quantitative des mesures obtenues au CT en fait un candidat de choix pour déterminer les paramètres physiques nécessaires au calcul de dose. Cette section discute de l'utilisation du CT pour la planification de traitement et le calcul de dose en protonthérapie.

2.4.1. Planification de traitement

Une fois reconstruite, une image CT permet d'abord et avant tout de visualiser l'anatomie interne d'un patient. Le coefficient d'atténuation linéaire étant proportionnel à la densité électronique (eq. 2.28), le contraste en CT est principalement attribuable aux différences de densité entre les organes. Ainsi, une image CT permet aisément de distinguer les os des tissus

mous, et les tissus mous des poumons, tel que démontré à la figure 2.4.1. Bien qu'une image

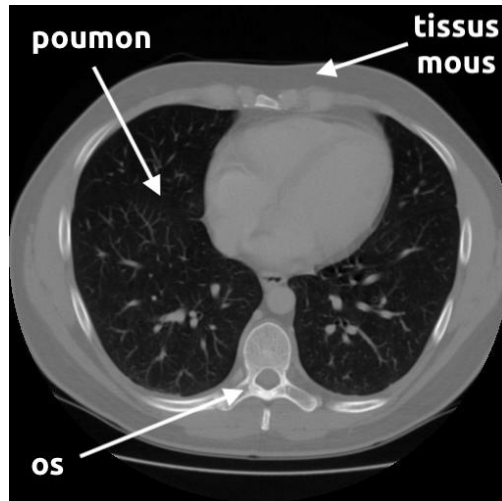


FIGURE 2.4.1. Image CT typique d'un abdomen humain. Les os, les tissus mous et les poumons y sont facilement distinguables.

par tomographie à rayons X représente en théorie la distribution spatiale des coefficients d'atténuation dans le patient, les tons de gris d'une image CT sont plutôt exprimés en termes de coefficients d'Hounsfield (*Hounsfield Unit*, HU), définis tels que :

$$HU = \frac{\mu - \mu_{\text{eau}}}{\mu_{\text{eau}}} \times 1000, \quad (2.40)$$

où μ est le coefficient d'atténuation totale du matériau et μ_{eau} est celui de l'eau. La valeur de μ_{eau} étant connue, ou à tout le moins mesurable expérimentalement, la conversion d'un volume de nombres HU en valeur d'atténuation est triviale.

En protonthérapie, un volume d'images CT permettra au radio-oncologue d'identifier le contour des volumes cibles ainsi que ceux des différents organes à risque. Le reste du personnel médical cherchera ensuite à élaborer un plan de traitement à partir de ces informations. Cette méthodologie implique qu'il est primordial de veiller à ce que les conditions dans lesquelles l'imagerie prétraitement est effectuée soient aussi représentatives que possible de celles qui prévaudront lorsque le traitement sera délivré. À cet effet, un large éventail d'équipements et d'outils d'immobilisation sont employés de façon routinière autant durant l'imagerie que durant les traitements de protonthérapie.

L'identification des volumes cibles en radiothérapie suit un ensemble de normes et de définitions bien établies. Selon les recommandations des rapports 50 et 62 de l'*International Commission on Radiation Units & Measurements* (ICRU), trois volumes différents doivent être définis par le radio-oncologue, chacun englobant une marge de sécurité supplémentaire [143, 144]. Dans un premier temps, le volume tumoral macroscopique (GTV, *gross tumor volume*) est défini en fonction de ce qui est directement visible sur le scan du patient. Par la suite, le volume anatomoclinique (CTV, *clinical target volume*) est tracé alentour du GTV et vise à englober les étendues microscopiques de la tumeur non visibles au scan. Ces deux premiers volumes sont purement biologiques et n'ont par conséquent aucune raison d'être définis différemment en protonthérapie et en radiothérapie conventionnelle. Cependant, cela n'est pas forcément vrai pour le troisième volume, qui est de nature géométrique. Il s'agit du volume-cible de planification (PTV, *planning target volume*) qui vise à inclure les potentielles variations de positionnement de la tumeur durant le traitement ; que ce soit suite à une erreur de positionnement de l'appareil, d'un mouvement du patient ou encore après une modification de son anatomie. En radiothérapie conventionnelle, le PTV consiste normalement en une expansion isotrope du CTV. Cependant, cette approche repose sur l'idée selon laquelle la dose reçue est semblable pour de légers déplacements. Cela est valide en radiothérapie conventionnelle, car la dose déposée par un faisceau de photons décroît de façon monotone avec la profondeur. Puisque cela n'est pas le cas en protonthérapie, il est nécessaire d'y définir le PTV de façon à inclure les erreurs de portée, qui sont spécifiques à la direction du faisceau.

Dans les faits, l'ICRU ne fournit pas de recommandation explicite sur la façon dont le CTV doit être étendu en PTV. Différents modèles analytiques ont été développés pour déterminer l'effet d'erreurs géométriques systématiques et aléatoires sur la couverture du CTV. Le plus répandu est celui de Van Herk *et al.* [65], qui suggère d'établir la taille la marge du PTV égale à 2.5 fois l'écart-type des erreurs géométriques systématiques plus 0.7 fois l'écart-type des erreurs aléatoires. Cette procédure originalement développée pour la radiothérapie par photon peut également être employée en protonthérapie, à la condition

d'inclure au calcul l'incertitude sur la portée des protons propre à chaque faisceau. Ainsi, l'incertitude sur la portée des protons a un impact direct sur la taille du volume cible de planification et, par conséquent, sur la capacité de la protonthérapie d'épargner un organe à risque situé à proximité du CTV. Une incertitude trop importante implique qu'une région inutilement volumineuse de tissus sains sera irradiée lors du traitement, amenuisant alors les avantages de la protonthérapie face à la radiothérapie conventionnelle. En contrepartie, une sous-estimation de l'incertitude sur la portée des protons peut engendrer un point froid dans la tumeur, i.e. une région de trop faible dose laissant ainsi la chance aux cellules cancéreuses de survivre au traitement. Par conséquent, afin d'obtenir des marges de sécurité optimales en protonthérapie, il est nécessaire de minimiser, mais aussi de quantifier aussi précisément que possible l'incertitude sur la portée des protons .

2.4.2. Calcul de dose

L'utilisation du CT en protonthérapie ne se limite pas à l'extraction d'information anatomique, d'autant plus que d'autres modalités d'imagerie, telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), peuvent surpasser le CT à cet effet. Comme il l'a été mentionné plus tôt, la nature quantitative des données fournies par un CT permet également d'estimer les propriétés physiques des tissus d'un patient, à partir desquelles un calcul de dose peut être effectué.

De manière générale, un outil de calcul de dose en radio-oncologie appartient à l'une de deux grandes classes : les algorithmes analytiques et ceux basés sur une modélisation explicite du transport (*model-based algorithms*), tels que le calcul par simulation Monte Carlo. Les algorithmes de calcul de dose analytiques, largement répandus au sein des systèmes de planification de traitement commerciaux, sont généralement rapides et simples d'implémentation. Dans la plupart des cas, l'approche consiste à considérer indépendamment la perte d'énergie et la diffusion latérale d'un faisceau de protons [131]. Dans ces conditions, le calcul de dose peut être effectué simplement à partir d'une cartographie tridimensionnelle des valeurs de pouvoir d'arrêt dans le patient. Celles-ci sont habituellement exprimées relativement au pouvoir d'arrêt de l'eau afin d'en éliminer la dépendance en énergie. Cette quantité est alors

nommée pouvoir d'arrêt relatif (*Stopping power ratio*, SPR). En négligeant les paramètres correctifs de l'équation 2.9, le SPR est défini tel que :

$$\text{SPR} = \rho_e \frac{\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)}\right) - \beta^2}{\ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_w(1-\beta^2)}\right) - \beta^2}. \quad (2.41)$$

Pour un calcul de dose effectué à l'aide d'un algorithme analytique, l'information du CT sera donc utilisée pour générer une cartographie 3D des valeurs de SPR dans le patient. Pour un calcul de dose par simulation Monte Carlo, l'algorithme requiert cependant la valeur des sections efficaces pour chaque interaction radiation-matière pouvant avoir lieu durant le traitement. Dans un tel cas, l'imagerie CT sera plutôt utilisée pour assigner une composition élémentaire et une valeur de densité de masse en chaque point, à partir desquelles l'algorithme calculera la valeur des différentes sections efficaces d'intérêt. Quelques un des principaux formalismes permettant de convertir des images CT en paramètres physiques nécessaires au calcul de dose en protonthérapie sont présentés dans les prochains paragraphes.

2.4.3. Extraction de paramètres à partir du SECT

Malgré la commercialisation récente de modalités d'imagerie multiénergie, l'utilisation du SECT est encore de loin la plus courante. Plusieurs méthodes furent proposées au fil du temps afin d'employer le SECT pour le calcul de dose et la planification de traitement en protonthérapie, les trois principales étant sommairement décrites ici.

1. Méthodes des matériaux substitués

Cette méthode est la plus simple, mais aussi la moins précise, au point où elle ne satisfait que les besoins du calcul de dose analytique. Le but de cette approche est d'établir une courbe de référence (*look-up table*, LUT) à partir de laquelle les nombres HU seront convertis en valeur de SPR. Cette conversion est établie en scannant un *fantôme* d'étalonnage, muni d'insertions en plastique pour lesquelles les différentes valeurs de SPR sont connues. Un modèle de fantôme particulièrement répandu est le Gammex RMI-467 (Gammex, Middletown, Wi) présenté à la figure 2.4.2. Les insertions de ce fantôme reproduisent de façon assez réaliste le signal HU d'une dizaine de

tissus humains, allant du poumon à l'os cortical. En reliant les valeurs HU obtenues en scannant le fantôme aux valeurs de SPR correspondantes, une table de conversion est créée. Cependant, le fait d'appliquer au scan d'un sujet humain une courbe de conversion établie à partir de matériaux inorganiques introduit une incertitude sur les valeurs de SPR qui en sont dérivées. Cette incertitude sera d'autant plus importante lorsque les matériaux employés lors de l'étalonnage ne sont pas suffisamment *tissu-équivalent*, comme c'est le cas pour certains fantômes conçus pour la radiologie.

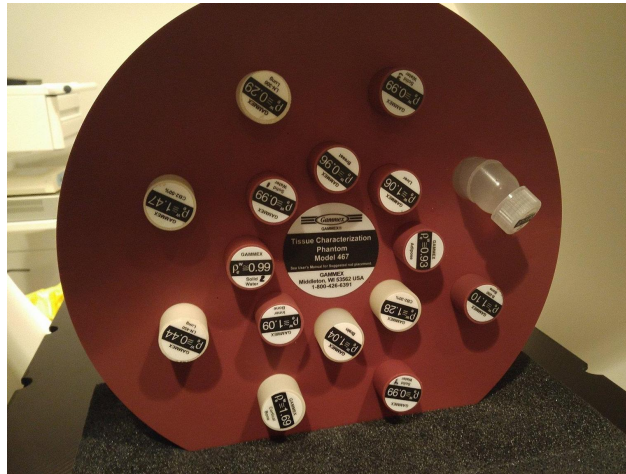


FIGURE 2.4.2. Fantôme d'étalonnage pour la tomodensitométrie à rayons X de modèle Gammex RMI 467

2. Étalonnage stoechiométrique I - Schneider 1996

Proposé en 1996 par Schneider *et al.* [161], l'étalonnage stoechiométrique est encore aujourd'hui considéré comme la méthode de référence pour le calcul de dose analytique. La force de cette méthode est de permettre la construction d'une courbe de référence HU-SPR adaptée aux tissus humains, à partir de mesures faites sur un fantôme d'étalonnage inorganique. Pour ce faire, l'atténuation mesurée par le scanner pour un matériau donné est exprimée à l'aide de la paramétrisation de Rutherford [152] :

$$\mu = n_e \left(K_{ph} \tilde{Z}^{3.62} + K_{coh} \hat{Z}^{1.86} + K_K N \right), \quad (2.42)$$

avec

$$\tilde{Z} = \left(\sum_m \lambda_m Z_m^{3.62} \right)^{\frac{1}{3.62}} \quad (2.43)$$

$$\hat{Z} = \left(\sum_m \lambda_m Z_m^{1.86} \right)^{\frac{1}{1.86}}, \quad (2.44)$$

où λ_m représente la fraction d'électrons du $m^{\text{ème}}$ élément dans le matériau, de numéro atomique Z_m . Les termes K_{ph} , K_{coh} et $K_K N$ sont les paramètres d'étalonnage. Leurs valeurs sont déterminées en obtenant des mesures d'atténuation pour au moins trois matériaux de composition connue, tels que ceux disponibles au sein du fantôme RMI 467 de Gammex. Il est ensuite possible d'estimer théoriquement l'atténuation qui serait mesurée par le scanner pour n'importe quel matériau de composition connu. Schneider et coll. proposent ainsi d'utiliser un ensemble d'un peu plus de 70 tissus humains de référence pour lesquels la composition élémentaire et la densité de masse furent tabulées dans deux ouvrages par White et Woodard [199, 203]. En prédisant les valeurs HU pour ces valeurs de référence, il est alors possible de créer une courbe de conversion adaptée aux tissus humains. Une telle courbe de conversion est présentée à la figure 2.4.3, superposée à celle obtenue à l'aide de la méthode des matériaux substitués.

Si la méthode de Schneider 1996 a l'avantage d'optimiser la conversion HU vers SPR pour les tissus humains, elle est cependant sujette à une limitation intrinsèque de ce type d'approche. En effet, la nature des interactions photons-matière étant différente de celle des protons, il n'est pas possible d'établir une conversion unidimensionnelle parfaite entre une mesure d'atténuation des photons et une valeur de SPR. La dégénérescence de la relation HU-SPR est mise en évidence dans la portion agrandie de la figure 2.4.3, qui montre en détail la région centrale des courbes d'étalonnage SECT.

3. Étalonnage stoechiométrique II - Schneider 2000

L'étalonnage stoechiométrique proposé par U. Schneider en 1996 a été adapté à la méthode Monte Carlo quatre ans plus tard par W. Schneider [162]. Ici, un étalonnage stoechiométrique permet de relier la densité de masse à un nombre HU, similairement

à la conversion HU-SPR de Schneider 1996. Ensuite, le spectre des nombres HU est découpé en 23 intervalles auxquelles une composition élémentaire est associée. Les fractions élémentaires associées à chaque intervalle sont déterminées en interpolant la composition chimique de tissus de référence dont le signal HU devrait être situé à l'intérieur de chaque intervalle. La largeur de chaque fenêtre de nombres HU est ajustée selon le nombre de tissus de référence présents. Par conséquent, les intervalles aux alentours de 0 HU (tissus mous) sont beaucoup plus étroites que celles au-delà de 500 HU (os). Malgré le fait qu'elle permette l'utilisation du SECT pour le calcul Monte Carlo, la méthode de Schneider et coll. (2000) souffre de la même limite de précision que celle de Schneider et coll. (1996), c'est-à-dire qu'elle est aussi sujette à la dégénérescence des valeurs de pouvoir d'arrêt associées à chaque nombre HU.

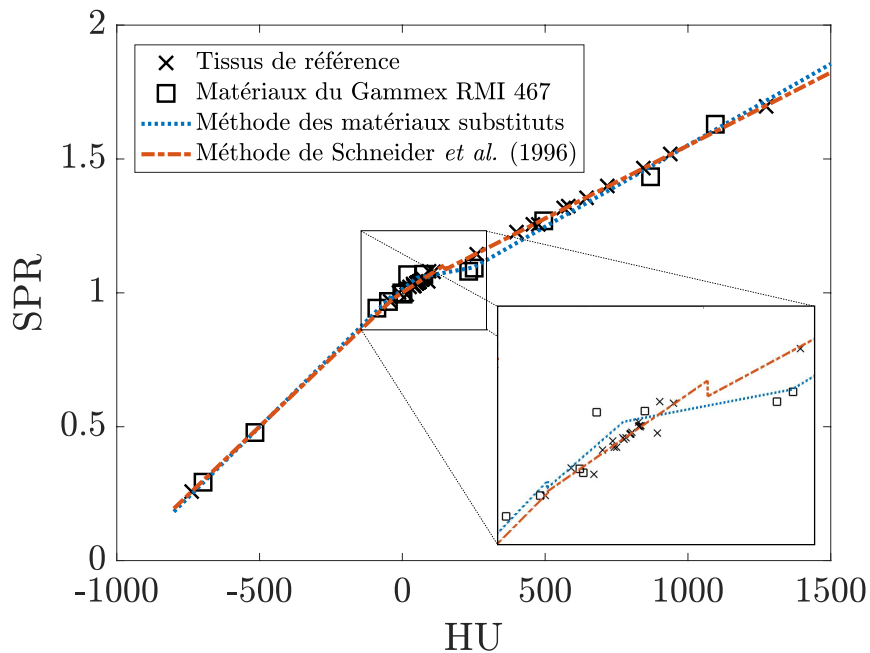


FIGURE 2.4.3. Comparaison entre les courbes d'étalonnage HU-SPR obtenues à l'aide de la méthode des matériaux substitués et celle de Schneider et coll. (1996).

2.4.4. Extraction de paramètres à partir du DECT

Afin de soulever la dégénérescence entre les coefficients d'Hounsfield et le pouvoir d'arrêt protonique, l'utilisation du DECT a été envisagée au cours des dernières années [206, 62, 69, 103, 179, 70, 127, 29, 202]. Tel que mentionné précédemment, la grande majorité des formalismes DECT permettent de décomposer les mesures en termes de fractions de matériaux de base, ou bien en termes de densité électronique relative à l'eau ρ_e et de numéro atomique effectif Z_{eff} . Plusieurs méthodes furent donc proposées afin de convertir ces quantités physiques en paramètres nécessaires pour le calcul de dose en protonthérapie, et trois sont présentées ci-bas. Pour une étude plus exhaustive de la littérature à ce sujet, les lecteurs sont invités à se référer à la publication (Bär E, **Lalonde A**, Royle G, Lu H-M, & Bouchard H (2017). The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties. *Medical Physics*), brièvement résumée au chapitre 9.

1. Méthode de Yang et coll.

L'adaptation des méthodes $\rho_e - Z_{\text{eff}}$ pour le calcul de dose analytique en protonthérapie a été suggérée au tournant des années 2010 par Yang et coll. [206]. Cette approche vise à permettre un calcul du SPR en chaque voxel (unité élémentaire d'un scan, i.e. pixel tridimensionnel). En excluant les facteurs de corrections, seules deux quantités dans l'équation du SPR sont dépendantes de la nature du milieu, soient la densité électronique relative à l'eau ρ_e et le potentiel d'ionisation moyen I . Or, si ρ_e peut être estimé directement à l'aide du DECT, Yang et coll. ont exposé l'existence d'une relation empirique entre Z_{eff} et $\ln(I)$ pour les tissus humains de référence de White et Woodard. L'estimation du Z_{eff} des tissus peut être fait par étalonnage, similairement à la méthode de Schneider 1996, alors que les valeurs de $\ln(I)$ sont déterminées à l'aide de la formule de Bragg [30], présentée à l'équation 2.10. La figure 2.4.4 présente la relation proposée par Yang et coll. ainsi que son adaptation faite subséquentement par Bourque et coll. [29].

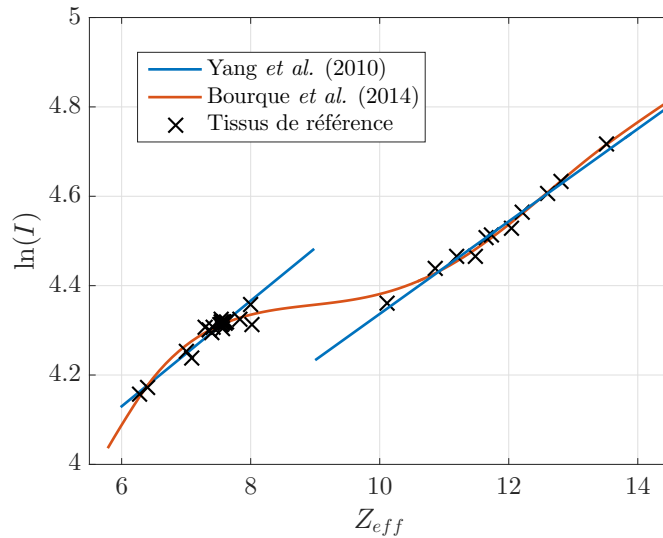


FIGURE 2.4.4. Relation empirique entre le nombre atomique effectif des tissus humains et le logarithme naturel de leur potentiel d’excitation moyen.

2. Méthode de Landry et coll. (2013)

Landry et coll. (2013) [103] ont suggéré une méthode permettant d’estimer la composition élémentaire d’un tissu à partir de données DECT. Il s’agit d’une procédure de classification supervisée, où les matériaux pouvant être attribués à chaque voxel sont définis à l’avance. La méthode consiste à définir un espace $\rho_e - Z_{eff}$ dans lequel la localisation des tissus de référence White et Woodard sera tout d’abord déterminée. Ensuite, pour chaque couple $\rho_e - Z_{eff}$ mesuré au DECT, la composition élémentaire assignée sera celle du tissu de référence dont la distance de Mahalanobis [116], qui prend en considération la corrélation et la variance des données, sera la plus courte. Il a été démontré que cette approche surpassait le SECT à pour la détermination du contenu en oxygène et en carbone à l’intérieur des tissus mous humains [103], une quantité étroitement liée au signal généré par émission positron lors d’un traitement de protonthérapie. La méthode de Landry a subséquemment été adaptée dans Berndt et coll. [22], où l’espace $\rho_e - Z_{eff}$ est troqué pour un domaine $HU_1 - HU_2$ dans lequel la distance euclidienne peut être employée pour faire la segmentation des matériaux. De plus, Berndt et coll. ont suggéré d’élargir la banque de tissus de référence en générant

de nouveaux matériaux, dont la composition élémentaire est interpolée à l'aide de la méthode de Hünemhor *et al* [72], décrite ci-bas.

3. Méthode de Hünemhor et coll.

Suggérée un an après la méthode de Landry et coll., la méthode de Hünemhor et coll. (2014) permet une assignation de la composition élémentaire de façon continue à partir des quantités ρ_e et Z_{eff} . Toujours à partir des tissus de référence de White et Woodard, une relation empirique entre la fraction de masse des 6 principaux éléments chimiques présents dans le corps humain (H,C,N,O,P,Ca) et les quantités ρ_e et Z_{eff} est construite. Plus précisément, la fraction de masse w_m du $m^{\text{ème}}$ élément est déterminée par :

$$w_m = a_m \cdot \rho_e + b_m \cdot Z_{\text{eff}} + c_m \cdot \rho_e Z_{\text{eff}} + d_m, \quad (2.45)$$

où (a_m, b_m, c_m, d_m) sont les paramètres de régression, déterminés séparément pour chaque élément. Dans leur publication, Hünemhor et coll. démontrent que leur approche permet une estimation du SPR généralement plus précise qu'avec l'approche SECT de Schneider et coll. (2000).

Chapitre 3

INTRODUCTION AUX ARTICLES 1,2 ET 3 : DÉVELOPPEMENT ET ADAPTATION DE LA MÉTHODE ETD

MISE EN CONTEXTE

La méthode Monte Carlo permet un calcul rigoureux du transport de particules dans la matière et, par conséquent, d'y déterminer la dose absorbée avec une grande précision. Cette quantité est d'importance capitale en radio-oncologie, puisqu'elle est le fondement de tout traitement. En particulier, il y a été souligné que deux formes de radiothérapie sont particulièrement susceptibles de bénéficier du calcul de dose par Monte Carlo, soient la protonthérapie et la curiethérapie, une forme de radiothérapie où des sources de radiation sont placées à l'intérieur même du volume à traiter [107, 134, 35, 72]. Ces deux modalités ont en commun leur forte sensibilité face aux hétérogénéités des milieux dans lesquels la dose est calculée. Par sa modélisation exhaustive des interactions entre la radiation et la matière, le calcul Monte Carlo permet un calcul de la dose absorbée beaucoup plus robuste et précis que celui des algorithmes analytiques dans les géométries complexes.

Tel que vu précédemment, une simulation Monte Carlo requiert une connaissance exacte de la composition élémentaire des milieux dans lesquels le transport de particules a lieu. Cette information est nécessaire pour déterminer les sections efficaces d'interaction en chaque point, à partir de valeurs de références connues pour les éléments du tableau périodique. Aux

énergies d'intérêt en radiothérapie, les sections efficaces d'interaction d'un mélange sont pratiquement insensibles aux liens chimiques présents entre les atomes, de telle sorte qu'il est possible d'en définir la valeur à partir d'une simple addition des contributions de chaque élément présent [141]. Une fois déterminées pour l'ensemble des matériaux constituant la géométrie considérée, les sections efficaces d'interaction servent à échantillonner la longueur de parcours de chaque particule transportée, l'énergie qu'elle déposera dans le milieu en plus de définir les particules secondaires qu'elle générera. Une étape cruciale lors de la préparation d'une simulation Monte Carlo consiste donc à caractériser adéquatement les différentes géométries impliquées dans la simulation en question. Une grande attention doit être portée aux méthodes employées à cet effet, puisqu'elles ont un impact direct sur l'ensemble des résultats générés par la simulation. Ainsi, même si la méthode Monte Carlo permet en théorie un calcul de dose plus précis que celui obtenu par un algorithme analytique, cette précision peut être compromise par une piètre caractérisation des milieux dans lesquels le transport de particules a lieu.

Pour des géométries homogènes et de nature contrôlée, telles que des pièces usinées ou un volume d'eau, la caractérisation des milieux est une exigence relativement simple à remplir. Or, pour un volume de composition imprécise et de géométrie complexe telle un corps humain, le défi est beaucoup plus grand. Différentes méthodes listées au chapitre précédent permettent la caractérisation des tissus humains pour le calcul de dose par Monte Carlo à partir d'information SECT ou DECT. Aucune d'entre elles n'a cependant été généralisée au MECT, alors que cette modalité devrait offrir autant sinon plus d'information par rapport aux tissus imagés.

Le principal objectif du travail présenté dans les trois publications scientifiques suivantes est de développer une méthode permettant d'optimiser le lien entre les données obtenues au CT et celles utilisées pour le calcul de dose par simulations Monte Carlo. Ainsi, une méthode générale pouvant être utilisée avec un nombre arbitraire d'énergies CT est proposée. Cette

méthode, nommée subséquemment décomposition en tissus propres (*eigentissue decomposition*, ETD) est à la base de la recherche rapportée dans cette thèse et de la plupart des collaborations faites dans le cadre de ce doctorat.

L'idée derrière la méthode ETD est de définir une base de matériaux optimale pour caractériser la composition des tissus humains. Techniquement, les tissus humains sont composés d'un nombre fini de molécules et de composants tels que les lipides, les protéines, les glucides, l'eau, etc. Cependant, ces composés ne représentent pas une base idéale pour exprimer la composition des tissus humains au MECT, puisqu'une caractérisation précise demanderait de déterminer la fraction de chacune de ces molécules, et que leur nombre dépasse la quantité d'information généralement disponible dans chaque voxel. Une alternative à cette approche est cependant de définir un nouvel ensemble de matériaux de base qui n'auraient pas la contrainte d'être des matériaux réels, mais seulement celle d'offrir la meilleure représentation de la composition élémentaire des tissus humains possible pour d'un nombre de dimensions donné. Ces matériaux de bases auraient ainsi la possibilité d'être totalement virtuels, avec par exemple une composition élémentaire contenant des fractions négatives ou même supérieures à l'unité; pourvu qu'une fois combinés entre eux, les matériaux de bases puissent représenter adéquatement un matériau réel.

La méthode ETD consiste ainsi à définir une nouvelle base de matériaux virtuels, nommés tissus propres (*eigentissues*), représentant une base optimale pour la caractérisation des tissus humains. Les *eigentissues* sont déterminés par une analyse en composante principale (*principal component analysis*, PCA) de la composition élémentaire et de la densité d'un ensemble de tissus humains de référence. Ils portent leurs noms du fait qu'ils correspondent aux vecteurs propres (*eigenvectors*) de la matrice de covariance des densités électroniques partielles des tissus humains de référence. Le PCA est un outil de réduction de dimensionnalité très répandu qui permet d'extraire d'un ensemble de données les composantes de bases ou, mathématiquement parlant, déterminer les directions selon lesquelles les variations sont les plus prononcées. L'expression des données d'origine dans l'espace des composantes principales représente donc une rotation du système de coordonnées initial vers les directions de

plus forte variance. Dans le cas qui nous intéresse, l'analyse PCA permettra d'exploiter les corrélations les plus importantes entre les éléments présents dans les tissus humains et ainsi diminuer considérablement la dimensionnalité du problème que représente la caractérisation des tissus pour le calcul Monte Carlo à partir d'images CT.

Le premier article (**Lalonde A** and Bouchard H (2016). A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT. *Physics in Medicine and Biology*), introduit le formalisme ETD et évalue sa performance vis-à-vis deux méthodes de référence issues de la littérature. Puisqu'il est attendu que la méthode puisse avoir un impact en protonthérapie et en curiethérapie, sa capacité à déterminer les paramètres physiques d'intérêts pour chacune de ces modalités est déterminée. Dans le deuxième article (**Lalonde A**, Bär E, & Bouchard H (2017). A Bayesian approach to derive proton stopping powers from noisy multi-energy CT data. *Medical Physics*), la méthode ETD est adaptée à la présence de bruit dans les données MECT à l'aide d'un opérateur bayésien. À partir d'un estimateur par noyau (*Kernel density estimator*, KDE), un *a priori* sur la fraction d'*eigentissues* attendue dans chaque voxel est construit. Cette fonction permet alors de contraindre la solution ETD à l'intérieur de bornes réalistes, augmentant ainsi la robustesse de la méthode face au bruit. La méthode ETD bayésienne est comparée à la méthode ETD simple, ainsi qu'à un formalisme $\rho_e - Z_{\text{eff}}$ de référence. Finalement, la troisième publication (**Lalonde A**, Remy C, Simard M and Bouchard H (2018). Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation. *Physics in Medicine and Biology*) propose une méthode de partitionnement de la composition élémentaire des matériaux employés lors d'une simulation Monte Carlo. La méthode ETD, comme d'autres dans la littérature, permet en théorie d'assigner une composition élémentaire différente dans chaque voxel d'un scan. Or, la plupart des algorithmes Monte Carlo imposent une limite quant au nombre de matériaux de compositions différentes pouvant être utilisés lors d'une même simulation, et ce, pour des raisons d'efficacité de calcul et de gestion de la mémoire. Afin de réduire la variété de matériaux soumis à l'algorithme Monte Carlo par ces méthodes de caractérisation des tissus, le partitionnement, ou *clustering*, des fractions élémentaires est envisagé. Cette

approche permet une classification non supervisée des matériaux assignés dans la géométrie patient lors du calcul de dose. Différentes métriques de similarité sont comparées, puis testées face à une méthode de classification supervisée de référence.

Résultats et impact

La méthode ETD a ouvert la porte à plusieurs applications en radio-oncologie, menant pour la plupart à des publications secondaires, détaillées au chapitre 9. Tout d’abord, il a été observé que dans des conditions idéales, i.e. des données CT sans bruit ni artéfact, la méthode avait le potentiel de prédire le pouvoir d’arrêt des tissus humains avec une précision similaire à une méthode DECT de référence, mais de surpasser celle-ci pour la prédiction du coefficient d’absorption énergétique (*energy absorption coefficient*, EAC). Il s’agit d’un paramètre directement proportionnel à la dose absorbée en curiethérapie de bas débit. L’impact de la méthode ETD sur le calcul de dose en curiethérapie à partir d’images DECT a plus tard été confirmé dans une étude parallèle [147]. Cet article fait la démonstration que la méthode ETD employée au DECT permet un calcul de la dose absorbée plus précis qu’au SECT, particulièrement en présence de calcifications. L’impact de la méthode ETD pour la protonthérapie dans le contexte du DECT a quant à lui été étudié au sein d’une comparaison théorique de neuf formalismes DECT [13]. Dans cet article, il est observé que la méthode ETD utilisée au DECT permet une prédiction plus juste du SPR dans une géométrie humanoïde que la méthode de référence au SECT. Il est cependant également déterminé que ces gains peuvent disparaître lorsque le niveau de bruit dans les données est trop élevé. Le premier article de cette thèse fait également la première démonstration d’un gain en précision lorsque plus de deux spectres CT sont employés, et ce, autant pour le SPR que pour le EAC. Bien qu’importante, cette observation est faite dans les conditions idéales résumées plus haut. Cela veut dire qu’une contrainte majeure du MECT n’est pas prise en compte, soit celle de la forte sensibilité au bruit. Il ne s’agissait donc que d’une preuve de concept, ouvrant néanmoins la porte à l’utilisation du MECT pour améliorer la caractérisation des tissus.

Le problème de la sensibilité au bruit du MECT est abordé dès le chapitre suivant, où la méthode ETD bayésienne est introduite. À l'aide de données CT bruitées simulées, il est déterminé qu'il pourrait être possible d'utiliser jusqu'à quatre spectres énergétiques pour améliorer la prédiction de la portée des faisceaux de protons. Cependant, même dans le contexte du DECT, il est observé que la méthode est plus robuste face au bruit qu'une approche $\rho_e - Z_{\text{eff}}$ de référence. Cet article a donc été la première démonstration d'un gain potentiel dans la précision du calcul de la portée des protons en utilisant plus de deux spectres énergétiques en présence de bruit. Parallèlement, une étude expérimentale menée au *Massachusetts General Hospital* a évalué la précision de la méthode ETD bayésienne employée au DECT à l'aide d'échantillons biologiques [14]. L'article démontre expérimentalement la supériorité du DECT par rapport au SECT pour prédire la portée des protons dans des échantillons biologiques animaux. Une erreur quadratique moyenne de 0.53% et de 0.38% sur la portée des protons est obtenue dans les tissus mous avec la méthode de Schneider et la méthode ETD bayésienne, respectivement. Pour les échantillons osseux, des erreurs de 1.37% et 1.06% sont observées.

Finalement, la méthode présentée au chapitre 6 apporte la touche finale pour permettre l'implémentation de la méthode ETD au sein d'un algorithme de calcul de dose Monte Carlo. L'approche de classification non supervisée qui y est présentée permet de définir un ensemble de matériaux patient- et traitement-spécifiques pour chaque simulation. Cette approche se distingue ainsi des autres par sa capacité à assigner un nombre restreint de matériaux différents à l'intérieur d'un volume CT, sans pour autant limiter les compositions élémentaires à celles de tissus de référence préétablis, tels que ceux de la base de White et Woodard.

Chapitre 4

A GENERAL METHOD TO DERIVE TISSUE PARAMETERS FOR MONTE CARLO DOSE CALCULATION WITH MULTI-ENERGY CT

Cet article a été publié dans la revue *Physics in Medicine and Biology* [94]. Ces travaux ont également été retenus pour des présentations orales à quatre conférences internationales (congrès annuel de l'AAPM 2016, congrès annuel de l'ASTRO 2016[95], PPRIG 2016, conférence MCMA 2017[96]) en plus d'être inclus dans cinq présentations offertes à titre de conférencier invité (au Centre universitaire de santé McGill, au Massachusetts General Hospital, au National Physical Laboratory, au University College London et à l'University of Pennsylvania).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Arthur Lalonde

- Idée originale du formalisme présenté
- Développement de la méthode
- Écriture des fonctions dans Matlab ®
- Calculs numériques
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Hugo Bouchard

- Direction du projet
- Support scientifique
- Développement de la méthode
- Écriture de fonctions dans Matlab ®
- Rédaction et révision de l'article
- Contribution significative à la mise en valeur de l'impact scientifique

A general method to derive tissue parameters for Monte Carlo dose calculation with multi-energy CT

Arthur Lalonde¹ and Hugo Bouchard^{1,2}

¹ *Département de Physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry,
2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4*

² *Acoustics and Ionising Radiation Team, National Physical Laboratory,
Hampton Road, Teddington TW11 0LW, United Kingdom*

Abstract

To develop a general method for human tissue characterization with dual- and multi-energy CT and evaluate its performance in determining elemental compositions and quantities relevant to radiotherapy Monte Carlo dose calculation. Ideal materials to describe human tissue are obtained applying principal component analysis on elemental weight and density data available in literature. The theory is adapted to elemental composition for solving tissue information from CT data. A novel stoichiometric calibration method is integrated to the technique to make it suitable for a clinical environment. The performance of the method is compared with two techniques known in literature using theoretical CT data. In determining elemental weights with dual-energy CT, the method is shown to be systematically superior to the water-lipid-protein material decomposition and comparable to the parameterization technique. In determining proton stopping powers and energy absorption coefficients with dual-energy CT, the method generally shows better accuracy and unbiased results. The generality of the method is demonstrated simulating multi-energy CT data to show the potential to extract more information with multiple energies. The method proposed in this paper shows good performance to determine elemental compositions from dual-energy CT

data and physical quantities relevant to radiotherapy dose calculation. The method is particularly suitable for Monte Carlo calculations and shows promise in using more than two energies to characterize human tissue with CT.

Keywords: Monte Carlo dose calculation, Tissue characterization, Dual-energy computed tomography, Multi-energy computed tomography, Photon counting computed tomography, Principal component analysis, Proton therapy, Brachytherapy

4.1. INTRODUCTION

Accurate tissue characterization is a task of first importance in radiation oncology. In brachytherapy, dose deposition depends strongly on atomic composition due to the dominant photoelectric absorption at low energies, and ignoring variations in tissue composition can lead to significant dose calculation errors [35, 56, 106]. The need for accurate information on tissue composition is also important for proton or carbon ion therapy, where the estimation of the beam range is critical for optimal planning and patient safety [134, 208]. The accuracy of tissue characterization depends on the ability of the imaging system to discriminate tissues having different atomic compositions and densities. Currently, the gold standard for imaging in radiation therapy is X-ray computed tomography (CT) due to its geometrical reliability, its high spatial resolution and the strong dependence of its data on electron density (ED). Radiotherapy treatment planning is typically performed based on empirical conversion between the CT data, in Hounsfield units (HU), to ED relative to water or to stopping power relative to water (SPR). These conversion functions are usually referred to as HU-ED and HU-SPR relations, respectively, and they are determined with conventional CT scanners, being referred to single energy CT (SECT) throughout the present paper. For optimal tissue characterization with SECT, the calibration method of Schneider *et al* [161] is known to be the most reliable in a clinical environment. The rationale is to model HU values of human tissues for a given energy (implicitly implying a specific scanning protocol), rather than using HU-ED or HU-SPR relations determined directly with a calibration phantom.

The model requires determining coefficients experimentally from known compositions (i.e., the calibration phantom) and to further determine HU-ED and HU-SPR relations for human tissues using tabulated compositions. This additional step allows obtaining lookup tables that are more representative of human tissues for use during treatment planning.

The stoichiometric calibration method of Schneider *et al* [161] was recently adapted to dual-energy computed tomography (DECT) [107, 29, 72]. Several studies pointed out the potential benefits of such an approach for tissue characterization in particle therapy and brachytherapy [16, 206, 101, 29]. To provide additional information on human tissues for radiotherapy dose calculation, DECT was shown to be promising by allowing extracting an additional parameter, in this way resolving the non-bijective relation found in HU-ED and HU-SPR relations. Indeed, a parametric model of the linear attenuation coefficient for two different energies allows defining the effective atomic number (EAN) of each voxel in addition to ED, leading to more accurate information to distinguish tissues with similar ED and therefore, making HU-ED and HU-SPR relations obsolete.

Model-based dose calculation algorithms such as Monte Carlo are best to evaluate the effects of tissue composition and electron density variations on dose distributions and tissue absorption properties. But these algorithms require more information than 3D maps of either ED or both ED and EAN. Dose calculation with model-based algorithms requires knowledge of cross sections distributions within the patient for which an accurate and complete knowledge of the atomic composition is required [37, 135]. In that respect, since the value of EAN for a given material is energy- and definition-dependent [119, 175, 118, 29], one could question its consideration as a physical property leading to accurate and robust tissue characterization. Instead, one could aim at quantifying the atomic composition of human tissues directly from DECT information rather than keeping the information in a single parameter, such as EAN, whose value does not identify a unique atomic composition. Moreover, other applications such as *in-vivo* verification of ion beam range based on the detection of secondary emitted radiation (i.e., prompt gamma emission) rely on accurate knowledge of the mass fraction of specific elements (i.e., C and O) [45, 125, 136].

To convert one (SECT) or two (DECT) information into a complete set of atomic compositions and electronic densities, assumptions must be made to complete the missing information. This step has great importance, since inaccurate conversion could impair the gain of using Monte Carlo simulations. Most tissue characterization methods proposed in literature can be grouped into three categories: 1) segmentation, 2) parameterization and 3) decomposition. In tissue segmentation, a set of possible tissues with known composition is first defined. Then for each voxel, the most probable tissue according to the measured data is selected and its elemental composition is assigned to the voxel. In tissue parameterization, the weight percentage of every possible element (H, C, N, O etc.) is parametrized as a function of a quantity extracted from measurements (HU, EAN or ED) using mathematical fits on a human tissue database with known compositions. The parameterization is then used to retrieve composition from experimental data. In tissue decomposition, the assumption is made that human tissues are constituted with a combination of only few different materials, e.g. water, lipid, protein, etc. From a set of measurements, one can estimate the mass fraction of each component and sum up contributions to find the complete composition.

The most reliable method known to obtain tissue compositions from SECT data is the one proposed by Schneider *et al* in 2000 [162]. The method is based on a piecewise parameterization of the mass fraction of each component in function of HU and uses 24 bins in the scale of HU. Each bin corresponds to a particular elemental composition in order to create a look-up table. Many studies used this approach for its simplicity of implementation and most DECT approaches used it as gold standard in SECT. However, Verhaegen and Devic [193] have shown that the segmentation based on SECT can lead to large dose calculation error in Monte Carlo simulations in the megavoltage energy range for photon and electrons (up to 10% for MV photons and more than 30% for MeV electrons).

DECT is expected to provide significant improvements in the ability to characterization tissue in the context of radiotherapy dose calculation. Several methods were recently published to extract elemental compositions based on DECT. Landry *et al* [103] proposed a segmentation approach where the tissue assigned to any measured ED-EAN couple is the

one with the shortest generalized distance in the 2D space of these variables. One potential drawback of this approach is its insensitivity to elemental composition variations, which could be observed from patient to patient. To solve this problem and allow the compositions to vary continuously with ρ_e and Z_{eff} , Hünemohr *et al* [72] proposed a parameterization of ED and EAN as a function of elemental fractional weights. The approach was shown to be an improvement from the SECT-based method of Schneider *et al* [162]. However, potential disadvantages are the sensitivity of the method to the mathematical definition of EAN used in the parameterization [119, 175] as well as the sensitivity of EAN to noise, partial volume and beam hardening artifacts in clinical images [16, 186, 107]. The intermediate step of representing DECT in terms of ED and EAN to characterize tissue elemental compositions can be avoided with decomposition techniques. In the context of brachytherapy dose calculation, Malusek *et al.* [117] proposed a decomposition of tissues in a water-lipid-protein (WLP) triplet. However, the error on the composition obtained with this method was sensibly higher than the two other approaches, which could be attributed to a non-optimal choice of materials used in the decomposition. Such problem appears suitable to a technique called principal component analysis (PCA). An earlier publication by Weaver and Huddleston [196] used PCA to decompose attenuation coefficients into two parameters, optimizing the parametric representation of DECT data used earlier by Alvarez and Macovski [7]. PCA is an approach that is clearly suitable to the problem of tissue characterization, where less information (i.e., DECT data) is available to describe and characterize an entire system of variables (i.e., elemental weights and density). In the context of DECT, PCA could be applied on human tissue elemental compositions, conversely to measured data [196, 201] (i.e., attenuation coefficients), in this way allowing representing tissues in an optimal base of materials.

The main goal of the present paper is to propose a robust and general method to characterize tissue with dual- and multi-energy CT (MECT) data without the need to represent data in terms of EAN. The approach is based on PCA and represents variables in such a way that most information is contained in fewer statistically independent variables. Each

new variable is a linear combination of the original variables and is called principal component (PC). The technique consists of applying a linear transformation to a data set and expressing them in a new orthogonal basis (i.e., uncorrelated variables) and represent tissue compositions in that new base. While in general, PCA is typically used to extract the main information contained in measurements (i.e., attenuation coefficients), in this paper PCA is rather used on human tissue elemental composition and density data independently from CT data. In this way, the obtained PCs represent virtual materials containing human tissue information in an orthogonal manner. In this paper, the method is applied in the theoretical contexts of DECT and MECT and compared with other DECT methods.

4.2. THEORY

4.2.1. The general idea of material decomposition using principal component analysis

Human tissues are composed of a limited number of elements. Even including trace elements, only 13 different elemental components are reported in the literature [203]. The weight fraction of these elements is also strongly correlated. For instance, it was shown that the elemental weight of carbon and oxygen are anti-correlated in the range of the soft tissues [162]. A strong correlation is also present for calcium and phosphorus in bones. These correlations arise because the majority of the constituents present in tissues are mostly composed of a limited number of molecules or organic compounds like water, fat and proteins, etc. Thus, one could theoretically describe with good precision the composition of one tissue only by its proportion of a few of these materials. However, the proportion of organic constituents is also correlated within tissues, so an even better dimension reduction is possible using virtual materials. In this section, a method to decompose tissues using principal component analysis is presented in order to create an optimal basis of virtual materials to perform quantitative elemental decomposition from computed tomography data.

4.2.2. Base transformation

4.2.2.1. Elemental compositions

Let us define an arbitrary medium (e.g., a tissue or mixture) composed of M elements (e.g., H, C, N, O, etc.), each with a mass fractional weight w_m , with $m \in [1, M]$. The fraction of electrons of each element in the medium is given by

$$\lambda_m = w_m \frac{\left(\frac{Z}{A}\right)_m}{\left(\frac{Z}{A}\right)_{\text{med}}}. \quad (4.1)$$

Here $\left(\frac{Z}{A}\right)_m$ is the number of electrons per atomic weight (in g^{-1}mol) of the m^{th} element composing the medium and $\left(\frac{Z}{A}\right)_{\text{med}}$ is the average number of electrons per atomic weight in the medium, given by

$$\left(\frac{Z}{A}\right)_{\text{med}} = \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{Z}{A}\right)_m. \quad (4.2)$$

The elemental composition of the medium is represented in the elemental base by the series of values $\{w_m\}$. Allow a new base of M materials to represent the medium with the series of values $\{w_i^*\}$, where w_i^* are the mass fractional weight of each new base material in the medium. Each base material is being composed of the M elements with mass fractional weights v_{im} , with $i \in [1, M]$ and $m \in [1, M]$. The mass fractional weights in the elemental base can be written as

$$w_m = \sum_{i=1}^M v_{im} w_i^* \quad (4.3)$$

From equation 4.1 and 4.3, one can show that the fraction of electrons of the m^{th} element in the medium is

$$\lambda_m = \sum_{i=1}^M p_{im} \lambda_i^*, \quad (4.4)$$

where λ_i^* is the fraction of electrons of the i^{th} base material composing the medium and p_{im} is the fraction of electrons of the m^{th} element composing the i^{th} base material, given by

$$p_{im} = v_{im} \frac{\left(\frac{Z}{A}\right)_m}{\left(\frac{Z}{A}\right)_i}. \quad (4.5)$$

The average number of electrons per atomic weight in the i^{th} base material is given by

$$\left(\frac{Z}{A}\right)_i = \sum_{m=1}^M v_{im} \left(\frac{Z}{A}\right)_m. \quad (4.6)$$

4.2.2.2. *Partial electron densities*

Let us define ρ the mass density of the arbitrary medium. To contain all information relevant to dose calculation, i.e., the mass density and the elemental composition, the medium can be represented in both bases (i.e., the elemental base and the material base) by the following set of variables. The electron density of the medium relative to water can be written as

$$\rho_e = \frac{\rho \left(\frac{Z}{A}\right)_{\text{med}}}{\rho_w \left(\frac{Z}{A}\right)_w}. \quad (4.7)$$

The partial electron density of the m^{th} element in the medium equals to

$$x_m = \rho_e \lambda_m, \quad (4.8)$$

with $m \in [1, M]$. Here, all the partial densities in the elemental base sum up to the electron density of the medium:

$$\rho_e = \sum_{m=1}^M x_m. \quad (4.9)$$

Defining the partial electron density of the i^{th} material in the material base as

$$y_i = \rho_e \lambda_i^*, \quad (4.10)$$

with $i \in [1, M]$, the partial electron densities in the elemental base can be written as a linear combination of partial electron densities in the material base as

$$x_m = \sum_{i=1}^M p_{im} y_i, \quad (4.11)$$

where p_{im} is defined in equation 4.5. It follows that the partial densities in the material base also sum up to the electron density of the medium:

$$\rho_e = \sum_{m=1}^M y_m. \quad (4.12)$$

In the context where the medium is described in the material base, equation 5.12 is used to obtain both its elemental composition and electron density, which can be used to obtain the mass density using equation 4.7. It is worth noting that this approach can be generalized using matrix algebra, as shown in appendix 4.A and 4.B.

4.2.3. Application of principal component analysis to the context of CT-base dose calculation

The gold standard to calculate dose distributions in heterogeneous media (i.e., the Monte Carlo method [37]) requires knowledge on the energy-dependent macroscopic cross sections of all particles transported in the geometry, i.e., photons, electrons, positrons, protons, neutrons, etc. Unfortunately, there is no direct link between X-ray attenuation coefficients at kilovoltage (kV) energies and particle cross sections. The only way cross sections can be fully characterized is via elemental compositions and mass density (or equivalently, electron density) because they are material- and energy-dependent functions involving other physical parameters, such as the I -value, the density effect parameter or other key information

depending on material composition. Information contained in partial electron densities is a very good interconnection between what is measured and what is meant to be characterized. This can be understood by the fact that electron density is a dominating scaling factor of both kV X-ray attenuation coefficients and macroscopic cross sections relevant to radiotherapy dose calculations. Hence, the statistical observable we propose to address with PCA is the fractional electronic density content x_m of all elements in reference human tissues.

In the approach presented herein, PCA allows determining the values of elemental fractions of electrons (i.e., p_{im} in equation 4.5) that optimally describe a set of reference values of partial electron densities of elements (i.e., x_m in equation 5.10) with the fraction of only few PCs (i.e., y_i in equation 4.10). However, for PCs to constitute a suitable base of virtual materials, they must fulfill the constraint that the sum of all fractions of electrons λ_i^* is 1. In common use, PCA provides eigenvectors of the covariance matrix of elemental partial electron densities that are orthonormal. To keep the orthogonality property while respecting the sum constraint of all fractions of electrons, a renormalization of the eigenvectors is required. This step is important and is described in appendix 4.A for completeness.

To avoid any loss of generality, the following steps are performed in the context of having K independent CT information per voxel, i.e., K CT numbers at distinct energies (or distinct energy spectra), with $K < M$. Because one cannot solve the composition exactly unless $K = M$, it is possible to use the K most valuable PCs while considering the partial electron densities of the remaining $M - K$ PCs to be constant, the sum of which is defined as the residual PC. In the present paper, this approach is referred to as truncated representation of the medium in the PC base and it is described in detail in appendix 4.B using matrix algebra.

The essence of solving the partial electron densities of PCs can be summarized as follows. For a given energy or spectrum, the attenuation coefficient of an arbitrary medium relative to water can be written as [29]

$$u = \rho_e f^{\text{med}}, \quad (4.13)$$

where f^{med} is the electronic cross section of the arbitrary medium relative to that of water given by

$$f^{\text{med}} = \sum_{m=1}^M \lambda_m f_m^{\text{elem}}, \quad (4.14)$$

with f_m^{elem} the electronic cross section relative to water of the m^{th} element in the arbitrary medium. In practice, the attenuation coefficient relative to water is also known as reduced Hounsfield unit and is obtained from CT measurements using the relation $u = \frac{\text{HU}+1000}{1000}$. Decomposing the arbitrary medium either in its elements or its principal components, one can write

$$u = \sum_{m=1}^M x_m f_m^{\text{elem}}, \quad (4.15)$$

or equivalently

$$u = \sum_{m=1}^M y_m f_m^{\text{pc}}, \quad (4.16)$$

with f_m^{pc} the electronic cross section relative to water of the m^{th} PC.

As the partial electron density of only K PCs can be resolved with the information contained in the CT data (i.e., K independent information per voxel), the remaining set of PCs must be assumed to be invariant in all media. By convention, PCs are sorted such that most of the information is contained in the first K PCs, i.e. they are sorted in decreasing order of variance over the reference dataset. Choosing to solve the partial electron densities of these K PCs in priority while assuming an invariant remainder set of PCs (i.e., $k \in [K+1, M]$) lead to the smallest error. For a matter of simplification, one defines the residual PC as the sum of all remainder PCs and its elemental electron fractions are represented by these electron fractions

$$p_{0m} = \frac{1}{y_0} \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k p_{km}, \quad (4.17)$$

for $m \in [1, M]$, with the partial electron density of the residual PC defined as

$$y_0 = \sum_{m=1}^M \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k p_{km} \quad (4.18)$$

and \bar{y}_k the average partial electron density of the k^{th} PC over the reference dataset. In all media, the partial electron density of the residual PC (i.e., y_0) is assumed invariant. This truncated representation must be used to solve the problem and reduces equation 5.13 to the following, for each energy

$$u \approx y_0 f_0^{\text{pc}} + \sum_{k=1}^K y_k f_k^{\text{pc}}, \quad (4.19)$$

where f_0^{pc} is the electronic cross section relative to water of the residual PC which elemental electron densities are defined in equation 4.17, and is obtained as follows

$$f_0^{\text{pc}} = \sum_{k=K+1}^M p_{0k} f_k^{\text{elem}}. \quad (4.20)$$

The adapted PCA presented herein allows constructing a new base of $K + 1$ independent virtual materials (or PCs). These have undefined electron densities (or mass densities) and only in media their partial electron density is defined. To represent an arbitrary media (e.g, a tissue or mixture), the partial electron densities of the K PCs (i.e., the values y_k for $k \in [1, K]$) are allowed to vary while the partial electron density of the residual PC (i.e., the constant y_0) is invariant over all media. In a given context, the base of material composed of PCs is completely determined by the reference dataset of compositions and mass densities, independently of CT data. The base of material depends on K , as the residual PC is determined by how much information cannot be resolved.

4.2.4. Adaptation of computed tomography calibration to the base of virtual materials: the Z -space approach

The context of K sets of independent CT information per voxel is considered without loss of generality (i.e., u is known for each of the K distinct energies). The system can be solved for $\{y_1, \dots, y_K\}$ and requires $\{f_0^{\text{pc}}, f_1^{\text{pc}}, \dots, f_K^{\text{pc}}\}$ to be known for each energy. For the method to be clinically applicable, it is necessary to construct a method based on CT calibration allowing estimating these electronic cross sections for each energy. Because PCs are virtual materials, they are allowed to have a negative cross section values due to their potential negative values of electron fractions p_{im} and cannot be directly determined using a CT calibration phantom (made with real materials). Therefore to estimate $\{f_0^{\text{pc}}, f_1^{\text{pc}}, \dots, f_K^{\text{pc}}\}$ with such phantom, a novel approach is necessary and is developed as follows.

For each energy, the electronic cross section of elements relative to water in any medium can be written as the following expansion [122, 29]

$$f_i^{\text{elem}} \approx \hat{f}_i^{\text{elem}} \equiv \sum_{l=1}^L b_l Z_i^{l-1}, \quad (4.21)$$

where $\{b_1, \dots, b_L\}$ are given for a specific energy. It is worth noting that discontinuities due to atomic shells (e.g. K-edge) are smoothed out by the photon spectrum, and therefore this model is appropriate for CT spectra [7, 75, 161, 29]. Thus, for an arbitrary medium where the fraction of electrons of each elements $\{\lambda_1, \dots, \lambda_M\}$ are known, using equation 5.6 allows generalizing equation 4.21 as follows

$$f^{\text{med}} \approx \hat{f}^{\text{med}} \equiv \sum_{l=1}^L b_l \overline{Z}^{l-1}, \quad (4.22)$$

where $\{\overline{Z}^0, \overline{Z}^1, \dots, \overline{Z}^{L-1}\}$ is a set of average Z referred to as the Z -space of the medium and is calculated as follows:

$$\overline{Z^l} = \sum_{i=1}^M \lambda_i Z_i^l. \quad (4.23)$$

Note that by definition, the Z -space of any medium is a purely stoichiometric quantity, independent of CT data (or energy). The estimator of equation 4.22 also applies to principal components and therefore one can write

$$f_k^{pc} \approx \hat{f}_k^{pc} \equiv \sum_{l=1}^L b_l \overline{Z^{l-1}}_{pc,k}, \quad (4.24)$$

where the Z -space of each PC is calculated as follows for $k = 0, 1, \dots, K$:

$$\overline{Z^l}_{pc,k} = \sum_{i=1}^M p_{ki} Z_i^l. \quad (4.25)$$

It is worth noting that the model used in equations 4.22 and 4.24 is closely related to the parameterization of attenuation coefficients of mixtures proposed by Midgley [122]. Details about the way of determining the coefficients $\{b_1, \dots, b_L\}$ with a CT calibration using a calibration phantom are given in appendix 4.C.

4.2.5. Solving principal component partial density from computed tomography data

Once the coefficients $\{b_1, \dots, b_L\}$ are known via the CT calibration for each energy, it is possible to solve PC fractions of an unknown media (i.e., a tissue or mixture) which is expected to lie within the statistical behaviour of the reference dataset. Given a series of CT data $\{u^{(1)}, \dots, u^{(K)}\}$ acquired at K distinct energies per voxel, one generalizes equation 5.17 as follows for each voxel and solves the composition of principal components in each voxel by defining the following estimator:

$$\begin{pmatrix} \hat{y}_1 \\ \vdots \\ \hat{y}_k \end{pmatrix} \equiv \begin{pmatrix} \hat{f}_1^{\text{pc},(1)} & \dots & \hat{f}_K^{\text{pc},(1)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{f}_1^{\text{pc},(K)} & \dots & \hat{f}_K^{\text{pc},(K)} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} u^{(1)} - y_0 \hat{f}_0^{\text{pc},(1)} \\ \vdots \\ u^{(K)} - y_0 \hat{f}_0^{\text{pc},(K)} \end{pmatrix}, \quad (4.26)$$

where $\{\hat{f}_0^{\text{pc},(k)}, \hat{f}_1^{\text{pc},(k)}, \dots, \hat{f}_K^{\text{pc},(k)}\}$ is the set of estimators for the k^{th} energy given by equation 4.24, i.e., using $\{b_1^{(k)}, \dots, b_L^{(k)}\}$. The estimator of electron density of the unknown medium is then given by

$$\rho_e \approx \hat{\rho}_e \equiv y_0 + \sum_{k=1}^K \hat{y}_k \quad (4.27)$$

and the estimator of the fraction of electrons from each element is found from equation 5.12, leading to

$$\lambda_m \approx \hat{\lambda}_m \equiv \frac{\sum_{i=1}^M p_{im} y_i}{\sum_{m=1}^M \sum_{i=1}^M p_{im} y_i}. \quad (4.28)$$

From $\hat{\rho}_e$ and the set of elemental electron fractions $\{\hat{\lambda}_m\}$, one can find $\hat{\rho}$ and the set of elemental mass fractions $\{\hat{w}_m\}$ using equations 4.1 and 4.7.

4.3. METHODS

4.3.1. Base of virtual materials representing human tissues

In the present study, a set of 71 human tissues from two publications by Woodard and White [203] and White *et al.* [199] is used. These publications are well-established references in the field of radiation oncology and they are referred to by many ICRU and ICRP reports [74, 198, 189]. Although the Woodard and White database should not be considered as exhaustive, the vast majority of methods correlating CT numbers to tissue properties need to refer to it because it is still the most recent of its kind [161, 72, 162, 16, 103, 71]. Tissues' names, densities and main elemental compositions are listed in table 1 of reference [72].

Because the composition of body tissue is considerably different between soft tissues and bones, tissues are separated into two groups on which PCA is performed independently. For the sake of simplicity and to allow a fair comparison with other methods presented in the literature, lung and thyroid are excluded in soft tissues. Indeed, lung is often not considered in parametric approaches and cannot be decomposed using a volume conservation approximation because of its low density. However, it should be noted that the present approach performs well including lung during the definition of PCs, so readers interested in applying the method to measured CT data should include it in the analysis. Thyroid is excluded as it is the only tissue containing iodine and typical calibration phantoms do not include this element, leaving it out of the calibration domain [206, 29].

Based on the notation of appendix 4.A, a matrix \mathbf{X} is created according to equation 4.34 for soft tissues and bones respectively and two sets of 12 PCs are obtained and shown in tables 4.3.1 and 4.3.2. The method is tested in the context of DECT, where $K = 2$, and in this case PC #3 to 12 are combined into the residual PC to obtain the values elemental electron fractions p_{0m} according to equation 4.17. These fractions are shown in tables 4.3.1 and 4.3.2. The method is also applied in the context of MECT in such case the residual PC is calculated with the correspond value of K , according to equation 4.17, but the residual PC are not shown explicitly, assuming that one example is sufficient ($K = 2$).

Characteristics of each PC for soft tissues and bones are presented in table 4.3.1 and 4.3.2 respectively. These results provide information on the intrinsic dimensionality of the elemental composition of human tissues. For soft tissues, the significant dimension is larger than for bones, which shows insignificant variance for PC #3 and beyond, while PC #3 of soft tissues still has a variance of around 4% of the overall variability. The variance of PCs is an important parameter to consider when truncation is applied. The uncertainty on the estimated ED with equation 4.27 is limited by the residual error on y_0 , i.e., $\text{VAR}(\hat{\rho}_e) \geq \sum_{k=K+1}^M \text{VAR}(y_k)$. Thus, it is expected that truncating PC #3 and beyond will introduce larger ED uncertainties for soft tissues than for bones. In this way, it is expected that soft tissues will show more improvement if the method is extended from DECT to MECT, as

most of the information for bones is contained in PC #1 and 2 while it is not the case for soft tissues.

4.3.1.1. *Simulated CT data*

CT data used in this study is entirely simulated with XCOM photon cross sections database [18]. The data is generated using the spectral information of the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT (DSCT) provided by the manufacturer (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) for the following spectra: 80 kVp, 100 kVp, 140 kVp and 140/Sn kVp. Calculations and analysis is performed using MATLAB (MathWorks, Natick, MA). In a given medium (i.e., calibration phantom material, human tissue, arbitrary medium, etc.), CT numbers are calculated as follows:

$$\text{HU} = 1000 \left(\frac{\sum_{m=1}^M w_m \left(\int_0^{E_{\max}} \mu(Z_m, E) s(E) dE \right)}{\sum_{m=1}^M w_{w,m} \left(\int_0^{E_{\max}} \mu(Z_m, E) s(E) dE \right)} - 1 \right), \quad (4.29)$$

where w_m and $w_{w,m}$ are the mass fractions of the m^{th} element in the medium and water, respectively, and $s(E)$ is the normalized photon fluence spectrum distribution of the source, convoluted with the CT detector response (assumed ideal in this study). Note that water contains only hydrogen and oxygen, so that for all other elements (C, N, etc.), $w_{w,m} = 0$. The functions $\mu(Z_m, E)$ are obtained from the XCOM database [18] which provides photon interaction cross sections for energies between 1 keV and 100 GeV and compounds between $Z = 1$ and $Z = 100$.

Theoretical CT data is generated for phantom material compositions described in table A.3.1. HU values are calculated with equation 4.29 to simulate the CT calibration for a given spectrum. HU values are also calculated for all human tissues to evaluate the method's performance in determining elemental compositions and interaction properties relevant to dose calculation.

Table 4.3.1. Principal components in soft tissues and their elemental electron fractions p_{im} over each elements. The last two columns are the effective atomic number calculated with Mayneord's definition using $m = 3.1$ and the variance of PCs calculated with equation 4.49. The last line of the table describes the residual PC used in DECT.

PC #	Elemental electron fraction p_{im} (%)													Z_{eff}	$\sigma_{y_j}^2$ (%)
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe			
1	-10.3	26.3	56.9	22.6	-0.2	0.0	0.9	3.9	-1.0	0.6	0.3	0.1	8.4	48.95	
2	1.7	-652.1	12.9	727.6	2.1	0.0	1.8	0.9	2.5	2.5	0.2	0.0	13.9	46.36	
3	38.3	55.8	-38.5	50.6	3.2	0.0	-4.7	-3.8	6.2	-3.1	-4.2	0.0	3.6	3.98	
4	-0.9	-0.4	-1.2	-0.6	31.7	0.0	10.6	23.1	21.2	18.7	-1.0	-1.3	15.5	0.42	
5	67.3	-13.1	22.2	-12.5	-32.0	0.0	31.4	-2.7	-1.3	45.0	-6.4	2.2	15.2	0.23	
6	17.4	0.4	1.5	0.3	30.8	0.0	70.0	-1.9	-37.4	-43.1	76.2	-14.1	11.4	0.03	
7	-37.9	6.7	-3.9	5.8	-27.6	0.0	44.0	-108.2	126.2	15.3	52.3	27.3	23.4	0.01	
8	9.2	0.0	1.1	-0.1	1.4	0.0	-74.6	8.8	-13.0	50.9	92.8	23.4	23.0	0.01	
9	1.6	0.0	-5.3	0.1	-66.2	0.0	12.0	88.6	43.1	-48.3	21.3	53.1	23.5	0.00	
10	694.3	-221.5	346.2	-205.3	431.5	0.0	-505.2	-186.0	445.8	-675.5	-39.0	14.8	18.3	0.00	
11	1.1	-0.2	1.1	-0.2	38.2	0.0	15.6	-24.1	-34.7	2.4	-23.3	123.9	26.4	0.00	
12	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	12.0	0.00	
$\mathbf{p_0}(K=2)$	39.4	51.2	-34.8	46.4	0.3	0.0	-0.5	-2.4	0.8	-0.3	-0.2	-0.1	4.8		

Table 4.3.2. Principal components in bones and their elemental electron fractions p_{im} over each elements. The last two columns are the effective atomic number calculated with Mayneord's definition using $m = 3.1$ and the variance of PCs calculated with equation 4.49. The last line of the table describes to the residual PC used in DECT.

PC #	Elemental electron fraction p_{im} (%)													Z_{eff}	$\sigma_{y_j}^2$ (%)
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	Fe			
1	-10.1	26.8	5.6	-0.1	-0.2	0.5	22.5	-0.4	-0.5	-0.2	56.1	-0.1	17.4	81.16	
2	-10.7	-107.3	10.1	143.1	0.7	0.5	21.0	2.0	0.5	0.0	40.3	-0.1	16.6	18.81	
3	30.3	48.6	12.1	43.8	-4.7	0.4	-14.0	-4.6	-1.1	2.3	-13.4	0.3	5.9	0.01	
4	-59.0	-48.2	379.8	-54.9	-42.8	2.3	-136.4	-33.2	13.9	37.4	29.2	12.0	13.3	0.01	
5	61.9	-17.0	12.3	-14.9	18.9	-4.8	10.8	24.0	6.0	2.3	14.0	-13.5	8.4	0.01	
6	-7.6	4.9	2.3	3.4	2.1	11.1	-4.8	47.8	17.5	-15.8	-1.6	40.9	20.8	0.00	
7	1.9	-0.2	0.7	-0.8	-9.7	39.2	17.6	-4.9	27.6	35.6	-6.8	-0.3	16.1	0.00	
8	-77.2	33.1	13.2	24.1	80.4	-116.6	18.9	79.6	79.6	87.0	-35.8	-86.2	9.4	0.00	
9	-4.4	17.6	132.5	-0.2	-48.4	-72.6	327.7	-18.7	-64.6	-78.3	-154.2	63.7	4.8	0.00	
10	-0.7	2.7	8.4	2.1	98.6	11.9	3.7	-67.3	56.0	-41.3	-3.5	29.5	15.8	0.00	
11	-257.7	107.6	162.1	73.9	446.2	737.9	57.6	351.6	-474.8	-325.5	-146.0	-632.9	26.4	0.00	
12	0.0	-0.1	-0.1	-0.1	50.0	-0.1	-0.1	-0.1	-66.6	65.6	-0.1	51.4	22.3	0.00	
$\mathbf{p_0}(K=2)$	27.79	48.62	0.84	43.84	0.14	-0.18	-6.04	0.29	0.28	0.17	-15.82	0.08	5.6		

4.3.2. Validation in the context of DECT

4.3.2.1. Comparisons with other methods

To test the performance of the method in the context of DECT, a comparison with known techniques of tissue parameterization and tissue decomposition is performed. For the parameterization technique, the approach Hünemohr *et al.* [72] is adapted. The method relies on a parameterization of the mass fractions $\{w_m\}$ of every component $m = \{1, \dots, M\}$ using the following linear fit:

$$w_m = a_m \cdot \rho_e + b_m \cdot Z_{\text{eff}} + c_m \cdot \rho_e Z_{\text{eff}} + d_m, \quad (4.30)$$

where $\{a_m\}$, $\{b_m\}$, $\{c_m\}$ and $\{d_m\}$ are sets of fitted parameters using the human tissue composition databases [203, 199] and Z_{eff} is the effective atomic number following Mayneord's definition [119] with a power coefficient equal to 3.1 (i.e., using equation 4.23 with $l = 3.1$).

For comparison with a known tissue decomposition technique, the approach of Malusek *et al.* [117] is implemented. This method relies on a decomposition of soft tissues into water, lipid and protein weight fractions. In the present paper, this method is referred to as WLP. To the authors' best knowledge, no optimal triplet was defined in the literature for bone decomposition, so only PCA and parameterization are compared for the characterization of bones. The predicted HU of each base material (i.e., water, lipid and protein) is calculated using the knowledge of the spectrum with equation 4.29. While the WLP approach is the only one of the three that is not calibration based, the fact that HU are calculated theoretically provides comparison on a fair basis.

The CT calibration technique necessary to characterize the values \hat{f}_k^{pc} defined in equation 4.24 and the one for deriving the coefficients used for solving the ED and EAN in the parameterization method are performed by simulating HU for 13 materials with compositions following the specifications of the Gammex-467 phantom, provided by the manufacturer (Gammex, Inc., Middleton, WI). Material name, ED relative to water and other physical properties of each plug are given in table A.3.1. For calibrating the base of virtual materials,

Table 4.3.3. Electron density relative to water and Z -space of the Gammex 467 phantom inserts.

Plug #	Material name	ρ_e	\bar{Z}	$\bar{Z}^{1/2}$	$\bar{Z}^{1/3}$	$\bar{Z}^{1/4}$
1	Water	1.000	6.600	7.169	7.428	7.566
2	LN300 lung	0.292	6.258	6.922	7.438	7.908
3	LN450 lung	0.477	6.243	6.901	7.410	7.875
4	AP6 adipose tissue	0.930	5.506	5.913	6.151	6.342
5	BR12 breast	0.957	5.701	6.235	6.748	7.438
6	CT solid water	0.988	5.968	6.663	7.453	8.468
7	LV1 liver	1.061	5.966	6.663	7.454	8.469
8	SR2 brain	1.047	5.320	5.774	6.029	6.218
9	CB2-30% CaCO ₃	1.280	7.465	8.936	10.46	11.86
10	CB2-50% CaCO ₃	1.471	8.855	10.55	12.12	13.42
11	SB3 cortical bone	1.696	10.03	11.76	13.25	14.43
12	B200 bone mineral	1.101	7.284	8.616	10.01	11.34
13	IB3 inner bone	1.089	7.278	8.611	10.01	11.33

the coefficients of equation 4.24 are the values of the vector \mathbf{b} obtained with equation 4.66, using $L = 5$. For the parameterization method, the CT calibration proposed in reference [71] is implemented. To minimize the spectral overlap, the 80 kVp and 140/Sn kVp energy couple is used for each method.

4.3.2.2. Evaluation of human tissue interaction properties

To evaluate all methods in the context of radiotherapy dose calculation, the performance of the proposed method to estimate proton stopping powers relative to water (SPR) and photon mass energy absorption coefficients (EAC) is evaluated. An average energy of 21 keV is used to calculate EAC for ¹⁰³Pd seeds, and a monoenergetic beam of 200 MeV/u protons is used to calculate SPR. The SPR of any medium of interest can be estimated by Bethe's formula:

$$\text{SPR} = \rho_e \frac{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_w(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}, \quad (4.31)$$

where ρ_e is the ED of the medium relative to water, $m_e c^2$ is the electron rest mass energy, β is the proton velocity relative to the speed of light in vacuum. I and I_w are the mean

excitation energies (or I -values) of the medium and water, respectively. For any medium, the I -value is approximated with the Bragg's additivity rule:

$$\ln I = \sum_{m=1}^M \lambda_m \ln I_m, \quad (4.32)$$

given a set electron mass fractions $\{\lambda_{\text{med},m}\}$. The EAC is evaluated by [75]

$$\left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho}\right)_{\text{med}} = \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho}\right)_m, \quad (4.33)$$

given a set elemental mass fractions $\{w_m\}$.

4.3.3. Application to multi-energy CT

The method developed in the present paper has the potential to be used with any number of energies K . Although at the present time, dual-energy acquisition is available only on high-end CT scanners, it is conceivable that future developments will allow the information of more than two energies to be acquired simultaneously. For instance, there might be potential in combining the rapid-kV switching technology [84] to dual-source scanners [54] or in using detectors that discriminate energy to their full spectral potential [149, 158, 212, 10]. Meanwhile for motionless objects like phantoms, MEECT acquisitions are already possible as images can be acquired with sequentially with SECT.

To evaluate the performance of the proposed method to MEECT, 1 to 4 distinct photon spectra are used. Each calculation involves 1 to 4 PCs, in addition to the residual PC. For instance, 1 PC involves PC #1 and a residual PC calculated from #2 to 12, 2 PCs involves PC #1, PC #2 and a residual PC calculated from #3 to 12, 3 PCs involves PC #1, PC #2, PC #3 and a residual PC calculated from #4 to 12, and so on. The method used in DECT is applied to MEECT using the formalism described in section 4.2.3, choosing K according to the number of PCs (being equal to the number of energies). In order to demonstrate the generality of the method, tissue elemental compositions and interaction properties of the human tissues in the reference dataset are evaluated as a function of K .

4.4. RESULTS

4.4.1. Application to dual-energy CT

4.4.1.1. Tissue elemental compositions

The root mean square error (RMSE) for the characterization of the 6 most common elements in human tissues compared to theoretical values is calculated for each method and shown in figure 4.4.1. For soft tissues, the PCA and parameterization approaches shows better accuracy than the WLP decomposition. This result is mainly due to the absence of high Z element in the WLP triplet. For bones, parameterization is more accurate than PCA for %C and %O. Nevertheless, PCA shows the lowest error on %Ca (0.1 p.p. vs 0.2 p.p. for parameterization). Calcium has been defined as the key element to characterize with precision in bones to insure good accuracy in dose calculation [191, 207]. For soft tissues, it is the accuracy of %H that is expected to influence the most dose calculation [134, 207]. In that case, PCA and parameterization approach show similar outcomes (0.2 p.p. RMSE for both).

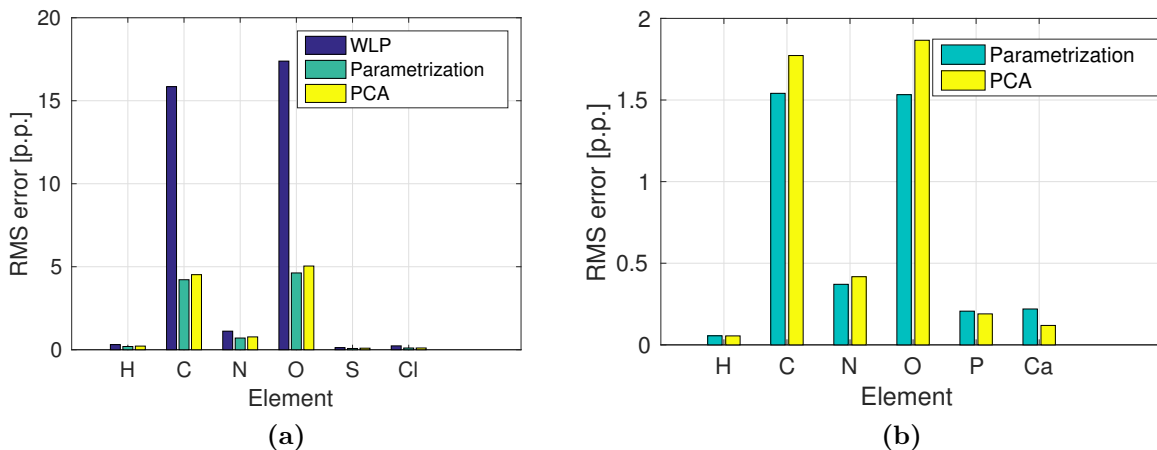


Figure 4.4.1. Root mean square errors of elemental compositions (in p.p.) using the 80kV - 140kVSn energy couple for (a) soft tissues and (b) bones.

4.4.1.2. Interaction properties

Error on the evaluation of EAC for ^{103}Pd seeds and on the SPR for 200 MeV/u protons are shown for each characterization method in table 4.4.1. To estimate the bias of each method in the simulated conditions, the mean error of these two physical quantities is shown in parentheses. The RMSE for each tissue are shown in figure 4.4.2.

Table 4.4.1. Root mean square errors (in %) of SPR for 200 MeV/u protons and of EAC for ^{103}Pd seeds. The value in parentheses is the mean error (in %) in order to show the overall bias of the method.

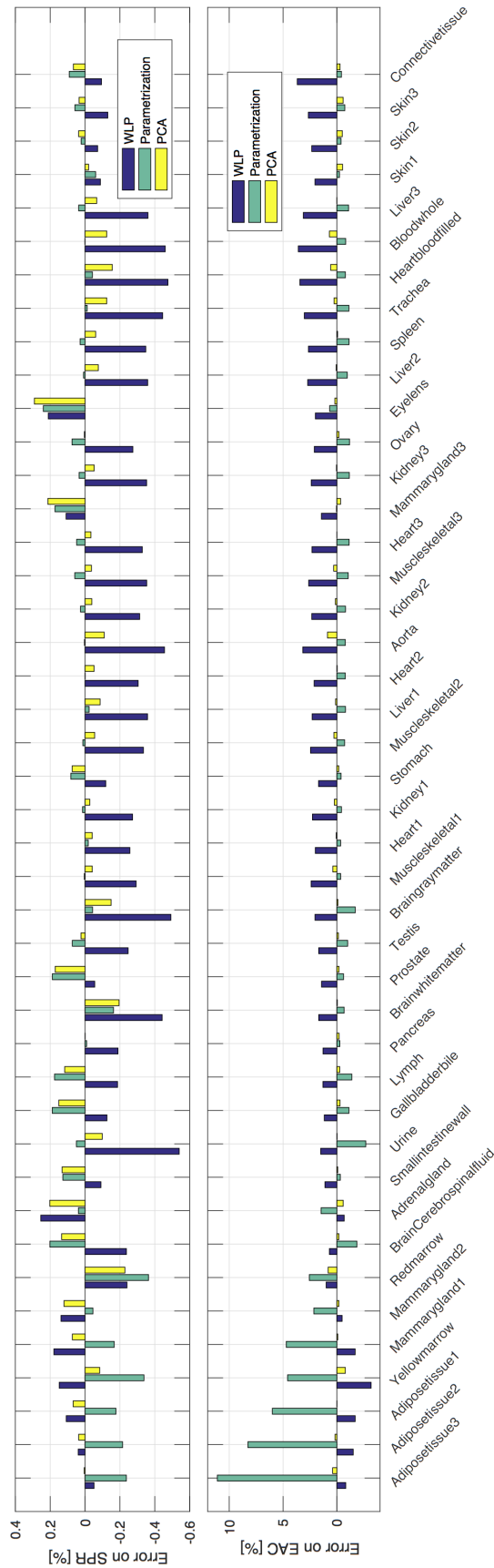
Method	Soft tissues		Bones	
	SPR	EAC	SPR	EAC
WLP	0.29 (-0.20)	2.19 (1.57)	-	-
Parametrization	0.13 (0.00)	2.72 (0.29)	0.07 (-0.02)	1.94 (-0.34)
PCA	0.11 (0.00)	0.35 (0.01)	0.07 (0.00)	0.13 (0.00)

4.4.2. Application to multi-energy CT

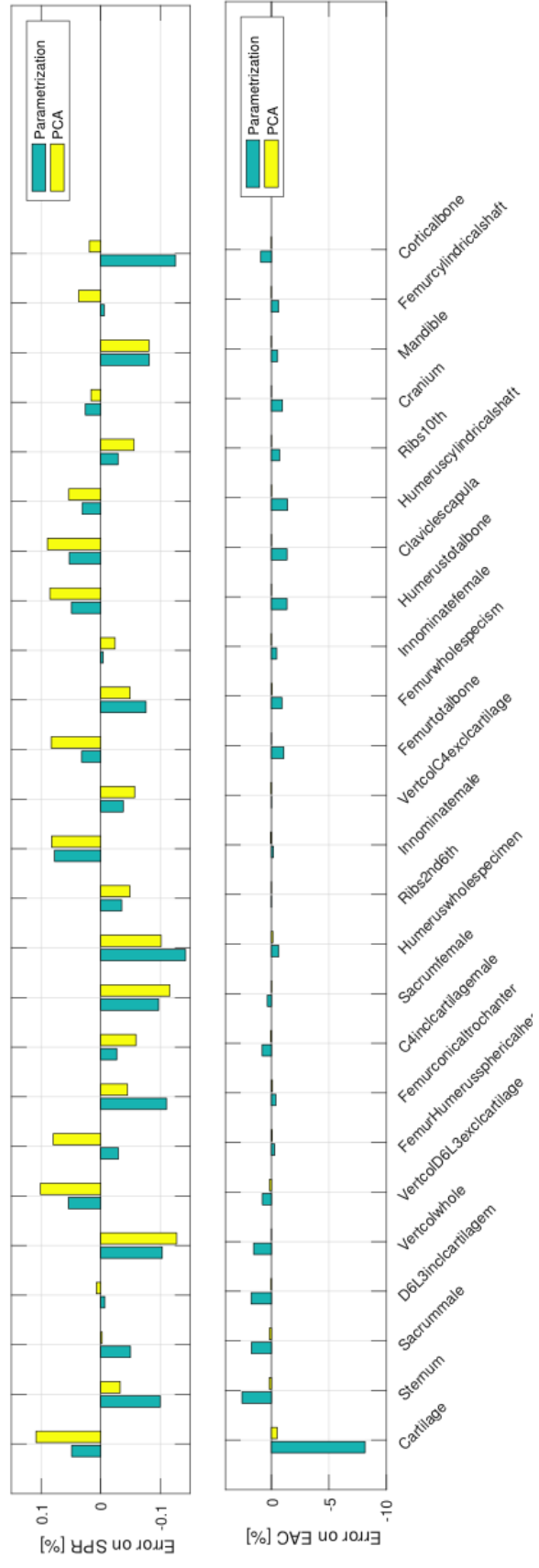
The generality of the method and the potential accuracy gain for tissue characterization using more than two spectra are demonstrated in figure 4.4.3(a). The RMSE on the 6 most common elements in human body using 1 to 4 PCs with the 4 available spectra on the Siemens SOMATOM Definition Flash DSCT is shown in figure 4.4.3(a). Similarly, figure 4.4.3(b) shows the potential gain on the SPR and EAC. With the hypothesis that using more than two energy is possible, i.e., TECT, QECT or even proper spectral CT, results demonstrate the theoretical gain in using more than two information. This shows that the PCA method is perfectly adapted to the problem of tissue characterization without limitations in parametrizing tissue interaction properties with only two parameters (i.e., such as ED and EAN).

4.5. DISCUSSION

In this study, a new tissue characterization method based on PCA of elemental compositions is presented and evaluated theoretically. The method is developed within the constraints of the problem and adapted to CT calibration in order to be applied clinically.



(a)



(b)

Figure 4.4.2. Errors (in %) of SPR for 200 MeV/u protons and of EAC for ^{103}Pd seeds using the 80kV - 140kVSn energy couple in (a) soft tissues, and (b) bones.

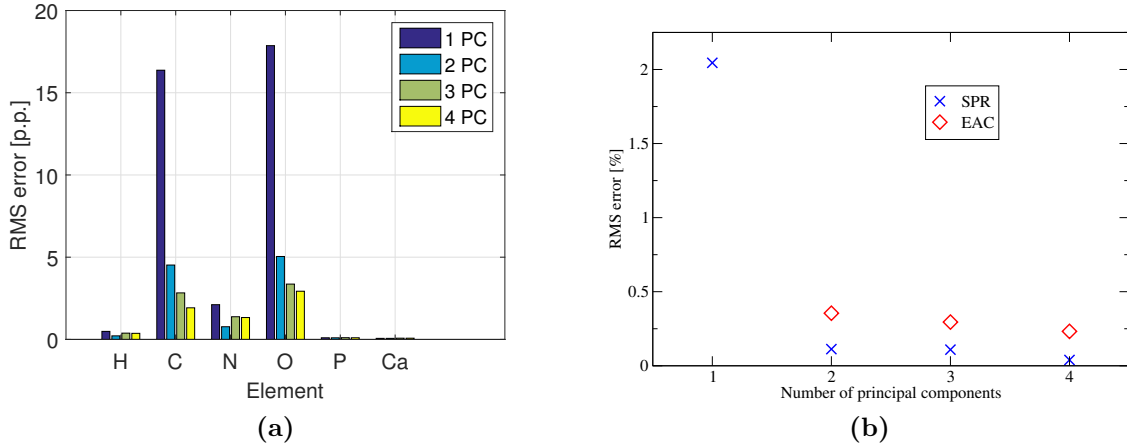


Figure 4.4.3. Root mean square errors of (a) elemental compositions (in p.p.), and (b) SPR and EAC (in %), using the four available energy spectra with 1 to 4 PCs. Results show the analysis of soft tissues only.

Using a theoretical framework simulating DECT data, the performance of the technique is compared to a water-lipid-protein decomposition technique and a method parametrizing the elemental compositions based on ED and EAN measurements.

In characterizing elemental compositions of soft tissues and bones, the proposed method is shown to be promising and comparable to the parameterization approach, as shown in figure 4.4.1, and clearly superior to the decomposition technique. In determining quantities relevant to radiotherapy dose calculation, the PCA approach shows the lowest RMSE on SPR for soft tissues when compared to material decomposition and to parameterization, and an unbiased behaviour, as shown in table 4.4.1. In evaluating the EAC, results of table 4.4.1 suggest the proposed approach to be significantly superior to the other two, with higher precision and a zero bias. Comparison between results in figure 4.4.1 and table 4.4.1 suggest that the error made on individual elemental weights cancels out better when evaluating physical parameters for the proposed approach than for parameterization. This could be explained by the fact that the PC-based approach is meant to resolve elemental weights which closely reproduce measured HUs, while the parameterization method aims at minimizing elemental weight errors from fitted values of ED and EAN, independently of HU measurements.

One important application of the proposed method is the context of dose calculations, which can either require physical parameters (i.e. SPR or EAC) or detailed elemental compositions (i.e., Monte Carlo simulations). In that regard, an advantageous feature of the proposed method in calculating these physical parameters is its negligible bias. Indeed, a model with low RMSE on SPR or EAC but showing a non-zero bias is not a good solution since under- or over-estimation of these parameters can add up in realistic cases, and potentially cause significant dose calculation errors. The mean errors shown in table 4.4.1 (i.e., the values in parentheses) suggest that the proposed approach reduces significantly the bias introduced by using WLP decomposition, and is also less biased than the parameterization method. One possible explanation of this result is the wrong assumption in the WLP method that volume fractions of individual materials are preserved in a mixture, that is, in reality $\rho \neq w_W \rho_W + w_L \rho_L + w_P \rho_P$. Indeed, PCA-derived materials overcome this limitation as the analysis is made on the partial electronic density matrix, which leave PCs to have undefined mass densities. This way, the decomposition method presented in this paper does not require defining the volume fraction conservation rule.

Another major advantage of the proposed approach is its generality, and this is shown in the context of MECT. First, the PCA method does not rely on the accuracy of the EAN which is definition- and energy-dependent. This means that the PCA approach can be used with very different energy couples, for instance in kV-MV imaging where one would expect EAN-based parameterization methods to be limited because EAN is energy-dependent [207]. Moreover, there is strictly no fit involved in the PCA approach, as it relies on a direct interpretation of CT data using *a priori* knowledge of human tissue compositions. While any (ρ_e, Z_{eff}) approach is intrinsically limited to two degrees of freedom, the present study shows that tissue characterization could benefit of more information extracted from additional CT data obtained with a third or a fourth spectrum. This is in agreement with the study of Bornefalk [26] who showed that the statistically significant intrinsic dimensionality of low- Z XCOM data at diagnostic energies is four. This matter seems to be particularly relevant for soft tissues, while using more than two spectra does not show significant gain in skeletal

tissues. Indeed, PCs for bones have a low significance above PC #2, as the variance of each PC is under 0.01% of the overall variability. Figure 4.4.3(a) suggests that it is mostly %C and %O that benefit from added PCs. The spectral overlap of the four spectra used in this study is suspected to impair the gain at higher degrees of freedom, due to information redundancy in the attenuation coefficients. Thus, further investigation is needed to evaluate the potential gain of using PCA-derived virtual materials to decompose MECT data with less spectral overlap. The limit up to which there is a gain obtained with additional PCs using realistic MECT data will need to be evaluated in future work.

The proposed method relies on tissue composition data taken from literature. Simulated CT data is entirely theoretical and neglects noise and bias associated with experimental data. It was pointed out in previous studies that direct material decomposition using matrix inversion leads to important noise magnification in the basis materials' images [87, 117, 7]. However, many methods using iterative techniques instead of direct use of CT data can lead to more accurate material decomposition and noise suppression [132, 48]. Moreover, it is worth noting that MECT should involve more noise per image, which could compromise the accuracy to which PC fractions are resolved, leaving the need to reduce the number of PCs to get a more robust solution. That is, instead of solving the partial electron density of K PCs with K energies, one could propose to solve of N PCs with K energies, with $N < K$. Despite the important of noise, it is independent of the choice of materials represented in this work and therefore beyond the scope of the present paper.

The theoretical environment under which the method is evaluated allows working under ideal conditions, in this way eliminating sources of errors related to experimental issues and limitations in the knowledge of the characteristics of the scanner. This simulated approach is also a rigorous way to test the method on realistic human tissue compositions rather than tissue substitutes commercially available in calibration phantoms, which elemental composition is far from being representative. Since the proposed method is specifically intended to characterize materials behaving like human tissues, using substitutes only could lead to inaccurate results.

4.6. CONCLUSION

This paper presents an original method for tissue characterization using dual- and multi-energy CT. The method is shown to be suitable for radiotherapy dose calculations and especially for Monte Carlo simulations requiring detailed information on material compositions. In context of dual-energy CT, the method yields similar performance in determining tissue compositions compared to the parameterization method based on electron density and the effective atomic number but assures a smaller bias in terms of interaction properties relevant to radiotherapy dose calculation. In the advent of commercially available multi-energy CT scanners, the method's generality could potentially allow for the extraction of more information than electron density and the effective atomic number as in dual-energy CT. More investigation is required to evaluate its performance in the context of noise and patient-to-patient variations.

4.7. ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the financial support by the Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) du Québec and by the National Physical Laboratory (UK). Partial funding by the UK National Measurement Office is also gratefully acknowledged.

APPENDIX

4.A. PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS UNDER NORMALIZATION CONSTRAINTS

In this appendix, we present the detailed steps of PCA to reduce the dimensionality of human tissue compositions using matrix notation. Let us define N tissues composed of M elements (e.g., H, C, N, O, etc.) and represented by the following $N \times M$ partial density matrix

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} \mathbf{x}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{x}_N^T \end{pmatrix}. \quad (4.34)$$

For $n \in [1, N]$, each array $\mathbf{x}_n = \left(\rho_{e,n}\lambda_{n1} \ \dots \ \rho_{e,n}\lambda_{nM} \right)^T$ has dimensions $M \times 1$ and describes the partial electron densities of elements in the n^{th} tissue. Since partial electron densities add up to the total electron density ρ_e , the following constraint must be verified

$$\mathbf{X}\mathbf{J}_{M \times 1} = \rho_e. \quad (4.35)$$

Here the array $\mathbf{J}_{M \times 1}$ is defined with $M \times 1$ elements all being equal to 1, and the array ρ_e is $N \times 1$ and defined such that its elements correspond to the electron density of tissues. Considering an array \mathbf{x} representing partial electron densities in N reference tissues $\{\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N\}$, the covariance matrix of \mathbf{x} is expressed as

$$\mathbf{C}_x = \frac{1}{N-1} \mathbf{X}^T \mathbf{X} - \frac{1}{N(N-1)} \mathbf{X}^T \mathbf{J}_{N \times 1} \mathbf{J}_{N \times 1}^T \mathbf{X}. \quad (4.36)$$

Consider a new base of M materials (or mixtures) in which the N tissues are represented by the random array \mathbf{y} , representing partial electron densities in $\{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_N\}$, with $\mathbf{y}_n = \left(\rho_{e,n} \lambda_{n1}^* \ \dots \ \rho_{e,n} \lambda_{nM}^* \right)^T$. The N tissues are described by the $N \times M$ partial density matrix

$$\mathbf{Y} = \begin{pmatrix} \mathbf{y}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{y}_N^T \end{pmatrix}, \quad (4.37)$$

following the transformation

$$\mathbf{Y} \mathbf{P} = \mathbf{X}. \quad (4.38)$$

The \mathbf{P} the $M \times M$ transformation matrix is given by

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{p}_M^T \end{pmatrix} \quad (4.39)$$

and requires to be solved to obtain the most convenient material base. For $m \in [1, M]$, each array $\mathbf{p}_m = \left(p_{m1} \ \dots \ p_{mM} \right)^T$ has dimensions $M \times 1$ and describes the fractions of electrons constituting the m^{th} material of the new base (being composed of M elements).

The partial density matrix \mathbf{Y} is subject to the same constraint as equation 4.35

$$\mathbf{Y} \mathbf{J}_{M \times 1} = \boldsymbol{\rho}_e, \quad (4.40)$$

which is obtained by defining the constraint

$$\mathbf{P} \mathbf{J}_{M \times 1} = \mathbf{J}_{M \times 1}. \quad (4.41)$$

It is convenient to choose \mathbf{P} such that the new material base is orthogonal, i.e., the base materials are statistically independent. To achieve this, one must obtain a diagonal covariance matrix of the partial density array \mathbf{y} , this way assuring the components to be statistically independent. The solution for \mathbf{P} can be approached as follows. First, one can show from equations 4.36 and 4.38 that

$$\mathbf{C}_x = \mathbf{P}^T \mathbf{C}_y \mathbf{P}. \quad (4.42)$$

This expression is analogous to an eigenvalue problem. Let us define \mathbf{E} the matrix of eigenvectors of \mathbf{C}_x , such that

$$\mathbf{E} = \begin{pmatrix} \mathbf{e}_1 & \dots & \mathbf{e}_M \end{pmatrix}, \quad (4.43)$$

and \mathbf{D} is the diagonal matrix of eigenvalues:

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} d_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & d_M \end{pmatrix}, \quad (4.44)$$

with $d_m \geq 0$. The covariance matrix \mathbf{C}_x can then be represented by the following eigenvalue problem

$$\mathbf{C}_x = \mathbf{E} \mathbf{D} \mathbf{E}^T, \quad (4.45)$$

reminding the property

$$\mathbf{E}^T \mathbf{E} = \mathbf{I}_{M \times M}, \quad (4.46)$$

with $\mathbf{I}_{M \times M}$ the $M \times M$ identity matrix. From this representation, the solution of \mathbf{P} can be constructed as

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} c_1 \mathbf{e}_1^T \\ \vdots \\ c_M \mathbf{e}_M^T \end{pmatrix}, \quad (4.47)$$

with the values c_m assuring equation 4.41 to be verified. That is,

$$c_m = \left(\mathbf{e}_m^T \mathbf{J}_{M \times 1} \right)^{-1} = \frac{1}{\sum_{i=1}^M e_{mi}}. \quad (4.48)$$

Therefore \mathbf{P} verifies equations 4.41 and assures \mathbf{C}_y to be diagonal:

$$\mathbf{C}_y = \begin{pmatrix} \frac{d_1}{c_1^2} & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \frac{d_M}{c_M^2} \end{pmatrix}. \quad (4.49)$$

The solution choice for \mathbf{P} described in equation 4.47 is the principal component matrix allowing describing \mathbf{X} in an orthogonal base using \mathbf{Y} . It is desirable to choose PCs in such a way that the amount of information they contain is sorted in a decreasing order, i.e., first PC is by definition with the most variance, the second PC has the second-most variance, and so on. Therefore, the ordering of $\{\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_M\}$ is defined such that $\frac{d_1}{c_1^2} \geq \dots \geq \frac{d_M}{c_M^2}$ and the variance of each element of the random array \mathbf{y} are in decreasing order, indicating how the composition of PCs vary within the tissue database, i.e., how elements of \mathbf{y} vary within $\{\mathbf{y}_1, \dots, \mathbf{y}_N\}$.

4.B. TRUNCATED REPRESENTATION OF MATERIAL BASE WITH PRINCIPAL COMPONENT ANALYSIS

Let K be the number of independent information contained in the CT data. In the PC base, the matrix \mathbf{Y} can be decomposed as

$$\mathbf{Y} = \mathbf{Y}_{\text{PC}} + \mathbf{Y}_0. \quad (4.50)$$

Here \mathbf{Y}_{PC} is the matrix containing the partial density of the first K principal components, that is

$$\mathbf{Y}_{\text{PC}} = \begin{pmatrix} y_{11} & \dots & y_{1K} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{N1} & \dots & y_{NK} & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix}, \quad (4.51)$$

and \mathbf{Y}_0 is the matrix containing the partial density of the last $M - K$ principal components:

$$\mathbf{Y}_0 = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & y_{1K+1} & \dots & y_{1M} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & y_{NK+1} & \dots & y_{NM} \end{pmatrix}. \quad (4.52)$$

Because of the choice of ordering in $\{\mathbf{p}_1, \dots, \mathbf{p}_M\}$, choosing the first K PCs to represent human tissues is optimal with respect to the available information. The remaining missing information can be approximated by defining the partial densities of principal components $K + 1$ to M to be constant and equal to the average value over the tissue database. Mathematically, this means

$$\mathbf{Y} \approx \mathbf{Y}_{\text{PC}} + \bar{\mathbf{Y}}_0. \quad (4.53)$$

with

$$\bar{\mathbf{Y}}_0 = \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & \bar{y}_{K+1} & \dots & \bar{y}_M \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \bar{y}_{K+1} & \dots & \bar{y}_M \end{pmatrix}. \quad (4.54)$$

Here the values \bar{y}_k are obtained taking the average partial density of the k^{th} principal components over all N tissues. Defining the approximate solution of \mathbf{y} by equation 4.53, the electron density is approximated by

$$\rho_e \approx (\mathbf{Y}_{\text{PC}} + \bar{\mathbf{Y}}_0) \mathbf{J}_{M \times 1}, \quad (4.55)$$

and the uncertainty of each element due to truncation is equal to $\sum_{k=K+1}^M \text{VAR}(y_k)$.

In the approximated solution of \mathbf{y} , the PC fraction is assumed to be constant for $k \in [K+1, N]$. Therefore, the dimension of the system in terms of PCs can be reduced from M to $K+1$ and lead to the same result. This can be achieved by rewriting the following matrix products as

$$\begin{aligned} \mathbf{Y}_{\text{PC}}\mathbf{P} &= \begin{pmatrix} y_{11} & \dots & y_{1K} & 0 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ y_{N1} & \dots & y_{NK} & 0 & \dots & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^{\text{T}} \\ \vdots \\ \mathbf{p}_M^{\text{T}} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} y_{11} & \dots & y_{1K} & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ y_{N1} & \dots & y_{NK} & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^{\text{T}} \\ \vdots \\ \mathbf{p}_K^{\text{T}} \\ \mathbf{p}_0^{\text{T}} \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (4.56)$$

and

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{Y}}_0\mathbf{P} &= \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & \bar{y}_{K+1} & \dots & \bar{y}_M \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & \bar{y}_{K+1} & \dots & \bar{y}_M \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^{\text{T}} \\ \vdots \\ \mathbf{p}_M^{\text{T}} \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} 0 & \dots & 0 & y_0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ 0 & \dots & 0 & y_0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^{\text{T}} \\ \vdots \\ \mathbf{p}_K^{\text{T}} \\ \mathbf{p}_0^{\text{T}} \end{pmatrix}, \end{aligned} \quad (4.57)$$

with \mathbf{p}_0 the residual principal component defined as

$$\mathbf{p}_0 = \begin{pmatrix} \frac{1}{y_0} \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k p_{k1} \\ \vdots \\ \frac{1}{y_0} \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k p_{kM} \end{pmatrix} \quad (4.58)$$

and

$$y_0 = \sum_{m=1}^M \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k \mathcal{D}_{km}. \quad (4.59)$$

This allows expressing the system as

$$\mathbf{X} \approx \widetilde{\mathbf{X}} \equiv \widetilde{\mathbf{Y}} \widetilde{\mathbf{P}}, \quad (4.60)$$

with

$$\widetilde{\mathbf{Y}} = \begin{pmatrix} y_{11} & \cdots & y_{1K} & y_0 \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots \\ y_{N1} & \cdots & y_{NK} & y_0 \end{pmatrix} \quad (4.61)$$

and

$$\widetilde{\mathbf{P}} = \begin{pmatrix} \mathbf{p}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{p}_K^T \\ \mathbf{p}_0^T \end{pmatrix}. \quad (4.62)$$

4.C. CALIBRATION METHOD FOR THE BASE OF VIRTUAL MATERIALS: THE Z -SPACE APPROACH

In this appendix, we introduce a calibration method adapted for virtual materials using the Z -space approach. First, let's define the Z -space of a medium, given by the series of power-specific effective atomic numbers

$$\bar{Z}^l = \sum_{i=1}^M \lambda_i Z_i^l, \quad (4.63)$$

for $l = 1, \dots, L-1$. This expression allows a quasi-perfect equivalence between the knowledge of the electron fractions $\{\lambda_1, \dots, \lambda_M\}$ and the Z -space $\{\bar{Z}, \bar{Z}^2, \bar{Z}^3, \dots\}$. Indeed, choosing $L = M$, equation 4.63 can be written as

$$\begin{pmatrix} \bar{Z}^1 \\ \vdots \\ \bar{Z}^M \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Z_1^1 & \dots & Z_M^1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ Z_1^M & \dots & Z_M^M \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \vdots \\ \lambda_M \end{pmatrix} \quad (4.64)$$

and is equivalent to

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \vdots \\ \lambda_M \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Z_1^1 & \dots & Z_M^1 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ Z_1^M & \dots & Z_M^M \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} \bar{Z}^1 \\ \vdots \\ \bar{Z}^M \end{pmatrix} \quad (4.65)$$

as long as the matrix is invertible, i.e., its condition number is reasonably small. Otherwise, one must choose $L < M$ which yields a reasonable approximation of f^{med} .

The CT calibration can then be applied as follows. For each energy, the coefficients $\{b_1, \dots, b_L\}$ are determined using a calibration phantom where the elemental compositions and electron densities are known. That is, $\mathbf{b} = \begin{pmatrix} b_1 & \dots & b_L \end{pmatrix}^T$ is obtained with this expression:

$$\mathbf{b} = \left(\mathbf{F}_{\text{cal}}^T \mathbf{F}_{\text{cal}} \right)^{-1} \mathbf{F}_{\text{cal}}^T \mathbf{u}_{\text{cal}}, \quad (4.66)$$

with the calibration materials Z -space matrix \mathbf{F}_{cal} defined as

$$\mathbf{F}_{\text{cal}} = \begin{pmatrix} \rho_{e,1} & \rho_{e,1} \bar{Z}_1 & \dots & \rho_{e,1} \bar{Z}_1^{L-1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho_{e,Q} & \rho_{e,Q} \bar{Z}_Q & \dots & \rho_{e,Q} \bar{Z}_Q^{L-1} \end{pmatrix} \quad (4.67)$$

with Q the number of calibration materials which greater or equal to the number of elements composing human tissues, i.e., $Q \geq M$, and \mathbf{u}_{cal} the energy-specific array of reduced HU normalized to the electron density given by

$$\mathbf{u}_{\text{cal}} = \begin{pmatrix} u_1 \\ \vdots \\ u_Q \end{pmatrix}. \quad (4.68)$$

Note that this calibration method is equivalent to the stoichiometric calibration of Bourque *et al* [29] with the exception of using the Z -space instead of Z_{med} . This increases the number of parameters describing tissues and therefore provides a more robust theoretical model to determine f_k^{PC} for each energy.

Chapitre 5

A BAYESIAN APPROACH TO SOLVE PROTON STOPPING POWERS FROM NOISY MULTI-ENERGY CT DATA

Cet article a été publié dans la revue *Medical Physics* [92]. Ces travaux ont également été retenus pour des présentations orales à deux conférences internationales (congrès annuel de l'AAPM 2017, PPRIG 2017) en plus d'être inclus dans cinq présentations à titre de conférencier invité (au Centre universitaire de santé McGill, au Massachusetts General Hospital, au National Physical Laboratory, au University College London et à l'University of Pennsylvania).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Arthur Lalonde

- Idée originale du formalisme
- Développement du formalisme mathématique
- Implémentation de la méthode dans Matlab ®
- Calculs
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Esther Bär

- Discussion du projet
- Analyse de données
- Révision de l'article

3. Hugo Bouchard

- Idée originale du formalisme
- Direction du projet
- Support scientifique
- Discussion du développement théorique
- Écriture de fonctions dans Matlab ®
- Rédaction et révision de l'article
- Contribution significative à la mise en valeur de l'impact scientifique

A Bayesian approach to solve proton stopping powers from noisy multi-energy CT data

Arthur Lalonde¹, Esther Bär^{2,3} and Hugo Bouchard^{1,4}

¹ *Département de Physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry,
2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4*

² *Acoustics and Ionising Radiation Team, National Physical Laboratory,
Hampton Road, Teddington TW11 0LW, United Kingdom*

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

⁴ *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Montréal, QC H2X 0A9, Canada*

Abstract

Purpose: To propose a new formalism allowing the characterization of human tissues from multi-energy computed tomography (MECT) data affected by noise and to evaluate its performance in estimating proton stopping powers (SPR).

Methods: A recently published formalism based on principal components analysis called eigentissues decomposition (ETD) is adapted to the context of noise using a Bayesian estimator. The method, named Bayesian ETD, uses the maximum *a posteriori* fractions of eigentissues in each voxel to determine physical parameters relevant for proton beam dose calculation. Simulated dual-energy computed tomography (DECT) data is used to evaluate the performance of the proposed method to estimate SPR and to compare it to the initially proposed maximum-likelihood ETD and to a state-of-the-art $\rho_e - Z$ formalism. To test

the robustness of each method towards clinical reality, three different levels of noise are implemented, as well as variations in elemental composition and density of reference tissues. The impact of using more than two energy bins to determine SPR is also investigated by simulating MECT data using two to five energy bins. Finally, the impact of using MECT over DECT for range prediction is evaluated using a probabilistic model.

Results: For simulated DECT data of reference tissues, the Bayesian ETD approach systematically gives lower root mean square (RMS) errors with negligible bias. For a medium level of noise, the RMS errors on SPR are found to be 2.78%, 2.76% and 1.53% for $\rho_e - Z$, maximum-likelihood ETD and Bayesian ETD, respectively. When variations are introduced in the elemental composition and density, all methods implemented give similar performances at low noise. However, for a medium noise level, the proposed Bayesian method outperforms the two others with a RMS error of 1.94%, compared to 2.79% and 2.78% for $\rho_e - Z$ and maximum-likelihood ETD respectively. When more than two energy spectra are used, the Bayesian ETD is able to reduce RMS error on SPR using up to five energy bins. In terms of range prediction, Bayesian ETD with four energy bins in realistic conditions reduces proton beam range uncertainties by a factor of up to 1.5 compared to $\rho_e - Z$.

Conclusion: The Bayesian ETD is shown to be more robust against noise than similar methods and a promising approach to extract SPR from noisy DECT data. In the advent of commercially available multi-energy CT or photon-counting CT scanners, the Bayesian ETD is expected to allow extracting more information and improve the precision of proton therapy beyond DECT.

Keywords: Proton therapy, Dual-Energy CT, Multi-Energy CT, photon-counting CT, Proton stopping power

5.1. INTRODUCTION

With the recent commercialization of dual-energy CT (DECT) scanners [54, 139], potential applications in radiotherapy are currently being investigated by several groups with the aim of improving tissue characterization for treatment planning [201, 16, 154, 104, 190, 29, 171, 44]. Amongst the different specialties of radiotherapy, proton therapy is likely to be the most welcoming to developments in dual- or multi-energy CT. Contrarily to photons used in conventional radiotherapy, proton beams have the particular property of depositing large amounts of energy locally at the end of their paths (i.e., the so-called Bragg peak) and virtually none beyond that point. This feature is mainly due to the high mass ratio between protons and electrons limiting the beam energy loss along its path, but also to the relatively small proton scattering power of soft tissues which limits the beam divergence. In order to produce dose distributions highly conformal to targets while sparing organs at risk, proton therapy requires a precise prediction of the location where protons stop inside the patient. To achieve this goal, substantial efforts are made to reduce beam range uncertainties, especially by improving dose calculation methods [134] and tissue characterization at the planning stage [160, 206, 43, 163, 39, 102]. For clinical treatment planning, the stopping power relative to water (SPR) needs to be mapped within the patient in order to evaluate the beam range and the dose deposited along its path. When using model-based dose calculation methods such as Monte Carlo algorithms, complete knowledge of the elemental composition and mass density is required to calculate energy-dependent interaction cross sections.

In current clinical practice, SPR is usually extracted using the stoichiometric method of Schneider *et al.* [161] from single-energy computed tomography (SECT) data. Because physical interactions of therapeutic protons differ from imaging photons, SPR is linked to CT numbers, expressed in Hounsfield units (HU), using an experimental look-up table (LUT). The major limitation of SECT-based estimations of SPR is the degeneracy between CT numbers and SPR values of human tissues. Indeed, two different tissues can share the same CT number while having different SPR or vice-versa, making impossible to use an exact (one-dimensional) LUT. Using animal samples, the SECT estimation of SPR was shown to

introduce beam range errors up to 3 mm [157]. In the clinical workflow, this uncertainty is taken into account by applying safety margins or choosing only specific beam orientations, two methods known to lead to sub-optimal treatments [46].

To overcome the degeneracy issue of SPRs with CT numbers, promising applications with DECT were recently proposed [29, 206, 71, 62, 179, 202]. By using two distinctive energy spectra during a same acquisition, DECT allows separating the measured data in two independent variables, such the electron density (ED) and the effective atomic number (EAN), or basis material weights and density. Several calibration methods were published in the past few years to estimate SPR from measured DECT data, all yielding different levels of accuracy and practicability [13]. It was also recently shown theoretically that multi-energy CT (MECT) could improve SPR estimation by using more than two spectra in a noise-free environment [94].

In a previous publication, we introduced a new formalism for MECT data decomposition based on principal component analysis (PCA) of human tissues chemistry. The method consists in applying PCA on elemental weights and densities data available in literature to create a new set of variables, called principal components, that reduce the dimensionality of human tissue characterization. In the present paper, we call these principal components eigentissues and therefore we refer to our previous method as eigentissue decomposition (ETD). The method consists of using these variables to decompose MECT data in general, not necessarily restricted to two energies.

A general weakness of DECT-based SPR extraction is its sensitivity to CT noise. This fact has been underlined by many authors in recent publications [13, 62, 179, 217]. Indeed, DECT techniques deal with magnified levels of noise inherent to the constraint of limiting imaging dose to the one of a SECT scan, and therefore the increase of dimensionality is at the cost of increased HU noise. The higher sensitivity to noise arises as DECT techniques aim at minimizing HU residuals when extracting physical parameters. This might not be optimal, as the goal is to resolve physical parameters rather than HU values. To extract accurate SPR values from DECT data while limiting the sensitivity to noise, constrains must be applied

on the model so it does not only aim at minimizing HU residuals, but also at giving realistic SPR distributions.

When more than two energies are used to perform material decomposition (e.g. in MECT or photon counting CT), the sensitivity to noise becomes even more important [123, 6, 150]. This is caused by the fact that X-rays interactions are dominated by two interactions in the diagnostic energy range, i.e. the photoelectric effect and Compton scattering, for which the energy dependence in elements found in human body is very similar. Mathematically speaking, if the cross sections dependence of these interactions were separable in terms of atomic number and energy, only two parameters could entirely determine CT imaging data [6]. In such case, any added information over two energies would be useless. However this is not exactly the case and residual information is available, although its detection is very sensitive to noise. Therefore the need for conditioning (or even constraining) the equation system is even more stringent when one aims at characterizing human tissues with more than two energy spectra.

In this paper, we introduce a maximum *a posteriori* estimation model adapted to the eigentissue representation of human tissues. This model is used to create a new method to derive SPR from CT data that is more robust against noise than similar methods in addition to be applicable to any number of energies. Using the *a priori* knowledge on the distribution of the eigentissues and their respective variance within human tissues, an estimator that penalizes solutions using unlikely fractions of eigentissues is constructed. The estimator is also dependent of the noise level, according less importance to HU residuals when a higher noise is observed. For DECT applications, the method is compared with results obtained using a state-of-the-art ED-EAN formalism and using maximum-likelihood ETD, as originally proposed [94]. Furthermore, the potential gain in using more than two energies is investigated by simulating MECT with different number of energy bins with an equivalent overall level of noise.

5.2. MATERIALS AND METHODS

5.2.1. Methods to derive proton SPRs of human tissues

5.2.1.1. SPR calculation

The SPR of any medium of interest can be estimated with Bethe's formula:

$$\text{SPR} = \rho_e \frac{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_w(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}, \quad (5.1)$$

where ρ_e is the ED of the medium relative to water, $m_e c^2$ is the electron rest mass energy, β is the proton velocity relative to the speed of light in vacuum. I and I_w are the mean excitation energies (or I -values) of the medium and water, respectively. For a medium composed of M different elements (i.e., H, C, N, O, etc.), the I -value is approximated with Bragg's additivity rule:

$$\ln I = \sum_{m=1}^M \lambda_m \ln I_m, \quad (5.2)$$

where λ_m is the fraction of electrons of the m^{th} element in the medium. Thus, for a given medium, the two unknowns in equation 6.7 are ρ_e and I or, equivalently, ρ_e and $\boldsymbol{\lambda} = (\lambda_1, \dots, \lambda_m)$.

5.2.1.2. CT data

Similarly to stopping powers, CT numbers are a function of ρ_e and $\boldsymbol{\lambda}$. For an arbitrary medium, the attenuation coefficient of a given energy or spectrum is written as follows:

$$\mu_{\text{med}} = n_{e,\text{med}} \sigma_{e,\text{med}} \quad (5.3)$$

where $n_{e,\text{med}}$ is the electron density of the medium and $\sigma_{e,\text{med}}$ is its photon interaction electronic cross section. Referring to the definition of Hounsfield Units:

$$\text{HU} = 1000 \times \left(\frac{\mu_{\text{med}}}{\mu_{\text{water}}} - 1 \right), \quad (5.4)$$

one can express the measured data as [29]:

$$u = \frac{HU + 1000}{1000} = \frac{n_{e,\text{med}} \sigma_{e,\text{med}}}{n_{e,\text{water}} \sigma_{e,\text{water}}} \equiv \rho_e f^{\text{med}}, \quad (5.5)$$

where u is referred to as reduced Hounsfield unit and f^{med} is the electronic cross section of the arbitrary medium relative to that of water given by [75]

$$f^{\text{med}} = \sum_{m=1}^M \lambda_m \frac{\sigma_e(Z_m)}{\sigma_{e,\text{water}}} \equiv \sum_{m=1}^M \lambda_m f_m^{\text{elem}}. \quad (5.6)$$

5.2.1.3. Parametric representation of human tissues

Most DECT methods aim at extracting electron density relative to water ρ_e , and effective atomic number Z_{med} . In this study, we use the definition of EAN of Bourque *et al.* [29] which is defined as the inverse of an empirical estimator of the electronic cross-section as a function of Z evaluated at the electronic cross section of the medium $\sigma_{e,\text{med}}$. That is,

$$Z_{\text{med}} \equiv \hat{\sigma}_{e,Z}^{-1}(\sigma_{e,\text{med}}). \quad (5.7)$$

For a post-calibration measurement, the estimator of Z_{med} is given by:

$$\hat{Z}_{\text{med}} = \sum_{j=1}^J c_j \Gamma^{j-1} \quad (5.8)$$

where Γ is a quantity independent of electron density, being either the dual-energy index or dual-energy ratio, and c_j are calibration coefficients. In this study, we use $J = 3$ to insure optimal robustness against noise [13]. Based on this technique, the estimator of the ED is:

$$\hat{\rho}_e = \frac{u}{\sum_{l=1}^L b_l Z_{\text{med}}^{l-1}}, \quad (5.9)$$

where b_l are calibration coefficients.

While $\hat{\rho}_e$ can be used directly in equation 6.7 for SPR calculation, \hat{Z}_{med} is usually fitted to $\ln(I)$ [206, 29] to fulfill the two material-dependent parameters of equation 6.7. In this

study, we use the piecewise polynomial fit of Z_{med} and $\ln(I)$ proposed by Bourque *et al.*, being an adaptation of the original idea of Yang *et al.*.

5.2.1.4. *Eigentissues decomposition*

The intermediate step of extracting \hat{Z}_{med} prior to estimating $\ln(I)$ is required in the context of CT data having limited dimensions to fully reconstruct the elemental composition. As shown in previous work [94], correlations between elemental weights make possible to reduce the dimensionality of the problem and extract the elemental partial electron densities ($x_m = \rho_e \lambda_m$) with good accuracy. With this approach, one can aim at extracting directly $\boldsymbol{\lambda}$ and provide an exact SPR calculation, within the limits of exactness of equations 6.7 and 5.2, without the need for extracting \hat{Z}_{med} . Another advantage of extracting $\boldsymbol{\lambda}$ directly is the possibility to estimate any other physical parameter potentially relevant for proton therapy treatment planning, such as the scattering power, the radiation length or the nuclear interaction cross sections of the medium. While such parameters are not yet taken into account by most commercial dose calculation algorithms, the knowledge of $\boldsymbol{\lambda}$ is still essential for Monte Carlo radiation transport simulations. The ETD formalism we proposed previously consists in decomposing CT data with eigentissues that are the principal component vectors of the partial electron densities of soft tissues and bones. The partial electron densities are variables that contain all information relevant to dose calculation in one vector $\mathbf{x}=(x_1, \dots, x_M)$ such that:

$$\mathbf{x} = \rho_e \boldsymbol{\lambda}, \quad (5.10)$$

and all the partial densities sum up to the electron density of the medium:

$$\rho_e = \sum_{m=1}^M x_m. \quad (5.11)$$

Here M is the number of elements present in human tissues, and is equal to 13 according to literature [199, 203]. In the eigentissue basis, \mathbf{x} is expressed as a linear combination of the eigentissue electron density fractions \mathbf{p}_k :

$$\mathbf{x} = \sum_{k=1}^M y_k \mathbf{p}_k, \quad (5.12)$$

where y_k is the partial electron density of the k^{th} eigentissue composing the medium. In the context of CT data decomposition, the reduced HU are given by:

$$u = \sum_{k=1}^M y_k f_k^{\text{eigen}}. \quad (5.13)$$

To derive the eigentissues of a given set of partial electron densities from tabulated tissues, one has to solve the eigenvectors of the centred covariance matrix of the partial electron densities and normalize them so their sum is equal to unity. The detailed steps for this procedure are summarized in Appendix A of reference [94] and the eigentissues of soft tissues and bones derived from the recommended values of White and Woodard [203, 199] are given in tables 1 and 2 of this same reference. In a scheme where the dimensionality of human tissue compositions must be reduced, the eigentissues are sorted in such a way that the variance of y_k within tissues is strictly decreasing with increasing k . The partial densities of eigentissue allowed to vary are then taken in that order (e.g., for 2 energies, eigentissue 1 and 2), so that the maximum amount of information is considered and the eigentissues left out are averaged to compose one residual eigentissue with fixed partial density. Using this representation, one can describe most information relevant to dose calculation using only a few parameters, since the variance decreases rapidly with increasing k and this is particularly useful in the context where only $K < M$ CT independent values are available per voxel.

Dimension reduction is mathematically achieved as followed. The partial densities y_k for $k \in [1, K]$ are considered variable and the values of y_k for $k \in [K + 1, M]$ are fixed to their average value and summed in one quantity

$$y_0 = \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k \quad (5.14)$$

with \bar{y}_k the partial density of the k^{th} eigentissue averaged over the human tissue database, as described in equation 18 of reference [94]. The eigentissue composition of the human tissue is then approximated with:

$$\mathbf{x} \approx y_0 \mathbf{p}_0 + \sum_{k=1}^K y_k \mathbf{p}_k \quad (5.15)$$

where \mathbf{p}_0 is the electronic elemental fraction of the residual eigentissue and given by:

$$\mathbf{p}_0 = \frac{1}{y_0} \sum_{k=K+1}^M \bar{y}_k \mathbf{p}_k. \quad (5.16)$$

Equivalently, if only K independent information is available (i.e., K different values of u in each voxel), the CT data is decomposed using only the K most significant eigentissue partial densities

$$u \approx y_0 f_0^{\text{eigen}} + \sum_{k=1}^K y_k f_k^{\text{eigen}} \quad (5.17)$$

this way optimizing information extraction from the measured data. For a set of CT data $\mathbf{u} = (u^{(1)}, \dots, u^{(K)})^T$ acquired at K distinct energies per voxel, equation 5.17 is generalized as follows to extract the composition of each voxel solving the following estimator:

$$\begin{pmatrix} \hat{y}_1 \\ \vdots \\ \hat{y}_K \end{pmatrix} \equiv \begin{pmatrix} \hat{f}_1^{\text{eigen},(1)} & \dots & \hat{f}_K^{\text{eigen},(1)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \hat{f}_1^{\text{eigen},(K)} & \dots & \hat{f}_K^{\text{eigen},(K)} \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} u^{(1)} - y_0 \hat{f}_0^{\text{eigen},(1)} \\ \vdots \\ u^{(K)} - y_0 \hat{f}_0^{\text{eigen},(K)} \end{pmatrix}, \quad (5.18)$$

where \hat{f}_k^{eigen} is the estimation of f_k^{eigen} using the stoichiometric calibration defined in [94].

Using a matrix representation, it follows that:

$$\hat{\mathbf{y}}^T = \mathbf{F}^{-1}(\mathbf{u} - \mathbf{u}_0). \quad (5.19)$$

Equation 5.19 gives a nearly exact solution when \mathbf{u} is not affected by noise or imaging artefacts. But for $K > 2$ in the context of low kVp CT imaging, the condition number of \mathbf{F} increases rapidly, making the system highly sensitive to aberrant values of \mathbf{u} [123, 6]. To overcome this limitation, we propose to use Bayesian statistics to find a maximum *a posteriori* estimation of $\hat{\mathbf{y}} = (\hat{y}_1 \dots \hat{y}_k)$ instead of resolving equation 5.19 directly.

5.2.2. Maximum a posteriori estimation of tissues properties derived from noisy CT data

According to Bayes' theorem, the probability that the composition in one voxel is $\tilde{\mathbf{y}}$ given a measurement \mathbf{u} is equal to

$$P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u}) = \frac{P(\mathbf{u}|\tilde{\mathbf{y}})P(\tilde{\mathbf{y}})}{P(\mathbf{u})}. \quad (5.20)$$

where $P(A)$ denotes the probability of A to occur and $P(A|B)$ is the conditional probability of A to occur, given that B occurred. Because $P(\mathbf{u})$ is independent of $\tilde{\mathbf{y}}$, the MAP estimation of \mathbf{y} can be defined as follows:

$$\hat{\mathbf{y}}_{\text{MAP}} \equiv \arg \max_{\tilde{\mathbf{y}}} \left\{ P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u}) \right\} = \arg \max_{\tilde{\mathbf{y}}} \left\{ P(\mathbf{u}|\tilde{\mathbf{y}})P(\tilde{\mathbf{y}}) \right\}. \quad (5.21)$$

To define the conditional probability of measuring \mathbf{u} within a voxel made of $\tilde{\mathbf{y}}$, we use the following multivariate gaussian function:

$$P(\mathbf{u}|\tilde{\mathbf{y}}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^k |\boldsymbol{\Sigma}_u|}} \exp \left(-\frac{1}{2} \left(\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}) - \mathbf{u} \right)^T \boldsymbol{\Sigma}_u^{-1} \left(\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}}) - \mathbf{u} \right) \right) \quad (5.22)$$

where $\tilde{\mathbf{u}}(\tilde{\mathbf{y}})$ is the reduced HU associated to the composition $\tilde{\mathbf{y}}$ using equation 5.17 and $\boldsymbol{\Sigma}_u$ is the covariance matrix of \mathbf{u} defined as:

$$\boldsymbol{\Sigma}_u = \begin{pmatrix} \sigma_{u,1}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \sigma_{u,K}^2 \end{pmatrix} \quad (5.23)$$

with $\sigma_{u,k}$ the standard deviation of u_k obtained during the calibration of the k^{th} energy. Obviously, the matrix is diagonal because the measurements u are assumed statistically independent with respect to energy.

For the prior on \mathbf{y} , we propose to use a kernel density estimation (KDE):

$$P(\tilde{\mathbf{y}}) \approx \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathcal{K}(\mathbf{y}^{(i)}; \tilde{\mathbf{y}}), \quad (5.24)$$

where the $\mathbf{y}^{(i)}$, $i \in [1, N]$ are the N references tissues on which the PCA was performed prior to define the set of eigentissues. To account for the possible variations in elemental composition and density, a multivariate gaussian kernel is used:

$$\mathcal{K}(\mathbf{y}^{(i)}; \tilde{\mathbf{y}}) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^k |\mathbf{H}|}} \exp\left(-\frac{1}{2}(\tilde{\mathbf{y}} - \mathbf{y}^{(i)})^T \mathbf{H}^{-1}(\tilde{\mathbf{y}} - \mathbf{y}^{(i)})\right) \quad (5.25)$$

where \mathbf{H} is the bandwidth of the Kernel. Because the y_m are by definition uncorrelated within reference tissues, \mathbf{H} is diagonal and here defined as:

$$\mathbf{H} \equiv \alpha \cdot \boldsymbol{\Sigma}_y = \alpha \cdot \begin{pmatrix} \sigma_{y_1}^2 & \dots & 0 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \dots & \sigma_{y_K}^2 \end{pmatrix}, \quad (5.26)$$

where the elements σ_{y_k} are the standard deviations of the fractions of eigentissues y_k in each dimension k and α is a regularization parameter weighting the importance accorded to the prior $P(\tilde{\mathbf{y}})$ in the log probability of $P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u})$ [169, 82].

Finally, since the composition of body tissue is considerably different between soft tissues and bones, we decide to perform PCA independently on both groups, yielding two different sets of eigentissues. To choose which base is best suited to solve a given set of measurements \mathbf{u} , the one giving the highest *a posteriori* probability is selected:

$$\hat{\mathbf{y}}_{\text{MAP}} = \arg \max_{\tilde{\mathbf{y}}} \left\{ P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u})_{\text{ST}}, P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u})_{\text{B}} \right\}, \quad (5.27)$$

where $P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u})_{\text{ST}}$ and $P(\tilde{\mathbf{y}}|\mathbf{u})_{\text{B}}$ are the conditional probability calculated using soft tissues and bones eigentissues respectively.

5.2.3. CT images simulation

5.2.3.1. Simulated photon attenuation data

In this study, CT numbers are entirely simulated in order to work under controlled conditions while defining the amount of noise and systematic error. This way, errors related to experimental limitations in the knowledge of the characteristics of the scanner or the phantom being scanned are eliminated. The CT numbers are calculated using equation A.1 where the attenuation coefficients are averaged over the spectrum of interest:

$$\mu_{\text{med}} = \sum_{m=1}^M w_m \int_{E_{\text{min}}}^{E_{\text{max}}} \mu(Z_m, E) s(E) dE, \quad (5.28)$$

where $\mu(Z_m, E)$ are the attenuation coefficients taken from the XCOM database [18], w_m is the elemental mass fraction of the m^{th} component in the medium and $s(E)$ is the normalized photon fluence spectrum distribution of the source. Note that usually $s(E)$ includes the CT detector response, that is assumed to be uniform over all energies in this study.

The spectral information used in this paper is based on the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT and was provided by the manufacturer (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany). For DECT application, the 80 kVp and 140/Sn kVp spectra are used, while the 140 kVp spectrum is divided in two to five energy bins of equal fluence to simulate MECT data. This approach is similar to the one proposed by Leng *et al.* [111] and the spectra used to simulate MECT are shown in figure 8.2.2.

Three approaches to derive SPR values in the context of DECT are compared: 1) the method of Bourque *et al.*, referred to as “ $\rho_e - Z$ ”, 2) the ETD using direct inversion of matrix \mathbf{F} in equation 5.19 as originally proposed in publication [94], referred to as “ETD” and 3) the ETD using a MAP estimation of $\hat{\mathbf{y}}$, referred to as “Bayesian ETD”. For MECT simulation,

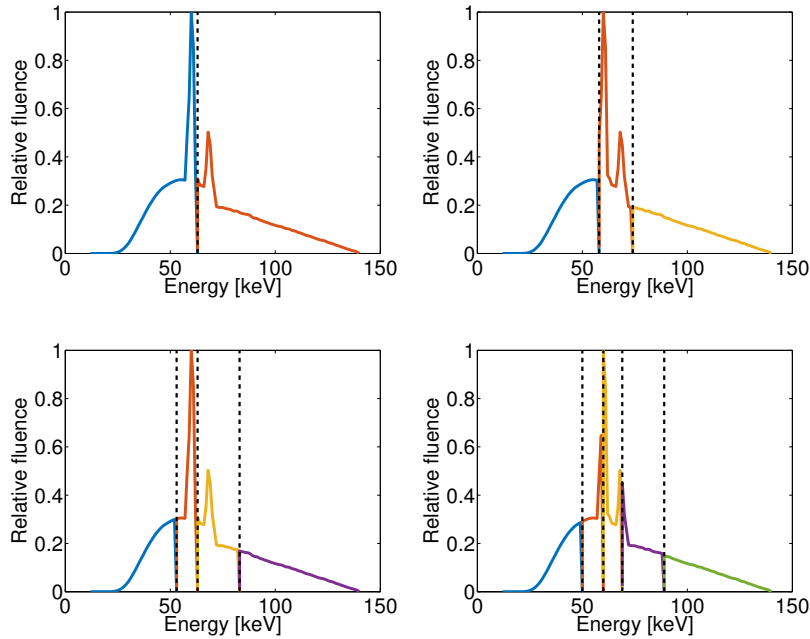


Figure 5.2.1. Relative fluence of the spectra used to simulate multi-energy CT with two to five energy bins

only the last one is implemented. For the Bayesian ETD, the regularization parameter α is arbitrarily fixed to 0.4. It is worth noting that the ETD method proposed originally doesn't use any prior and therefore defines $P(\tilde{\mathbf{y}})$ as constant in Bayes' theorem, which leads to the maximum likelihood solution.

All methods compared in this study being calibration-based, a calibration procedure is done for every energy spectrum considered by simulating HU of 13 materials with composition following the specifications of the Gammex-467 phantom, provided by the manufacturer (Gammex, Inc., Middleton, WI). Material name, ED relative to water and other physical properties of each plug are given in table 3 of reference [94].

Patient CT data is simulated by theoretically calculating CT numbers for a set of 71 different tissues using composition and density information from two publications by Woodard and White [203] and White *et al* [199]. Conversely to our earlier publication, lung is included in the analysis performed herein, which implies that the eigentissues used are not exactly the same as in the original publication [94]. However, thyroid is still not considered when creating the eigentissues, although it is part of the tissues used to simulate patient data.

We recommend to leave thyroid out of the principal components analysis because it introduces iodine in the eigentissues, an element out of the calibration domain using a standard phantom.

5.2.3.2. Human tissue variation and random noise effects

In order to test the robustness of the method against noise and variations in tissue composition, CT numbers are simulated in different conditions.

a. Noise on HU To simulate noisy CT data, Gaussian distributions of HU values are considered and sampled 2000 times for each tissue. The mean of the distribution is set to the theoretical HU value of the medium calculated using equation 8.2, while the standard deviation is set depending on the noise level simulated and the number of energy used. To insure a fair comparison of results obtained with increasing number of energy bins, the noise added on each dataset is magnified to keep the overall level of noise constant (or equivalently, the same total number of photons). To allow a clear comparison of results in different contexts, noisy datasets are always referred to by their SECT-equivalent noise level. That is, when K energies are considered, the standard deviation per energy is given by

$$\sigma_{\text{HU},K} = \sqrt{K} \sigma_{\text{HU,SECT}}. \quad (5.29)$$

This relation is derived using Poisson's distribution for shot noise assuming an equal number of photons used to generate either the SECT image or the MECT images. In this study, three SECT-equivalent noise levels are implemented: low ($\sigma_{\text{HU,SECT}} = 6$ HU), medium ($\sigma_{\text{HU,SECT}} = 12$ HU) and high ($\sigma_{\text{HU,SECT}} = 18$ HU).

b. Chemical composition variation To consider the possible variations in tissue elemental composition, the scheme proposed by Yang *et al.* [208] is implemented. A population of 2000 sets of each reference tissues is created introducing variations on key elements and density. For every soft tissue, hydrogen has its mass percentage generated according to a Gaussian distribution $\mathcal{N}(\mu \pm \delta, \sigma)$, where μ is set to the normal mass percentage of the element in the reference tissue, σ is the statistical uncertainty set to 0.5 pp and δ is the systematic

uncertainty equal to 0.2 pp. Similarly, the mass percentage of calcium is modulated for bones following the same Gaussian distribution using $\sigma = 1.0$ pp and $\delta = 1.0$ pp. In both cases, the other elemental weights are adjusted to retrieve a sum equal to one. Finally, the density of every tissue in the random population is sampled using to a Gaussian distribution $\mathcal{N}(\mu_\rho * (1 \pm \delta), \mu \cdot \sigma)$ with μ equal to the density of the reference tissue, $\sigma = 1.7\%$ and $\delta = 2.1\%$. Density and chemical variations are applied simultaneously and without considering statistical correlation.

5.2.3.3. Range uncertainties

The accuracy of the methods in SPR extraction is evaluated by calculating range uncertainties using the technique proposed by Bär *et al.* [13], which combines Monte Carlo statistical sampling and WEPL-based range prediction. For each method compared in this study, a set of SPR absolute errors obtained with the simulated CT data is used to create a cumulative density function (CDF) of water-equivalent-path-length (WEPL) errors. For a given beam energy, a pristine Bragg peak in water is constructed using the PSTAR database [19] and is then altered at each depth increment of 1mm by sampling repeatedly the CDF of WEPL errors for each method. The final range obtained is compared to the reference range in water to evaluate the range error of that run. This procedure is repeated 5000 times for each method, this way creating a statistical distribution of beam range errors in function of the beam range. Range estimations are based on results using a medium level of noise and consider variations in tissue composition and density.

5.2.3.4. Analysis of results

In this study, all CT data simulation and results analysis are performed using MATLAB (MathWorks, Natick, MA). SPR are calculated using equation 6.7 for a proton energy of 200 MeV. For the Bayesian ETD, the MAP estimation is achieved using the function *fminsearch* on the negative of the log-probability of equation 5.27. To overcome the strong sensitivity of this function to the initial guess used, a first approximation of $\hat{\mathbf{y}}_{\text{MAP}}$ is done by creating a mesh grid of the possible values of $\hat{\mathbf{y}}$ using a step of 0,025 in each dimension. The domain

of the grid was limited between $\min(y_i) - 2\sigma_{y_i}$ to $\max(y_i) + 2\sigma_{y_i}$ in each dimension. Results for beam range predictions are reported in terms of estimated 95% confidence intervals from the statistical distributions of beam range errors.

5.3. RESULTS

5.3.1. Application to noisy DECT data

Figure 5.3.1 shows distributions of relative errors on SPR using DECT data in two different contexts and with three different levels of noise. For reference tissues with no variations, the Bayesian ETD shows notably sharper distribution of SPR errors, suggesting a better robustness toward noise than the two other techniques. For tissues with variations in density and composition, all methods show similar distributions of SPR errors for a low level of noise, although the Bayesian ETD still gives the sharpest distribution for medium and high noise levels. Looking at the root mean square (RMS) and mean error values of these distributions shown in tables 5.3.1 and 5.3.2, one can see that the Bayesian ETD systematically gives the lowest value for both quantities.

Table 5.3.1. RMS and mean errors on SPR (in %) for reference tissues

Noise [HU]	$\rho_e - Z$		ETD		Bayesian ETD	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
6	1.55	0.09	1.41	-0.04	1.00	0.00
12	2.78	0.10	2.76	-0.11	1.53	-0.04
18	4.32	0.13	3.95	-0.25	1.95	-0.10

Table 5.3.2. RMS and mean errors on SPR (in %) for reference tissues with variations in elemental composition and density

Noise [HU]	$\rho_e - Z$		ETD		Bayesian ETD	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
6	1.56	0.10	1.51	-0.10	1.46	0.01
12	2.79	0.10	2.78	-0.19	1.94	-0.02
18	4.32	0.13	4.03	-0.31	2.30	-0.08

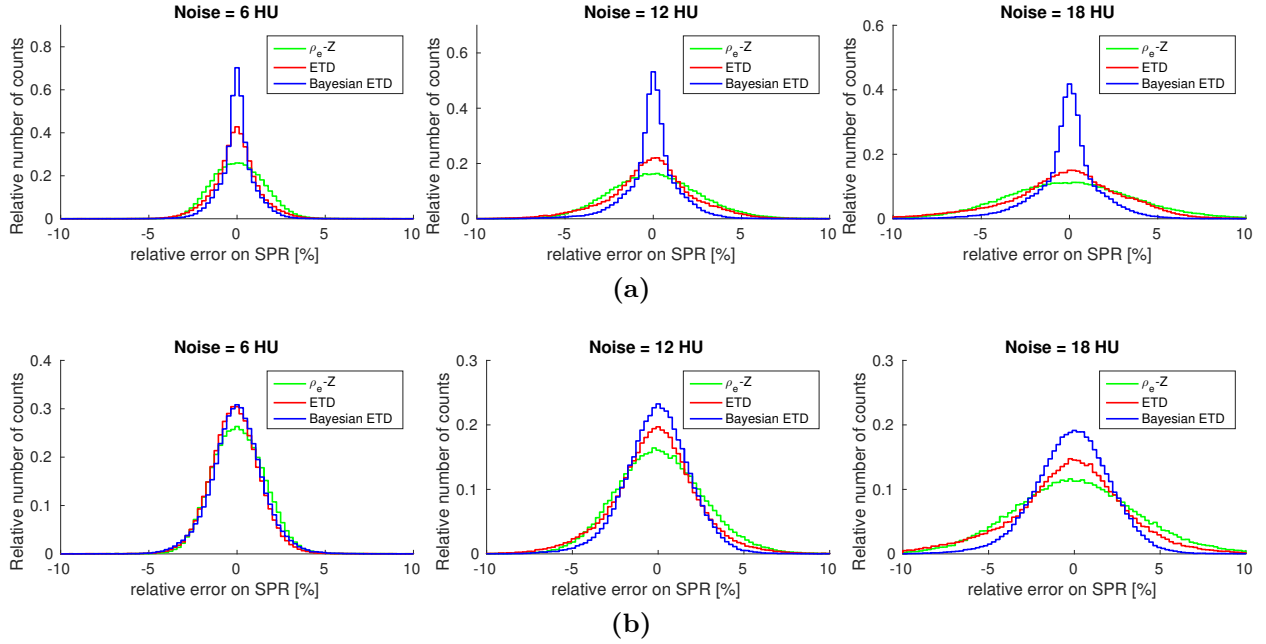


Figure 5.3.1. Histograms of relative errors on SPR estimated with three different techniques from simulated DECT data for (a) reference tissues and (b) reference tissues with variations in elemental composition and density. The noise levels reported are the ones equivalent to a SECT scan according to equation 5.29.

5.3.2. Application to noisy multi-energy CT data

The impact of using more than two energy bins on the accuracy of SPR estimation is presented in tables 5.3.3 and 5.3.4, where the RMS and mean errors on SPR estimated using the Bayesian ETD from simulated MECT data are shown for three different levels of noise. In all contexts simulated, using more than two energy bins improves both the RMS and the mean error on SPR. The largest improvement is obtained going from two to three energy bins for all cases.

Table 5.3.3. RMS and mean errors on SPR (in %) for reference tissues using the Bayesian ETD.

Noise [HU]	2 bins		3 bins		4 bins		5 bins	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
6	0.99	0.01	0.92	0.01	0.91	0.01	0.91	0.00
12	1.52	-0.05	1.47	-0.02	1.43	0.00	1.42	0.00
18	1.92	-0.11	1.89	-0.09	1.87	-0.05	1.86	-0.06

Table 5.3.4. RMS and mean errors on SPR (in %) for reference tissues with variations in elemental composition and density using Bayesian ETD.

Noise [HU]	2 bins		3 bins		4 bins		5 bins	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
6	1.44	0.01	1.35	0.02	1.34	0.02	1.33	0.01
12	1.92	-0.04	1.87	-0.02	1.84	0.02	1.82	0.02
18	2.28	-0.09	2.25	-0.08	2.23	-0.03	2.22	-0.04

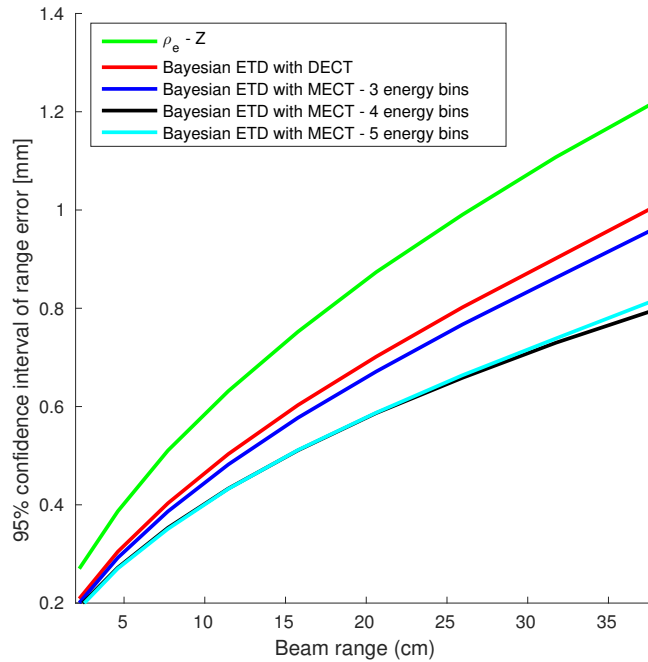


Figure 5.3.2. Maximum value of the 95% confidence interval of absolute beam range error for two different methods using a SECT-equivalent noise of 12 HU and reference tissues with variations in elemental composition and density.

5.3.3. Range prediction

The potential of multi-energy CT to reduce proton range uncertainties using more than two energies in the presence of noise is shown in figure 5.3.2. The 95% confidence interval of the absolute beam range error is presented for two methods applied on simulated CT data of human tissues with chemical and density variations and a medium level of noise. For all beam range values, one can see that the Bayesian ETD using four energy bins gives a smaller uncertainty on the beam range prediction than the $\rho_e - Z$ or Bayesian ETD method with DECT.

5.4. DISCUSSION

The first purpose of this study is to address the problem of noise sensitivity of DECT techniques to extract proton SPR. For that matter, we propose a new method based on Bayes' theorem to improve the robustness of our previous ETD method and compare it to the $\rho_e - Z$ and to standard, maximum-likelihood ETD. Results in tables 5.3.1 and 5.3.2 demonstrate that the prior used in the Bayesian approach improves considerably what can be achieved with ETD alone. Indeed, not only the bias on the SPR distributions is systematically smaller with the Bayesian ETD, but the RMS error is also decreased by a factor of up to 2 compared to maximum-likelihood ETD. In figure 5.3.1, more detail is shown on the statistical distribution of the relative errors. In all cases, the Bayesian approach maximizes the probability of obtaining zero error on SPR.

Results of tables 5.3.1 and 5.3.2 also show that the gain in using an *a priori* compared to the maximum-likelihood is less remarkable when the physical constitution of tissues differs from tabulated values. This result suggests that between the three methods compared in this study, the Bayesian ETD is the one that relies most on the accuracy of the recommended values for tissues. Indeed, in the context of tissue characterization with DECT, robustness against noise is often traded for lower flexibility towards unconventional tissue compositions [23], and the proposed method is also subject to this limitation. The gain in using a prior on tissues properties is lost as imaged tissues differ more and more from the reference values, but this behaviour can be washed out for higher noise levels. In the tested conditions, the prior used was flexible enough to outperform the maximum-likelihood solution as soon as the overall noise was larger than 6 HU. However, if substantially larger differences than the one implemented in this study are expected between imaged and tabulated tissues, the prior function should be adjusted accordingly. This could for instance be accomplished by using a larger value of the regularization parameter alpha, as discussed later in this section. Similarly, the use of a weaker prior could potentially be beneficial for tissues with more peculiar composition such as lung or cartilage. Also, it is worth mentioning that even if the tissues' variations simulated in this study are based on literature [208], they might not be

fully realistic as elements are changed independently to each other, and to density. In reality, it is expected that some correlations are present in chemical and density variations possible within human tissues and these correlations are likely to be at least partially reflected in the eigentissue basis, making the proposed method potentially less sensitive to these variations than what is observed here.

The second goal of this study is to resolve the instability issue of CT data eigentissue decomposition using more than two energies and explore the feasibility of using MECT to determine proton SPR. Tables 5.3.3 and 5.3.4 show that the proposed method is successful in decreasing the RMS error on SPR estimation using more than two energy bins even with realistic noise and composition variations, while keeping the mean error nearly equal to zero. Both tables also demonstrate that the impact of using multiple energy bins depends of the noise level. Effectively, larger reduction of RMS errors are achieved using more than two energy bins with a lower noise level. These results suggest that higher uncertainties on measured HU partially impairs the ability of the method to compensate the instability of the problem and extract accurate partial densities of higher-order eigentissues.

The potential of more than two energy bins to improve SPR estimation is demonstrated at figure 5.3.2. In the context of tissues with statistical and systematic modifications and a realistic level of noise, MECT is shown to predict a more accurate proton beam range than DECT. Indeed, the 95% confidence interval on beam range error using Bayesian ETD with four energy bins is up to a factor of 1.5 lower than DECT with $\rho_e - Z$. However, no gain in terms of range prediction is obtained using five energy bins over four, even if the later is shown to give lower RMS and mean relative errors on SPR. Similarly, a larger advantage in terms of range uncertainty is observed between three and four energy bins, even if both have similar RMS and mean relative errors according to table 5.3.4. This arises because the sampled range errors in voxels of equal length are influenced by SPR errors and this aspect is discussed in section 4 of reference [13]. This result also supports with the findings of Bornefalk [26] who suggested that the intrinsic dimensionality of low-Z elements

at diagnostic energies is four. Based on these results, the potential use of MECT or photon-counting CT for proton therapy applications appears to be worth further investigations.

In future work, the impact of the regularization parameter α on the performance of the Bayesian ETD should be investigated as it is closely related to the robustness of the method toward noise as well as its sensitivity to unusual tissue composition. This parameter should be adjusted depending on the confidence one has in the accuracy and representativeness of tabulated reference tissue compositions and densities. Thus, if large discrepancies are expected between the imaged and tabulated tissues, a large value of α should be used. Further studies should also investigate the performance of Bayesian ETD to extract other physical quantities relevant to dose calculation. Indeed, because the method extracts directly the elemental fractions prior to calculate SPR, any other physical quantity of interest can be estimated with the proposed approach. Besides, the method should be tested using more realistic energy bins. The energy bins simulated in this study are ideal, with no spectral overlap and an equal amount of photons in each of them. It is expected that a lower gain in using multiple energy bins would be found when there is redundancy in the spectral detection of each bin.

Potential optimization of energy bin selection should also be explored in the future as this could improve robustness of the method toward noise with higher numbers of energy bins. Also, noise simulated in this study is based on what current detectors can achieve at a reasonable imaging dose. However, photon counting detectors are expected to reduce the electronic noise affecting data considerably, making lower noise levels than the ones simulated in this study potentially achievable. In this eventuality, using more than two energy bins could reduce even more the proton range uncertainty, at least according to table 5.3.4. Finally, the impact of other types of imaging artifacts, such as partial volumes and beam hardening, should also be investigated along with potential adaptation of the method to reconstruction techniques based on raw-data.

5.5. CONCLUSION

In this paper, a novel method to characterize human tissues from noisy multi-energy CT data is introduced. The performance of the Bayesian approach to extract proton stopping powers is compared with two similar methods using simulated data. In the context of DECT and reference human tissue data, the proposed method shows clear robustness against noise and gives the lowest RMS and mean errors on SPR estimations for all levels of noise implemented. When statistical and systematic errors are introduced in tissue compositions and density, the Bayesian ETD shows improved accuracy compared to the $\rho_e - Z$ and the maximum-likelihood ETD methods, although its impact is diminished for lower noise levels. For MECT applications, the method is shown to improve SPR estimation using more than two energies. In terms of proton range prediction, Bayesian ETD with four energy bins shows better accuracy than the same method used with DECT with an equivalent noise level. This result suggests that a reduction of proton range uncertainty in the clinic could possibly be achieved using multi-energy CT or photon-counting CT over DECT at the planning stage. Further studies could investigate the optimization of energy bins used as well as the impact of other kinds of artifacts related with image reconstruction on the performance of Bayesian ETD.

5.6. ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge the financial support by the Ministère de la santé et des services sociaux (MSSS) du Québec.

Chapitre 6

UNSUPERVISED CLASSIFICATION OF TISSUES COMPOSITION FOR MONTE CARLO DOSE CALCULATION

Cette note a été publiée dans la revue *Physics in Medicine and Biology* [97].

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Arthur Lalonde

- Idée originale du projet
- Calcul de dose Monte Carlo pour les faisceaux de protons
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Charlotte Remy

- Simulations Monte Carlo des résultats de curiethérapie
- Analyse des résultats
- Révision de l'article

3. Mikaël Simard

- Design du fantôme dans Matlab ®
- Discussion générale du projet

- Révision de l'article

4. Hugo Bouchard

- Direction du projet

- Support scientifique

- Discussion générale du projet

- Révision de l'article

- Contribution significative à la mise en valeur de l'impact scientifique

Unsupervised classification of tissues composition for Monte Carlo dose calculation

Arthur Lalonde¹, Charlotte Remy¹, Mikaël Simard¹ and Hugo Bouchard^{1,2}

¹ *Département de Physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry, 2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4*

² *Acoustics and Ionising Radiation Team, National Physical Laboratory, Hampton Road, Teddington TW11 0LW, United Kingdom*

Abstract

The purpose of this study is to investigate the potential of k-means clustering to efficiently reduce the variety of materials needed in Monte Carlo (MC) dose calculation. A numerical phantom with 31 human tissues surrounded by water is created. K-means clustering is used to group the tissues in clusters of constant elemental composition. Four different distance measures are used to perform the clustering technique: Euclidean, Standardized Euclidean, Chi-Squared and Cityblock. Dose distributions are calculated with MC simulations for both low-kV photons and MeV protons using the clustered and reference elemental composition. Comparison between the dose distributions in the clustered and non-clustered phantom are made to assess the impact of clustering with each distance measure. The statistical significance of the differences observed between the four different metrics is determined by comparing the accuracy of energy absorption coefficients (EAC) of low-kV photons and proton stopping powers relative to water (SPR) for repeated clustering procedures. The

performance of the proposed approach for a larger number of original materials are evaluated similarly by using a population of 62000 statistically generated materials grouped into classes defined with supervised and unsupervised classification. In the phantom geometry, the Chi-Squared distance is the one introducing the smallest error on dose distribution and significant differences are observed between the EAC and SPR values predicted by each distance metric. The proposed approach is also shown to be equivalent to a state-of-the-art supervised classification method for proton therapy, but beneficial for low-kV photons applications. In conclusion, k-means clustering successfully reduces the variety of materials needed for accurate MC dose calculation. Based on the performance of four distance measures, we conclude that k-means clustering using the Chi-Squared distance introduces the smallest errors on dose distribution. The method is shown to yield similar or improved accuracy on key physical parameters compared to supervised classification.

Keywords: Monte Carlo dose calculation, K-means, Clustering

6.1. INTRODUCTION

Monte Carlo (MC) particle transport simulation is known to accurately predict the dose distribution in heterogenous patient anatomies [115, 192, 55, 37]. This aspect is particularly relevant for brachytherapy dose calculation, where ignoring variations in tissue composition was shown to induce important dose calculation errors [105, 147], and for proton therapy treatment planning, where the Monte Carlo technique is known to reduce range uncertainties by accurately modelling beam transport [134].

One crucial step in preparation of MC simulations is the calculation of cross sections for all physical interactions involved during the radiation transport. For that matter, most MC algorithms require an accurate knowledge of the elemental composition everywhere in the geometry of interest. Using patient geometries, conversion from computed tomography (CT) data to elemental weight fractions is conventionally performed using a segmented look-up table which classifies the CT numbers in different bins of pre-determined elemental

weights [162, 16, 101]. As the different possible materials (or classes) are defined before the classification, this procedure is defined as a supervised classification of elemental weights within the patient geometry. Using binned elemental weights is desirable to limit the amount of information fed to the algorithm, and the impact of this procedure was shown to be minimal as long as a sufficient number of materials are considered [46, 193, 17]. In addition, using too many bins could be unnecessary when considering the presence of noise in the CT numbers - the limiting factor on the accuracy of the elemental fractions being the image noise, not the binning size [162].

Recently, the use of dual-energy CT (DECT) or multi-energy CT (MECT) was proposed for radiation therapy applications [101, 206, 44, 13, 92, 179, 62, 69, 127, 109, 14]. With these new modalities, more sophisticated schemes can be implemented to extract Monte Carlo inputs, as more than one information is available for each voxel. Some DECT and MECT methods assign elemental weights continuously with combinations of CT numbers, which makes an efficient use of the available information [72, 94, 166]. However, when applied on patient images, such schemes can assign as many materials as there are voxels in the image volume (or, if smaller, the number of possible CT numbers combinations). To keep the advantages of deriving precise elemental compositions while limiting the amount of different cross sections to be pre-computed by the MC system, we propose to assign clusters of materials sharing similar compositions by performing an unsupervised classification of elemental weights. This procedure advantageously reduces the number of compositions fed into the system and provides a patient-specific list of materials applicable for a given treatment type.

To quantify the similarities between elements in a dataset, most clustering algorithms (e.g., k-means clustering) find centroids based on the distance between items in the dataset. However, the adequate metric used to calculate the distance is not easily identified, as it depends on the desired outcome. For most MC applications in radiation oncology, it can be fairly stated that this outcome should be the smallest perturbation of the dose distribution. Based on this principle, four different metrics to group elemental compositions together with k-means clustering are compared in this study. To assess the performance of each distance

measure, dose distributions obtained for brachytherapy (low-kV photons) and MeV protons are compared with the ground truth, i.e. using the non clustered materials. Root mean square (RMS) and mean errors are evaluated throughout a numerical phantom to quantify the benefit of using one metric over the others.

6.2. MATERIALS AND METHODS

6.2.1. K-means clustering

Let us consider a set of N materials in N voxels, all having specific proportions of M chemical elements (e.g. H, C, N, O, etc) represented by the matrix:

$$\mathbf{W} = \begin{pmatrix} \mathbf{w}_1^T \\ \vdots \\ \mathbf{w}_N^T \end{pmatrix}. \quad (6.1)$$

For $n \in [1, N]$, each array $\mathbf{w}_n = \begin{pmatrix} w_{n1} & \dots & w_{nM} \end{pmatrix}^T$ has dimensions $M \times 1$ and describes the elemental composition of the n^{th} material. In a case where the number of materials in \mathbf{W} has to be reduced, clustering algorithms can be applied to group together arrays of similar composition in $K < N$ clusters $\mathbf{c}_k = \begin{pmatrix} c_{k1} & \dots & c_{kM} \end{pmatrix}^T$ for $k \in [1, K]$. In this study, four metrics to evaluate the similarity in chemical composition are compared: Euclidean (E), Standardized Euclidean (SE), Chi-Squared (CS) and Cityblock (CB). These distances are defined as follows:

$$d_E(\mathbf{w}_n, \mathbf{c}_k) = \sqrt{\sum_{m=1}^M (w_{nm} - c_{km})^2}, \quad (6.2)$$

$$d_{SE}(\mathbf{w}_n, \mathbf{c}_k) = \sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\sigma_m^2} (w_{nm} - c_{km})^2}, \quad (6.3)$$

$$d_{CS}(\mathbf{w}_n, \mathbf{c}_k) = \sqrt{\sum_{m=1}^M \frac{1}{\mu_m} (w_{nm} - c_{km})^2}, \quad (6.4)$$

$$d_{CB}(\mathbf{w}_n, \mathbf{c}_k) = \sum_{m=1}^M |w_{nm} - c_{km}|, \quad (6.5)$$

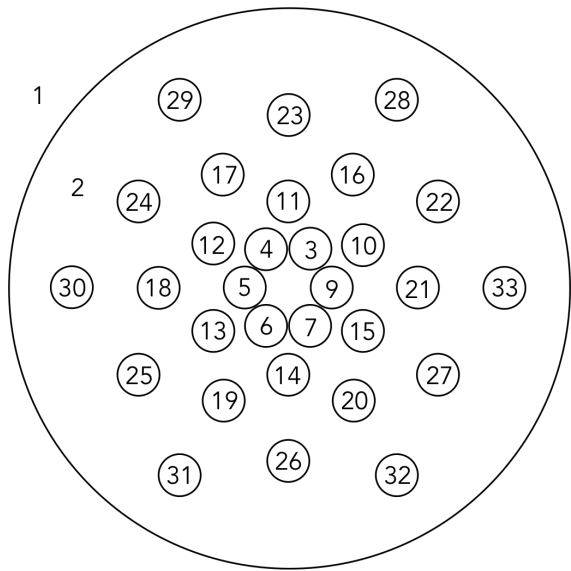
where μ_m and σ_m are the mean and the standard deviation of the m^{th} element weight fraction within the N materials, respectively given by:

$$\mu_m = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N w_{nm}, \quad \text{and} \quad \sigma_m = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N (w_{nm} - \mu_m)^2}{N - 1}}. \quad (6.6)$$

6.2.2. Phantom study

6.2.2.1. Monte Carlo dose calculation

To evaluate the impact on Monte Carlo dose calculation of the distance measure selection for k-means clustering, a numerical phantom with 31 tissues surrounded by water is defined. The list of tissues as well as the phantom geometry are shown in figure 8.2.3. The phantom has a diameter of 13.2 cm and a thickness of 2.5 cm, while each tissue insert have a diameter of 0.88 cm and thickness of 2.5 cm. The composition assigned to each tissue is following the recommended values of references [203] and [199]. From the 31 different compositions, clusters are created using the four different measure distances using the `kmeans` function of MATLAB (MathWorks, Natick, MA). While the Euclidean and Cityblock distances are already implemented in the `kmeans` function, the Standardized Euclidean and the Chi-Squared distances are implemented separately. Since both are weighted Euclidean distances, the appropriate transformation (e.g. division by squared-root of the mean value for the CS distance) is applied on the data before clustering them using the Euclidean distance. The inverse of this transformation is applied on the resulting centroids afterwards. Finally, because k-means clustering is sensitive to the initial centroids and does not necessarily converge to a global minimum, the algorithm is run 50 times, and the group of final centroids resulting in the lowest cost-function is selected. This procedure is done to create 5, 10 and 15 clusters of elemental composition using each metric. Readers should thus be aware that results presented in this study are valid only if measures are taken to mitigate or optimize the initial centroid selection. Different methods to optimize initial centroids of K-means clustering are proposed in the literature [57, 121]. The impact of the method used to define the initial centroids on dose calculation is however beyond the scope of this study.



Plug #	Material name	ρ_e
1	Vacuum	0.00
2	Water	1.00
3	Adipose tissue 3	0.93
4	Adipose tissue1	0.97
5	Yellow marrow	0.98
6	Mammary gland 2	1.01
7	Red marrow	1.02
8	Brain Cerebrospinal fluid	1.01
9	Adrenal gland	1.01
10	Small intestine wall	1.02
11	Gall bladderbile	1.02
12	Lymph	1.03
13	Brain white matter	1.03
14	Prostate	1.04
15	Testis	1.04
16	Brain gray matter	1.04
17	Muscle skeletal 1	1.04
18	Heart 1	1.05
19	Kidney 3	1.05
20	Liver 2	1.05
21	Heart blood filled	1.05
22	Skin 1	1.08
23	Skin 3	1.08
24	Connective tissue	1.11
25	Sternum	1.21
26	Vert. col. D6L3 excl. cartilage	1.28
27	Femur conical trochanter	1.31
28	Sacrum female	1.33
29	Humerus whole specimen	1.33
30	Vert. col. C4 excl. cartilage	1.36
31	Humerus total bone	1.39
32	Ribs 10 th	1.44
33	Femur cylindrical shaft	1.64

Figure 6.2.1. Geometry, materials and electronic densities used to define the reference geometry

Dose calculation for brachytherapy is performed using the EGSnrc user-code Brachydose [209]. 114 iodine 125 (^{125}I) seeds are uniformly placed between the inserts in order to create a dose distribution covering the entire phantom. Original dose distribution in the ground truth phantom, i.e. using the non-clustered compositions, is presented in figure 6.2.2a.

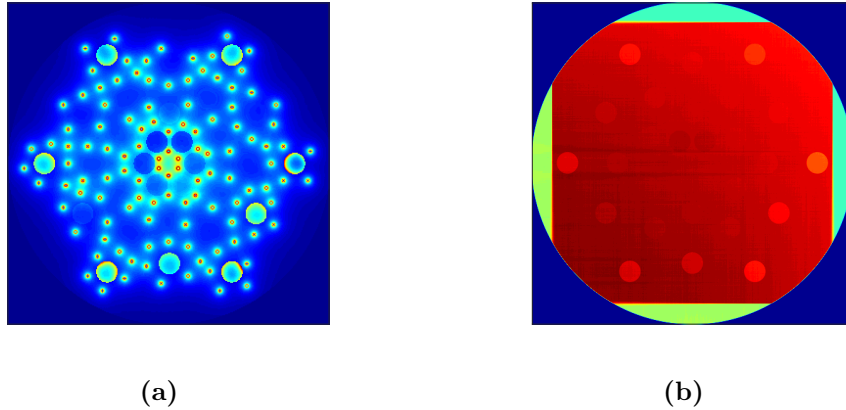


Figure 6.2.2. Dose distribution in the ground truth phantom for the (a) brachytherapy and (b) proton therapy cases.

Proton dose calculations are performed with the Monte-Carlo software TOPAS (TOol forParticle Simulation, version 3.1) [138]. In order to create a mostly uniform dose distribution in the phantom without relying on complex inverse planning algorithms, the plateau region of two orthogonal proton beams are used. Both beams are 11.5×11.5 cm² rectangular fields and have an energy of 200 MeV. Dose distribution in the reference phantom is presented in figure 6.2.2b. In both cases, dose to medium is scored in $0.2 \times 0.2 \times 25$ mm³ voxels.

In both setups (i.e., photons and protons), the number of histories is adjusted to achieve an estimated statistical uncertainty on the absorbed dose below 1% at the centre of the phantom.

6.2.2.2. *Statistical analysis*

To evaluate the significance of the differences observed between the results provided by each distance metric, a statistical analysis is performed. To do so, the clustering processes used for the phantom study is repeated 100 times, using each time a set of initial centroid optimized after testing 50 random initial values as done in the phantom. However, instead of performing a impractically large number of MC dose calculations, the quality of the 100 resulting sets of clusters for each distance metric is evaluated by calculating errors on key physical parameters. Namely, the error on stopping power relative to water (SPR) and the

energy absorption coefficient (EAC) for 28 keV photons are calculated. The SPR values are derived using equation 6.7:

$$\text{SPR} = \rho_e \frac{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}{\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I_w(1-\beta^2)} \right) - \beta^2}, \quad (6.7)$$

where ρ_e is the density of electron of the medium relative to water, $m_e c^2$ is the electron rest mass energy and β is the proton velocity relative to the speed of light in vacuum. I and I_w are respectively the mean excitation energies of the medium and water approximated with the Bragg's additivity rule:

$$\ln I = \frac{\sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{Z}{A} \right)_m \ln I_m}{\sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{Z}{A} \right)_m}. \quad (6.8)$$

The EAC values are calculated with:

$$\left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho} \right)_{\text{med}} = \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho} \right)_m, \quad (6.9)$$

where $\left(\frac{\mu_{\text{ab}}}{\rho} \right)_m$ is the energy absorption coefficient of the m^{th} element found in the XCOM database [18]. For both cases, the statistical significance of the differences between the error distributions obtained with each method is determined as follows. First, a Lilliefors test is used to determine if the results come from a normally distributed population. For the datasets passing the Lilliefors test, paired two-tailed t-test are used, and a Wilcoxon signed-rank test is used for the others. A p value of < 0.05 was considered as indicating statistical significance. The appropriate test is applied to each pair of distance measures (CB vs E, CB vs SE, CB vs CS, etc.), and for both physical parameters (EAC and SPR).

6.2.3. Population study

Finally, to investigate the transferability of the results obtained in the phantom geometry to a context where a much larger diversity of tissues is found, an additional study simulating realistic distributions of tissues composition is performed. To do so, the scheme proposed by [208] is implemented. A statistical population of 2000 sets of each of the 31 tissues found in

the phantom is created by introducing variations on key elements and density. Specific details about this procedure are given in reference 92. Because the number of original materials considered in this section (62000) is much larger than the limit tolerated by EGSnrc (35), results are once again evaluated for SPR and EAC values obtained with equation 6.7 and 6.9 respectively.

6.2.3.1. *Impact of K*

The influence of the numbers of clusters used to represent a large variety of initial materials is investigated. To do so, the 62000 initial materials are clustered using the Chi-Squared distance in 9 different numbers of clusters ranging from 5 to 300.

6.2.3.2. *Comparison with supervised classification*

The benefits of using unsupervised over supervised classification of materials for dose calculation are also evaluated. The method of [101] is implemented to serve as reference for supervised classification approaches. In this method, the material composition is defined by selecting the reference tissue from the initial database composed of 31 tissues showing the shortest Euclidean distance in the (ρ_e, Z_{eff}) space, where ρ_e and Z_{eff} are the density of electron relative to water and the effective atomic number, respectively. The latter is calculated using the definition of [119]:

$$Z_{\text{eff}} = \left(\frac{\sum_{i=1}^M w_m \left(\frac{Z}{A} \right)_m Z_i^\alpha}{\sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{Z}{A} \right)_m} \right)^{\frac{1}{\alpha}}, \quad (6.10)$$

using $\alpha = 3.1$. Results obtained with this method are compared to the ones given by the proposed approach using $K = 31$ clusters (i.e. the number of reference tissues considered in the supervised classification approach) to ensure that both methods use the same number of final clusters. For this section, results are additionally evaluated for the accuracy on the linear attenuation coefficient (LAC) of cobalt-60 photons in order to investigate the potential of the proposed approach over conventional techniques for MV photon radiotherapy.

6.3. RESULTS

6.3.1. Phantom study

6.3.1.1. Monte Carlo dose calculation

Figures 6.3.1 and 6.3.2 show distributions of errors on the absorbed dose using the four different metrics and three different numbers of clusters. RMS and mean error over the phantom are presented in tables 6.3.1 and 6.3.2.

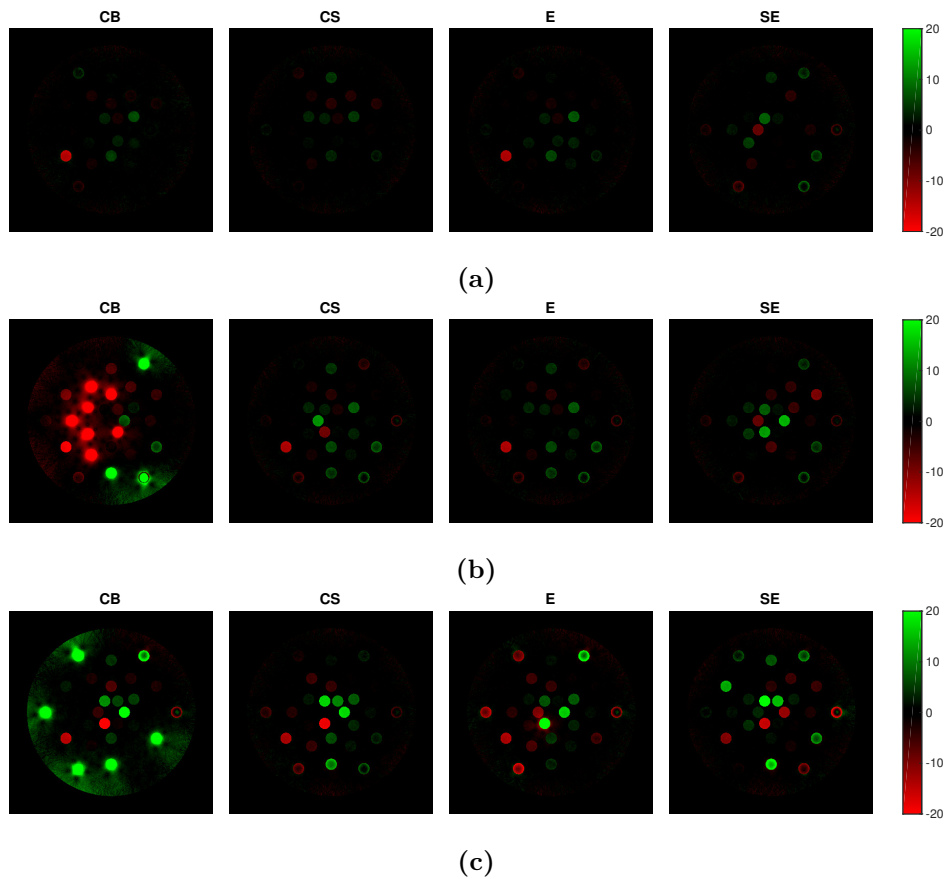


Figure 6.3.1. Relative error (in %) on the absorbed dose in the brachytherapy set-up after clustering original elemental compositions in a) 15, b) 10 and c) 5 groups.

6.3.1.2. Statistical analysis

In figure 6.3.3, the distribution of errors on both SPR are EAC are presented for 100 independent runs and for the four distance metrics. The Chi-squared distance provides significantly lower errors on both physical parameters than the three other distance metrics.

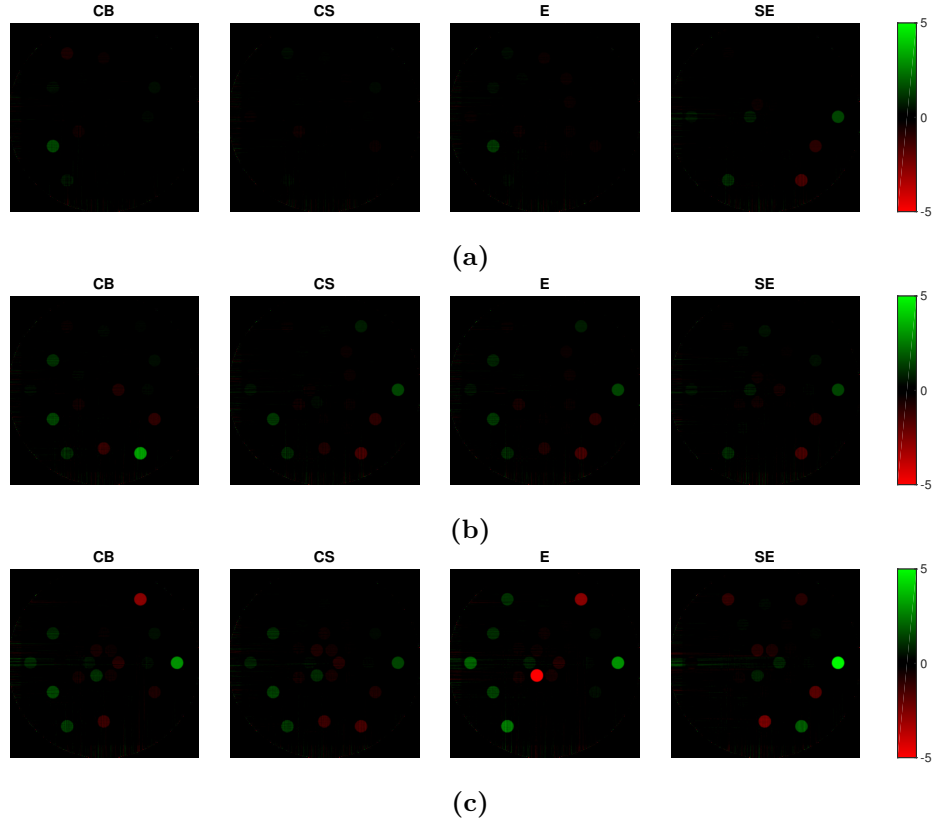


Figure 6.3.2. Relative error (in %) on the absorbed dose in the proton therapy set-up when clustering original elemental compositions in a) 15, b) 10 and c) 5 groups.

Table 6.3.1. RMS and mean errors on dose (in %) for the brachytherapy set-up

Number of clusters	CB		CS		E		SE	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
5	9.40	2.83	2.66	-0.02	14.71	0.7	3.22	0.01
10	8.30	-1.67	1.80	-0.07	1.55	-0.06	1.01	-0.06
15	1.29	0.05	0.92	-0.08	1.28	-0.08	1.29	-0.07

Table 6.3.2. RMS and mean errors on dose (in %) for the proton therapy set-up

Number of clusters	CB		CS		E		SE	
	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean	RMS	mean
5	0.37	0.01	0.28	0.00	0.52	0.00	0.44	0.00
10	0.29	0.02	0.24	0.00	0.25	0.00	0.23	0.00
15	0.16	0.01	0.13	0.00	0.17	0.00	0.21	0.00

As observed in the phantom study, the magnitude of the errors is systematically larger for EAC than for SPR.

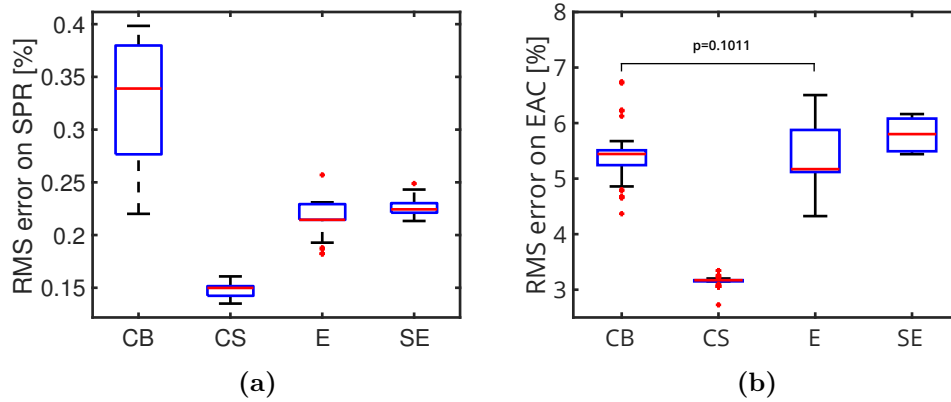


Figure 6.3.3. Distributions of the error on a) SPR and b) EAC using the four different distances for 100 runs using $K = 15$. All distributions are significantly different ($p < 0.05$) except for the error on EAC using Euclidean and Cityblock distances.

6.3.2. Population study

6.3.2.1. Impact of K

The influence on EAC and SPR accuracy of the number of clusters K used to classify a population of 62000 different materials is presented in figure 6.3.4. For EAC, 50 clusters are necessary to obtain an error below 1% while this is obtained with only 5 clusters for SPR.

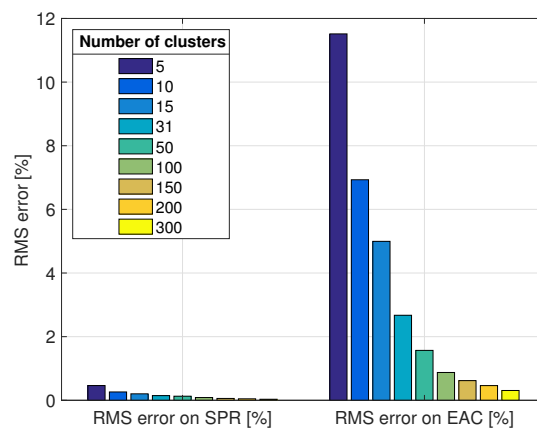


Figure 6.3.4. Influence of the number of clusters used on the accuracy of SPR and EAC using the Chi-squared distance when 62000 different original materials are considered.

6.3.2.2. Comparison with supervised classification

The performance of unsupervised classification using k-means clustering and the Chi-squared distance is compared with the supervised classification approach of Landry *et al.* [101] in figure 6.3.5. Unsupervised classification is shown to be comparable to supervised classification method for SPR accuracy, but beneficial for LAC and EAC predictions.

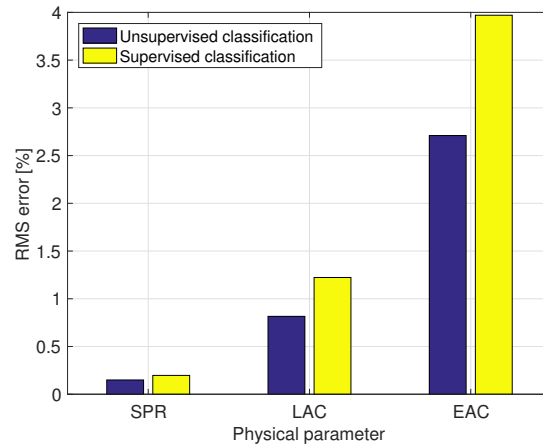


Figure 6.3.5. Comparison of the accuracy on SPR, LAC and EAC predicted using 31 classes defined with either supervised classification or k-means clustering using the Chi-Squared distance (unsupervised classification).

6.4. DISCUSSION

Results obtained in the phantom study suggest that an appropriate distance selection and the use of a sufficient number of material classes are important, as they both influence the accuracy of MC calculated dose distributions. Indeed, RMS errors on the dose distribution is strongly dependent on the choice of the measure distance used to perform the k-means technique. For instance, when using 5 clusters, errors from 2.66% and up to 14.71% are obtained in the brachytherapy set-up using the different distance measures. Results of table 6.3.2 also suggest that an optimal distance selection is more stringent for the brachytherapy set-up than for proton therapy. For instance, the RMS error found in the proton therapy set-up with 5 clusters are ranged between 0.28% and 0.52%. This is expected, as the cross section of photon interactions in the low-kV range are more sensitive to the elemental composition

than proton interaction cross sections. Therefore, small deviations in the weight fraction of high- Z elements can lead to severe errors on dose deposition. For both set-ups and for all metrics compared, the RMS error increases with decreasing number of clusters, which is also expected.

The most performant metric investigated in the phantom study is the Chi-Squared distance and its impact on EAC and SPR accuracy is shown to be statistically significant in figure 6.3.3. The reason for its superiority might reside in the fact that this distance is inversely proportional to the mean of the original data in each dimension, making it less sensitive to the original scaling of the data. This way, a more balanced compromise is made between elements to create the clusters. Because the original phantom is created using proportions of soft tissues and bones that is similar to what can be observed in a human body, we judge that the standard deviation and mean values on elemental fractions calculated in the phantom are representative of what would be obtained in a real patient.

The impact of the number of clusters K is highlighted in figure 6.3.4, where different values ranging from 5 to 300 are considered. As one should expect, the larger is the number of clusters of elemental weights used, the smaller is the error on both SPR and EAC values. However, results show that this matter is much less important for SPR prediction than for EAC. Indeed, less than 1% error on the SPR using only five clusters. However, proton therapy treatments often deals with sharp dose gradient in the vicinity of organs at risk where the smallest error on range prediction should be avoided. In any cases, using more than 50 clusters of elemental weights has negligible impact on the accuracy of SPR.

Results in figure 6.3.5 also suggest that the benefits of using unsupervised classification of elemental weights is more stringent for brachytherapy and external beam therapy applications. Indeed, it is shown that for a fixed number of material classes (31 in that case), the LAC and EAC of a large number of initial materials (62000) will be more accurate using unsupervised classification than a state-of-the-art supervised classification approach. The impact on SPR accuracy is lower as both approach yield errors below 0.5%. Nevertheless, it appears that in a general context, classes of materials defined using a clustering approach

are more likely to insure accurate MC dose calculation than pre-defined classes.

It is worth pointing out the fact that while EAC and SPR are both physical quantities proportional to the absorbed dose, they influence dose distributions in a different way. Indeed, proton therapy planning involves sharp dose gradients at the distal edge of target volumes, which make accurate beam range prediction crucial for adequate coverage. Therefore, a small error on SPR can induce a large error on the locally absorbed dose at the vicinity of the Bragg peak. For Brachytherapy and MV photon radiotherapy, dose distributions are influenced by EAC and LAC in a much more complex form, and appropriate treatment planning tends to mitigate errors induced by potential inaccuracies in any of these two parameters. Thus, it is important to consider that even if results in figures 6.3.4 and 6.3.5 seem to suggest that appropriate classification of materials is less stringent for proton than for photon therapy, one should keep in mind that dose distributions are differently affected by EAC, LAC and SPR. Therefore, the magnitude of the relative errors obtained on these physical parameters is not entirely representative of the impact on dose distributions.

A limitation of the current study is worth mentioning. As this study focusses on the reduction of material variety in the context of MC dose calculation, the presented results assume an originally exact knowledge of the elemental composition to be classified. In reality, this will not be the case, as only an estimation of elemental weights can be provided even with novel methods based on dual-energy CT. Therefore, one should keep in mind that the errors reported in the current study are only related to the step of classifying materials based on their elemental composition. Other potential sources of errors affecting the accuracy of dose calculation, such as inaccurate estimation of the mass density, are not taken into account in this study as they are not related to the reduction of the number of material classes used. Therefore, results shown in this study provide lower bounds on the error associated with material assignment in MC dose calculation.

Finally, in this study, we group voxels considering their chemical composition. One legitimate alternative would be to cluster voxels based on their cross section for a dominant

interaction (e.g. the photoelectric effect in the brachytherapy set-up), and group voxels using a simple one dimensional Euclidean distance. We investigate otherwise for two reasons. First, some applications might not involve a clear dominant physical process and thus choosing one in the detriment of the others would not be desirable. Second, for some interactions, the cross section is not trivial to calculate, as the data used by the MC algorithm can be hidden in its code. By clustering on elemental weights, we expected a balanced compromise between all possible physical interactions and, resulting in an accurate dose calculation. Our study demonstrates that clustering materials based on their chemical composition can indeed lead to accurate dose calculation in very two different conditions (brachytherapy and proton therapy), as long as a sufficient number of clusters is created and an appropriate distance measure is selected. In that regard, the Chi-Squared distance was shown to be the most reliable.

6.5. CONCLUSION

In this work, the potential of unsupervised classification of materials for Monte Carlo dose calculation is investigated. Four different distance metrics are used to cluster 31 reference human tissues in either 5, 10 or 15 new materials using the k-means algorithm. When comparing dose distributions in a numerical phantom, the Chi-Squared distance induces the lowest errors for basic brachytherapy and proton therapy set ups. The superiority of this metric to predict accurate values of stopping power ratios and energy absorption coefficients is shown to be statistically significant. Finally, the potential benefits of using unsupervised classification of materials used in MC dose calculation appear to be more important for external beam radiotherapy and brachytherapy than for proton therapy applications.

6.6. ACKNOWLEDGEMENTS

We are thankful to Professor Rowan Thomson for allowing us to use Brachydose. We acknowledge financial support by the Fonds de recherche du Quebec - Nature et Technologies (FRQNT) and the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

Chapitre 7

INTRODUCTION À L'ARTICLE 4 :

MISE EN CONTEXTE

Les chapitres précédents ont introduit les bases de la méthode ETD et de son adaptation pour le calcul de dose par simulations Monte Carlo. Ces concepts pavent la voie au dernier article, qui étudie l'impact du MECT sur la précision du calcul de la portée des protons en Monte Carlo.

Ainsi, le quatrième article (**Lalonde A**, Simard M, Remy C, Bär E and Bouchard H (2018). The impact of dual- and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*) cherche à déterminer l'impact de la tomодensitométrie multiénergie sur le calcul de dose par Monte Carlo. Pour cette étude, la première étape était de définir une géométrie humaine de référence à partir de laquelle des images CT pourraient être simulées, et dans laquelle des faisceaux de protons pourront être transportés. Pour ce faire, un patient virtuel a été conçu à l'aide d'une méthodologie introduite dans l'article (Remy C, **Lalonde A**, Béliveau-Nadeau D, Carrier JF and Bouchard H (2018). Dosimetric impact of dual-energy CT tissue segmentation for low-energy prostate brachytherapy : A Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*). Avec cette méthode, le patient virtuel est construit à partir du scan d'un patient réel. Celui-ci est ensuite segmenté en une dizaine d'organes, à l'aide des contours d'un radio-oncologue. À chaque organe est ensuite assignée une composition élémentaire suivant les valeurs de référence pour les tissus humains, ainsi qu'une densité de masse. Pour ce dernier paramètre, une relation entre le

signal d'origine mesuré dans le patient réel et la valeur de densité de référence pour le tissu en question est utilisée, afin de reproduire les hétérogénéités naturellement observées au sein des organes humains et ainsi assurer le réalisme du patient virtuel. Pour cette étude, un scan de pelvis homme est utilisé. Cela permet de simuler des faisceaux de protons cherchant à atteindre la prostate, un des organes d'intérêt en radiothérapie situé le plus creux à l'intérieur du corps humain. Ce choix maximise donc les différences pouvant être observées sur la portée des protons. De plus, ce site offre le potentiel de traverser différentes proportions de tissus mous et d'os, selon l'angle employé. Il est cependant important de noter que le cancer de la prostate est une indication relativement controversée pour la protonthérapie, certaines études n'ayant démontré que peu ou pas de bénéfices face à la radiothérapie conventionnelle [172, 165, 218, 49]. Pour cette raison, seuls des faisceaux étroits ont été considérés, et non des plans des traitements complets. Puisque toute distribution de dose en protonthérapie peut être représentée par une somme de faisceaux monoénergétiques et étroits, seuls ceux dont l'énergie est la plus élevée contribuent significativement à la portée du champ en question. Par conséquent, les écarts sur la portée des protons observés pour des faisceaux monoénergétiques étroits peuvent être transposés à pratiquement n'importe quelle configuration clinique.

Une fois le patient virtuel construit, celui-ci peut être utilisé comme géométrie de référence pour tester différentes modalités d'imagerie. Pour ce faire, des images du patient virtuel ont été simulées. Idéalement, ces images devraient reproduire le plus réalistement possible l'ensemble des artéfacts d'imagerie observables en CT, dont quelques-uns furent détaillés au Chapitre 2. Par contre, il faut également tenir compte du fait que les algorithmes de reconstruction d'image commerciaux utilisent des méthodes de correction dans le but de réduire l'importance de ces artéfacts sur les images cliniques. La nature exacte de ces algorithmes est cependant souvent protégée d'un secret commercial, et leur performance peut varier grandement d'une compagnie à l'autre. Ainsi, afin de pouvoir tirer des conclusions indépendantes du type de correction employé, les simulations d'images furent menées dans deux cas limites, de façon à établir des bornes à l'incertitude sur la portée des protons attribuable à chaque modalité CT. Les images SECT sont converties en paramètres Monte Carlo à l'aide de la

méthode de Schneider et coll. (2000), alors que la méthode ETD bayésienne est utilisée pour les données DECT et MECT. Pour ces deux dernières modalités, les valeurs extraites par la méthode ETD sont par la suite partitionnées en 100 classes à l'aide de la méthode proposée au chapitre 6. Finalement, sept faisceaux de protons étroits sont simulés dans TOPAS pour chaque cas. Les courbes de rendements en profondeur ainsi que des profils de dose obtenus à partir de chaque modalité d'imagerie sont comparés à ceux de référence, calculés directement dans le patient virtuel.

Résultats et impact

Les résultats de l'article 4 permettent tout d'abord de répondre à l'objectif principal de cette thèse, soit de quantifier l'impact de la tomodesitométrie multiénergie sur la précision du calcul de la portée des protons. Cet article offre également la première évaluation Monte Carlo de l'impact du DECT et du MECT pour la prédiction de la portée des protons dans les tissus humains. Si des études précédentes avaient comparé des distributions de dose calculées sur des images réelles de patient au SECT et DECT [217, 202, 5], cette méthodologie n'avait pas permis d'établir la précision intrinsèque de chaque méthode, la distribution de dose réelle n'étant pas connue. Dans cette étude, l'accès à une distribution de dose de référence connue ouvre la porte à une quantification de la précision du calcul de la portée des protons dans le corps humain. Cela est cependant obtenu au coût d'un réalisme moins grand des images utilisées, qui doivent alors être simulées. Pour cette raison, deux cas limites permettant de borner l'erreur sur la portée des protons sont considérés.

Un premier résultat intéressant de cet étude est la confirmation des bénéfices du DECT face au SECT pour la prédiction de la portée des protons, tel qu'observé expérimentalement par plusieurs groupes [14, 126, 178, 204]. Ensuite, cette étude a permis de mettre en lumière l'impact du recouvrement spectral entre les différentes fenêtres énergétiques d'un CT à comptage de photons. En effet, l'article 2 avait suggéré l'avantage du MECT à quatre énergies face au DECT pour des données CT seulement affectées par le bruit. Or, cette étude considérait des spectres énergétiques parfaitement séparés, contrairement à l'article 4. Dans cette dernière étude, les images reproduisant les conditions de l'article 2 démontrent que

les avantages potentiels du MECT sont perdus lorsque des spectres réalistes sont employés. Cette observation est importante et souligne certaines limites des technologies PCD sur le point d'être commercialisées. Une étude menée par Taasti et coll. [177], publiée dans le même mois que l'article présenté dans ce chapitre, a obtenu des résultats similaires. Cependant, il est observé dans l'article 4 que le MECT est plus robuste face aux artefacts d'imagerie que le DECT et le SECT. En effet, si l'utilisation de plus de deux spectres n'a pas d'impact significatif sur la précision de la portée des protons lorsque les images simulées ne sont affectées que par un bruit gaussien, il est autrement lorsque les artefacts de durcissement du faisceau sont pris en compte. Dans ces conditions, le MECT utilisé avec quatre spectres offre systématiquement la prédiction la plus juste de la portée des faisceaux de protons dans le patient virtuel. Il s'agit d'une observation importante, qui ouvre la voie à une étude plus élargie de l'utilisation du MECT en radiothérapie.

Chapitre 8

THE IMPACT OF DUAL- AND MULTI-ENERGY CT ON PROTON PENCIL BEAM RANGE UNCERTAINTIES : A MONTE CARLO STUDY

Cet article a été publié dans la revue *Physics in Medicine and Biology* [98]. Ces travaux ont également été retenus pour des présentations orales à deux conférences internationales (congrès annuel de l'AAPM 2018, PPRIG 2019) ainsi qu'une présentation par affiche[93] (congrès annuel de l'ESTRO 2018).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. Arthur Lalonde

- Conception du design de l'étude
- Implémentation de l'ensemble des formalismes comparés
- Design et contrôle des simulations Monte Carlo
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Mikaël Simard

- Implémentation de l'environnement de simulation d'images du cas B
- Reconstruction des images pour le patient viruel et le fantôme d'étalonnage
- Discussion générale du projet

- Rédaction et révision de l'article
3. Charlotte Remy
 - Design du patient virtuel
 - Révision de l'article
 4. Esther Bär
 - Assistance au design des simulations Monte Carlo
 - Discussion générale du projet
 - Révision de l'article
 5. Hugo Bouchard
 - Idée originale de l'étude
 - Direction du projet
 - Discussion des méthodes
 - Support scientifique
 - Révision de l'article
 - Contribution significative à la mise en valeur de l'impact scientifique

The impact of dual- and multi-energy CT on proton pencil beam range uncertainties : a Monte Carlo study

Arthur Lalonde¹, Mikaël Simard¹, Charlotte Remy¹, Esther Bär^{2,3}
and Hugo Bouchard^{1,4}

¹ *Département de Physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry,
2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4*

² *Acoustics and Ionising Radiation Team, National Physical Laboratory,
Hampton Road, Teddington TW11 0LW, United Kingdom*

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

⁴ *Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal,
Montréal, QC H2X 0A9, Canada*

Abstract

The purpose of this work is to evaluate the impact of single-, dual-and multi-energy CT (SECT, DECT and MECT) on proton range uncertainties in a patient like geometry and a full Monte Carlo environment. A virtual patient is generated from a real patient pelvis CT scan, where known mass densities and elemental compositions are overwritten in each voxel. Simulated CT images for SECT, DECT and MECT are generated for two limiting cases: 1) theoretical and idealistic CT numbers only affected by Gaussian noise (case **A**, the best scenario) and 2) reconstructed polyenergetic sinograms containing beam hardening, projection-based Poisson noise, and reconstruction artifacts (case **B**, the worst scenario).

Conversion of the simulated SECT images into Monte Carlo inputs is done following the stoichiometric calibration method. For DECT and MECT, the Bayesian eigentissue decomposition method of Lalonde *et al.* (2017) is used. Pencil beams from seven different angles around the virtual patient are simulated using TOPAS to assess the performance of each method. Percentage depth doses curves (PDD) are compared to ground truth in order to determine the accuracy of range prediction of each imaging modality. For the idealistic images of case **A**, MECT and DECT slightly outperforms SECT. Root mean square (RMS) errors of 0.78 mm, 0.49 mm and 0.42 mm on R_{80} mm, are observed for SECT, DECT and MECT respectively. In case **B**, PDD calculated in the MECT derived Monte Carlo inputs generally shows the best agreement with ground truth in both shape and position, with RMS errors of 2.03 mm, 1.38 mm and 0.86 mm for SECT, DECT and MECT respectively. Overall, the Bayesian eigentissue decomposition used with DECT systematically predicts proton ranges more accurately than the gold standard SECT-based approach. When CT numbers are severely affected by imaging artifacts, MECT with four energy bins becomes more reliable than both DECT and SECT.

Keywords: Proton therapy, Monte Carlo dose calculation, multi-energy CT, dual-energy CT, photon counting CT

8.1. INTRODUCTION

The use of proton therapy is steadily increasing for treating numerous cancer types. Owing to their particular ballistic properties, protons transfer more energy at the end of their tracks than at any other location in their path. While this theoretically allows protons to produce dose distributions being highly conformal to tumours deeply located inside patients, the gain in using proton therapy over conventional photon therapy is restricted by the accuracy of proton range prediction. Uncertainties in such predictions are inherent to the current clinical practice and have to be minimized to ensure optimal planning and patient safety. The reliability of the dose calculation engine is among the most important contributors to

proton range uncertainties. Indeed, Paganetti [134] reported that using Monte Carlo simulations over conventional algorithms can reduce proton range from 4.6% to 2.4%. As a result of the importance of the dose calculation method, the imaging modality used to feed the Monte Carlo dose engine is also known to impact range uncertainty. Current methods used to convert the imaging data to elemental composition and density, usually based on single-energy computed tomography (SECT) [162], were shown to induce errors on the range of up to 4 % [14, 204, 178, 126]. To improve tissue characterization while keeping the resolution and geometrical reliability of CT, methods based on dual-and multi-energy CT (DECT and MECT) were proposed in the past few years [16, 101, 72, 94, 22, 13].

For Monte Carlo-based dose calculations, elemental composition and density needs to be defined in each voxel of the patient geometry. This information is typically extracted using a CT scan but the voxelwise information is limited, even with DECT or MECT. Indeed, aiming at a complete tissue characterization for Monte Carlo simulations requires at least 6 dimensions per voxel (*i.e.*, partial densities of H, C, N, O, P and Ca), while CT data can only resolve as many dimensions as there are energies (*i.e.*, one for SECT, two for DECT, etc.) as long as these energies yield distinctive information for the equation system to be well-conditioned. Therefore, in general, using CT scans for tissue characterization yields an underdetermined problem. To overcome this limitation, various methods based on segmentation, parameterization or decomposition of DECT data were proposed but only a few were validated for proton therapy. Hünemohr *et al.* [72] demonstrated a reduced range error of proton beams for DECT-extracted Monte Carlo inputs compared to SECT for twelve homogeneous tissue samples. Berndt *et al.* [22] validated a DECT-based segmentation approach for PET. More recently, Almeida *et al.* [5] studied the impact of DECT on Monte Carlo dose calculation in patient images, where no ground truth was available. Differences in range predictions of 1.2 mm were observed between SECT and DECT. A more general method applicable to any number of energies (*i.e.*, DECT or MECT) was proposed by our group [94]. The method, referred to as eigentissue decomposition (ETD), consists of decomposing CT

data in terms of fractions of virtual materials that allow an optimal description of human tissues based on the way elemental compositions vary from one tissue to another. The method was further adapted to imaging noise using a Bayesian estimator. A previous theoretical study using Bayesian ETD shows the potential for further reduction of range uncertainties with MECT data with four energy bins [92]. However, these findings are yet to be confirmed using Monte Carlo simulations in a realistic context.

The purpose of this study is to evaluate the performance of dual- and multi-energy CT for reducing proton beam range uncertainties. Because dose distributions can be decomposed as a sum of pencil beams with distinctive positions and nominal energies, only pencil beams with the highest nominal energy significantly contribute to dose in the distal edge, and only the outermost pencil beams significantly contribute to the lateral dose falloff. Based on this rationale, we use Monte Carlo simulations of proton pencil beams in a realistic geometry which elemental compositions and mass densities are defined and used as a reference (i.e., ground truth). SECT, DECT and MECT images are simulated from the reference geometry with and without imaging artifacts and further converted into Monte Carlo inputs using each respective image conversion technique. Proton pencil beam transport is simulated in the geometries generated by imaging and compared to transport simulations in the reference geometry. Range prediction from simulated images with SECT, DECT and MECT are compared to those in the ground truth dose distribution to determine range uncertainties for each imaging modality. Lateral dose profiles are also compared to assess the different levels of lateral scattering predicted by each imaging modality. To our knowledge, this study is the first to perform a full Monte Carlo assessment of proton range uncertainties comparing single- and dual-energy CT in a reference patient geometry for which elemental compositions and mass densities are known.

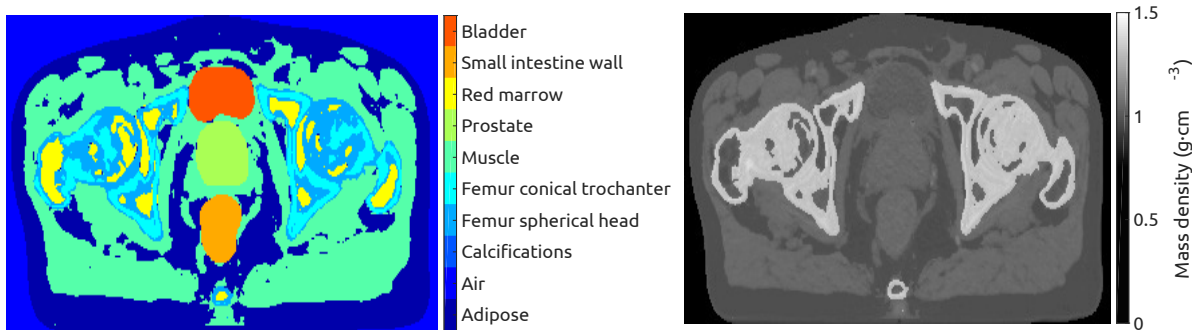


Figure 8.2.1. Material and density maps in the central slice of the ground truth patient

8.2. MATERIALS AND METHODS

8.2.1. Reference patient geometry

The reference patient geometry is created following the method proposed by Remy *et al.* [147]. A real pelvis CT scan of $512 \times 512 \times 68$ voxels of $0.98 \times 0.98 \times 1.5$ mm³ is segmented in 9 global structures by an expert using ECLIPSE (Varian Medical Systems, Inc., Palo Alto, CA). Either prostate, bladder, rectum, bone marrow, femur (spherical head and conical trochanter), adipose, muscle or calcifications is assigned to each structure creating ground truth elemental compositions of the virtual patient. The final number of voxels in the geometry is $321 \times 176 \times 9$. Figure 8.2.1 presents maps of material indexes and mass density of ground truth materials in a central slice of the patient geometry. The elemental weight fractions used for each structure are presented in table 8.2.1. In order to reproduce natural heterogeneity found in organs, the density is assigned voxelwise in the virtual patient following the original distribution of CT numbers. To do so, a linear relationship is established between the CT numbers in a given organ and its reference density, with the constrain that the 0.13th and 99.87th percentiles of CT numbers in each organ yield a density of $\rho_{\text{ref}} - 3\sigma$ and $\rho_{\text{ref}} + 3\sigma$, respectively, with $\sigma = 1.7\%$, as suggested by Yang *et al.* [208].

8.2.2. CT image simulation

To evaluate the impact on range uncertainty of the imaging modality used to extract Monte Carlo inputs, images of the virtual phantom are simulated. Such images should be realistic enough to include beam hardening artifacts and other effects such as the presence of

Tissue	% Mass											Reference density
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	K	Ca	g/cm ³
Adipose tissue 2	11.4	59.8	0.7	27.8	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	0.95
Air	-	-	0.76	0.24	-	-	-	-	-	-	-	0.0012
Calcifications	0.3	1.6	0.5	40.7	-	-	18.7	-	-	-	38.2	3.06
Femur spherical head	7.1	37.9	2.6	34.2	0.1	0.1	5.6	0.2	-	-	12.2	1.33
Femur conical trochanter	6.9	36.6	2.7	34.7	0.1	0.1	5.9	0.2	-	-	12.8	1.36
Muscle skeletal 2	10.2	14.3	3.4	71	0.1	-	0.2	0.3	0.1	0.4	-	1.05
Prostate	10.5	8.9	2.5	77.4	0.2	-	0.1	0.2	0.2	-	-	1.04
Red marrow	10.5	41.4	3.4	43.9	-	-	0.1	0.2	0.2	0.2	-	1.03
Small intestine wall	10.6	11.5	2.2	75.1	0.1	-	0.1	0.1	0.2	0.1	-	1.03
Urine	11.0	0.5	1.0	86.2	0.4	-	0.1	-	0.6	0.2	-	1.02

Table 8.2.1. Elemental compositions and mass densities of the reference patient geometry materials.

partial volumes and streaks due to noise. However, simulating CT images that reproduce the clinical reality is a difficult task, since beam hardening artifacts are corrected by proprietary algorithms and their accuracy varies from one vendor to another. In this study, we perform simulations in two limiting cases in order to set lower and upper bounds on the error on proton range due to imaging in the context of Monte Carlo dose calculation. Thus, CT images are simulated in two ways:

1. Case **A**: data simulated in the image domain using XCOM database [18] and random noise following a zero-mean Gaussian distribution. These images are referred to as best scenario, since no imaging artifact is present.
2. Case **B**: data simulated in the sinogram domain using polyenergetic spectra projections and random noise following a Poisson distribution. These images are referred to as worst scenario, since no form of empirical correction is applied.

For both cases, CT numbers are determined using the standard definition of Hounsfield Unit (HU):

$$\text{HU} = \frac{\mu_{\text{med}} - \mu_{\text{water}}}{\mu_{\text{water}}} \times 1000, \quad (8.1)$$

where μ_{med} and μ_{water} are the attenuation coefficients in the medium of interest and water, respectively, averaged over the normalized overall X-ray spectrum $\psi(E)$. The overall

spectrum $\psi(E)$ is the product of the X-ray source $s(E)$ and detector response $D(E)$. The energy-dependent linear attenuation coefficient is calculated with:

$$\mu_{\text{med}}(E) = \rho_{\text{med}} \sum_{m=1}^M w_m \left(\frac{\mu_m(E)}{\rho} \right), \quad (8.2)$$

where ρ_{med} is the voxel mass density and w_m , $\frac{\mu_m(E)}{\rho}$ are respectively the elemental mass fraction and mass attenuation coefficient of the element of atomic number Z_m in the voxel of interest. Mass attenuation coefficients are taken from the XCOM database [18]. For case **A**, which considers ideal CT numbers, the polyenergetic attenuation μ_{med} is simply obtained by integrating the attenuation over the whole spectrum:

$$\mu_{\text{med}} = \int \psi(E) \mu_{\text{med}}(E) dE \quad (8.3)$$

For case **B**, which considers imaging artifacts, projections of the linear attenuation coefficient $\mu_{\text{med}}(E)$ of each location \mathbf{r} are generated. For a projection angle θ and detector location ξ , the sinogram data is then obtained using

$$p(\xi, \theta) = -\log \int \psi(E) \exp \left(- \int_{\ell(\xi, \theta)} \mu(\mathbf{r}, E) d\ell \right) dE, \quad (8.4)$$

where $\ell(\xi, \theta)$ denotes the path of a ray projected at a beam angle θ towards a detector located at a position ξ , and $\mu(\mathbf{r}, E)$ represents the spatial distribution of energy-dependent linear attenuation coefficients. Numerically, the polyenergetic sinogram of equation 8.4 is modelled as a weighted sum of monoenergetic projections at 1 keV intervals [186], and projections are generated using a strip-integral system model with the MIRT toolbox [53]. A higher-resolution patient geometry ($642 \times 352 \times 9$) is used to generate the sinograms. A total of 720 projections (0 to 360° , sampled at 0.5° intervals) are used, with 729 detectors. The sinogram was downsampled to reconstruct a virtual patient size of $321 \times 176 \times 9$, to match the size of the ground truth geometry. Maps of μ_{med} are finally obtained using a filtered backprojection algorithm (FBP) issued from the same toolbox on the sinogram calculated using equation 8.4, which accurately models beam hardening artifacts throughout the patient geometry. The

attenuation coefficient of water μ_{water} required to calculate the HU are calculated theoretically using equation 8.3. Therefore, our approach does not make any attempt to correct for beam hardening.

8.2.2.1. Spectral data

Three imaging modalities are considered in the current study: SECT, DECT and MECT. For MECT, four energy bins are used, as previously suggested by Lalonde *et al.* [92]. For all situations, spectral information from the Siemens SOMATOM Definition Flash dual-source CT (Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) is used. SECT images are simulated using the 100 kVp spectrum and DECT images are created using a 80 kVp and 140/Sn kVp. For both modalities, the detector response is assumed ideal, *i.e.* $D(E) = E$.

For MECT, a 140 kVp source combined with a photon counting detector is used. Due to numerous physical effects, the number of photons and their energies can be incorrectly estimated by current photon counting detectors. We interpret such effects by considering overlapping energy bins rather than considering a perfect spectral separation by the detector [159]. To generate a realistic response of a photon counting detector, the method of Schlomka *et al.* [158] is implemented. In this approach, a parametric model of the detector spectral response $D(U,E)$ of a CdTe detector for monoenergetic irradiation of energy E is proposed based on experimental measurements. The detector response for each energy bin $D(E)$ is calculated by integrating the detector spectral response $D(U,E)$ for the range of energies U within the bin. The energy thresholds are determined using the constrain that each energy bin should detect the same number of photons from the initial 140 kVp spectrum after an attenuation of 30 cm of water. Any further optimization of the energy thresholds is beyond the scope of this study. The initial 140 kVp spectrum pondered by each energy bin response is shown in figure 8.2.2, along with the other spectra used in this study.

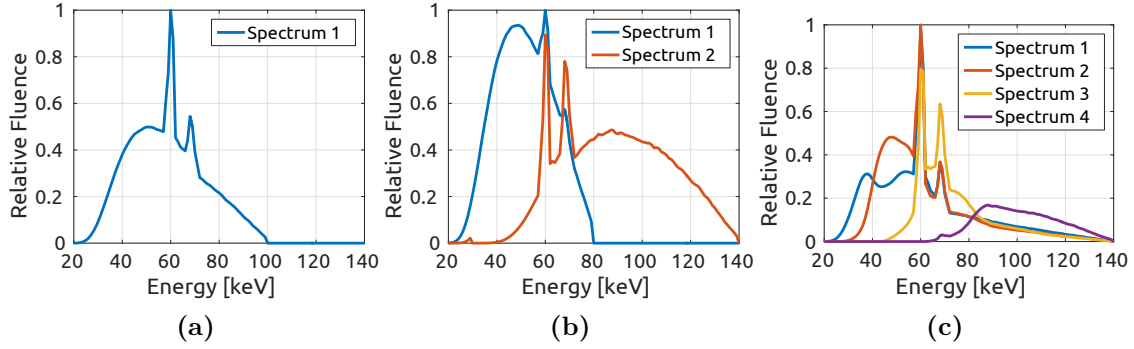


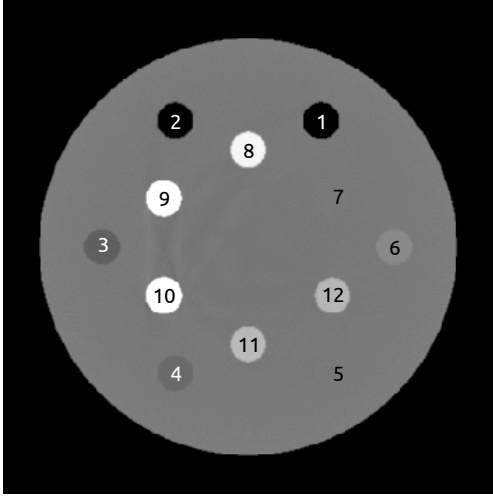
Figure 8.2.2. Relative fluence of the overall spectra $\psi(E)$ used to simulate the CT for (a) SECT, (b) DECT, (c) MECT.

8.2.2.2. Calibration data

All image conversion methods compared in this study are based on stoichiometric calibration and therefore require phantom images to calibrate their parameters. To reproduce their techniques, calibration phantom images are simulated for the 13 inserts of the Gammex-467 phantom using each spectrum and both techniques described in section 8.2.2. The specifications of the phantom were provided by the manufacturer (Gammex, Inc., Middleton, WI). More details about the calibration procedure used for each imaging modality are given in section 8.2.3. The material name, electronic density and position of each insert are shown in figure 8.2.3. The phantom is a 33 cm cylinder composed of 2.8 cm inserts. The pixel size is 1 mm and the grid size is 512×512 pixels.

8.2.2.3. HU noise

For case **A**, zero-mean Gaussian noise with a standard deviation σ_{HU} is added to each voxel, with the values of σ_{HU} taken from table 8.2.2 to match the noise level of case **B**. For case **B**, Poisson-distributed noise is added to the polyenergetic sinograms to generate realistic noise. The number of photons per projected ray (9×10^6) is selected to produce a standard deviation of 12 HU in a circular ROI with a diameter of 30 pixels in the calibration phantom and the 100 kVp spectrum, which reproduces a typical SECT scan. For each imaging modality (SECT, DECT, MECT) and geometry (virtual patient, calibration phantom) the same total number of photons is used. For DECT, the number of photons was equally



Plug #	Material name	ρ_e
1	LN300 lung	0.292
2	LN450 lung	0.477
3	AP6 adipose tissue	0.930
4	BR12 breast	0.957
5	CT solid water	0.988
6	LV1 liver	1.061
7	SR2 brain	1.047
8	CB2-30% CaCO_3	1.280
9	CB2-50% CaCO_3	1.471
10	SB3 cortical bone	1.696
11	B200 bone mineral	1.101
12	IB3 inner bone	1.089

Figure 8.2.3. Geometry, materials and electronic densities used to define the calibration phantom.

distributed to each spectrum, while for MECT the number of photons is distributed proportionally to the relative fluence of each energy bin, given by the integral over all energies of each spectrum shown in figure 8.2.2c). The corresponding noise (standard deviation of the HU in the central ROI of the calibration phantom) for each modality is given in table 8.2.2.

Table 8.2.2. Standard deviations of CT numbers in a central region of the calibration phantom in case **B**. These values are used to generate the image domain Gaussian noise in case **A**.

Spectrum name	σ_{HU}
SECT	12
DECT 80 kVp	18
DECT 140 kVp/Sn	12
MECT (bin #1)	17
MECT (bin #2)	18
MECT (bin #3)	20
MECT (bin #4)	21

8.2.3. Tissue segmentation

8.2.3.1. SECT tissue segmentation

The simulated SECT images of the virtual patient are converted into Monte Carlo inputs using the piecewise parameterization method of Schneider *et al.* (2000) [162]. For this

method, 24 bins of CT numbers are created, each referring to a specific set of elemental weights and the mass density is derived from a linear relationship created between CT numbers and mass density of tabulated tissues. The simulated images of the calibration phantom are used to derive the calibration parameters k_1 and k_2 defined in Schneider *et al.* (2000). In this study, the original elemental composition of all 24 bins is kept, while the CT numbers defining the limits of each bin are adjusted for the calibration.

8.2.3.2. DECT and MECT tissue segmentation

For DECT and MECT data, the method of Lalonde *et al.* is used [92]. Based on the eigentissue decomposition (ETD) formalism first introduced by Lalonde and Bouchard [94], this method extracts the maximum *a posteriori* fraction of virtual materials called eigentissues in each voxel. The eigentissues are defined as the principal component vectors of partial electron densities of tabulated human tissues. The Bayesian adaptation of this method, referred to as Bayesian ETD, consists of using a kernel density estimator to create a prior function that constrains the maximum *a posteriori* solution within realistic bounds. In this study, the method is used exactly as described in reference [92], with a regularization parameter $\alpha = 0.4$. From the voxelwise estimated fraction of eigentissues, one can estimate the elemental composition and mass density. Because the ETD method reduces the dimensionality of tissues elemental composition, negative elemental weights can be obtained. In that case, the negative weight is reassigned to zero before normalizing the fraction of the other elements present in the tissue. The simulated calibration images are used to obtain the coefficients b_l [94] for each spectrum used and for both cases. In this work, an order $L = 4$ is used.

Finally, unlike Schneider *et al.*'s method, the ETD approach can derive as many different materials and densities as there are voxels in the CT volume. This can be problematic in terms of computational efficiency for a Monte Carlo dose calculation, and some algorithms impose a limit on the variety of materials used per simulation. To comply with this limitation, the original elemental composition derived in the entire patient is clustered in 100 classes using the k -means algorithm. As suggested by Lalonde *et al.* [97], the χ^2 distance is used

to measure the similarity between sets of elemental compositions $\{w_m\}$. For SECT, DECT and MECT, the extraction of Monte Carlo inputs from the simulated images is done using the MATLAB software (MathWorks, Natick, MA).

8.2.4. Monte Carlo dose calculation

The impact of image-based tissue characterization methods on proton range uncertainties is evaluated using proton pencil beam configurations. This is based on the rationale that in scanning proton beams, only pencil beams with the highest nominal energy significantly contribute to dose in the distal edge, and only the outermost pencil beams significantly contribute to the lateral dose profile. We simulate the transport of seven individual proton pencil beams incident at different angles with the GEANT4[2] user-code TOPAS (TOOl for PArTicle Simulation, version 3.1) [138]. The 3D maps of mass densities and material indexes for the reference geometry and the geometries derived from image conversion (i.e., SECT, DECT and MECT) are input to TOPAS using an in-house developed TOPAS extension. Different angles around the patient are chosen such that the pencil beam penetrates different proportions of adipose, muscle and bone tissues. Each pencil beam has a Gaussian lateral distribution with a standard deviation of 2 mm while the nominal energy is adjusted to make each beam stop at the centre of the prostate. A total number of 5×10^6 histories are used for each simulation, leading to a type A uncertainty of less than 0.35% on dose where $D \geq 0.8 \times D_{\max}$. Dose distributions are analyzed with the MATLAB software. Profiles of the dose distribution are scored at the centre of each pencil beam and a cubic spline is used to generate percentage depth dose (PDD) curves within the voxelized distribution. The distal position where dose equals to 80% of D_{\max} is used to determine the beam range, defined as R_{80} . Comparison between ranges calculated in the reference patient and the geometries derived from image conversion are compared in order to estimate the range error associated with each modality. Similarly, lateral profiles are scored for each pencil beam, perpendicularly to the beam direction and within the axial plane of the CT images. Lateral profiles are scored at a the depth of D_{\max} of each PDD, such that all lateral profiles are scored at the same water-equivalent depth, but not at necessarily the same position within

the patient. The lateral positions where dose equals 80% of D_{\max} are used to determine the lateral distances for each beam, defined as L_{80} . Values of L_{80} calculated using each imaging modality are compared to ground truth to assess the accuracy of lateral scattering predicted with Monte Carlo simulations using SECT, DECT or MECT. The type A uncertainty on R_{80} and L_{80} inferred from the dose calculation is lower than 0.05 mm.

8.3. RESULTS

Ground truth dose distributions for all seven beams considered in this study are presented in figure 8.3.1. Percentage depth dose (PDD) curves and lateral dose profiles are presented in figures 8.3.2 and 8.3.3 for case **A** and **B** respectively. All dose presented are normalized to D_{\max} of the associated beam calculated in the reference geometry. In table 8.3.1, root mean square (RMS) and mean errors on R_{80} and L_{80} are presented.

Figures 8.3.2 and 8.3.3 show that differences between the ground truth dose and the one calculated from the simulated SECT images are systematically larger than for DECT and MECT. Results in table 8.3.1 show that range predictions are also systematically improved by DECT over SECT, which is in agreement with recent experimental studies [14, 204, 178, 126]. Figure 8.3.2 also reveals that in the ideal conditions of case **A** (best scenario), DECT and MECT generally predict very similar dose profiles and depth dose curves. Larger discrepancies are observed between the imaging modalities in case **B** (worst scenario), as presented in figure 8.3.3. While SECT is still outperformed by the two other imaging modalities, MECT is also generally superior to DECT. Finally, comparing figures 8.3.2 and 8.3.3 highlights that PDDs curves are more affected by imaging artifacts than lateral dose profiles.

As reported in table 8.3.1, results in case **A** suggest that SECT has an intrinsically limited accuracy compared to DECT and MECT. Indeed, when the only imperfection considered is an image-based Gaussian noise, DECT and MECT both provide submillimetric accuracy on range prediction while SECT yields range errors up to 1.50 mm. The accuracy on lateral profiles predicted in optimal conditions of case **A** is also improved by using DECT or MECT over SECT, with a root mean square (RMS) error on L_{80} reduced from 0.34 mm to 0.12

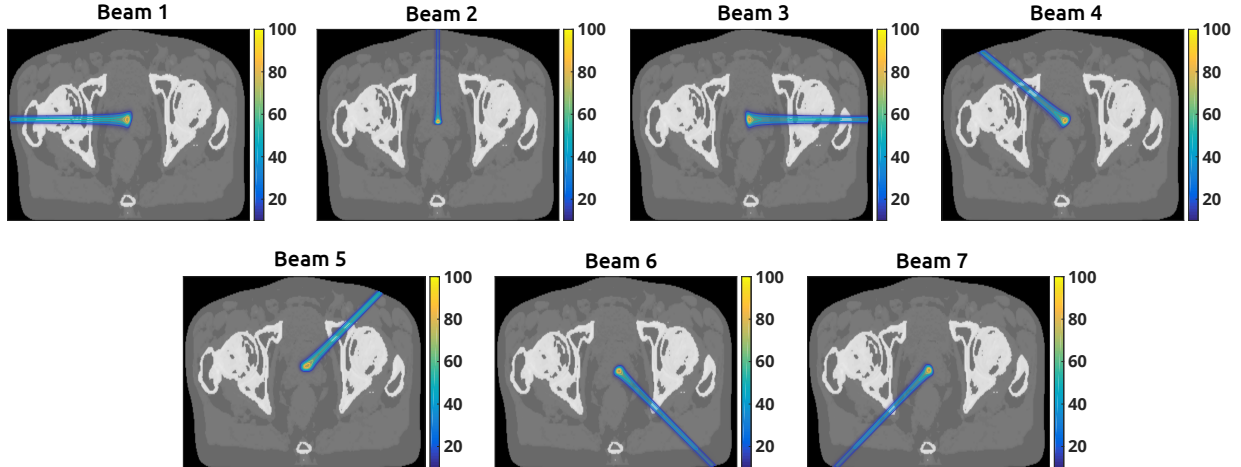


Figure 8.3.1. Dose distributions for the seven proton pencil beams considered in this study. Dose distributions are expressed in percentage of D_{\max} for each pencil beam and presented overlaid on the central slice of the ground truth mass density volume.

Table 8.3.1. Root mean square (RMS), mean and maximum errors on R_{80} and L_{80} for case **A** and case **B**. The maximum error carries the sign of the error.

		Error on R_{80} [%]			Error on R_{80} [mm]			Error L_{80} [mm]		
		RMS	mean	max	RMS	mean	max	RMS	mean	max
Case A	SECT	0.51	-0.42	-0.96	0.78	-0.62	-1.50	0.34	-0.17	-0.74
	DECT	0.33	-0.02	0.63	0.49	-0.08	0.99	0.12	-0.02	0.29
	MECT	0.28	-0.03	0.57	0.42	-0.08	0.90	0.13	-0.02	0.30
Case B	SECT	1.51	1.46	2.08	2.03	1.98	2.89	0.35	-0.12	1.00
	DECT	1.03	0.98	1.40	1.38	1.31	2.17	0.50	-0.30	1.11
	MECT	0.86	-0.08	-1.27	1.12	-1.01	-1.6	0.38	-0.19	0.89

mm and 0.13 mm for DECT and MECT respectively. The maximum lateral displacement of the 80% isodose is also larger with SECT 0.74 mm compared to less than 0.3 mm for both DECT and MECT.

In case **B**, which mostly includes the impact of artifacts related with beam hardening, projection-based noise and image reconstruction, more differences are observed between the three imaging modalities. Results of table 8.3.1 indicates that MECT generally shows the best accuracy. A RMS error on R_{80} of 0.86 mm is obtained with MECT, compared to 1.38 mm and 2.03 mm for DECT and SECT respectively. The maximal error on range is also decreased by using MECT over DECT or SECT, going from 2.08 % for SECT to 1.27 %

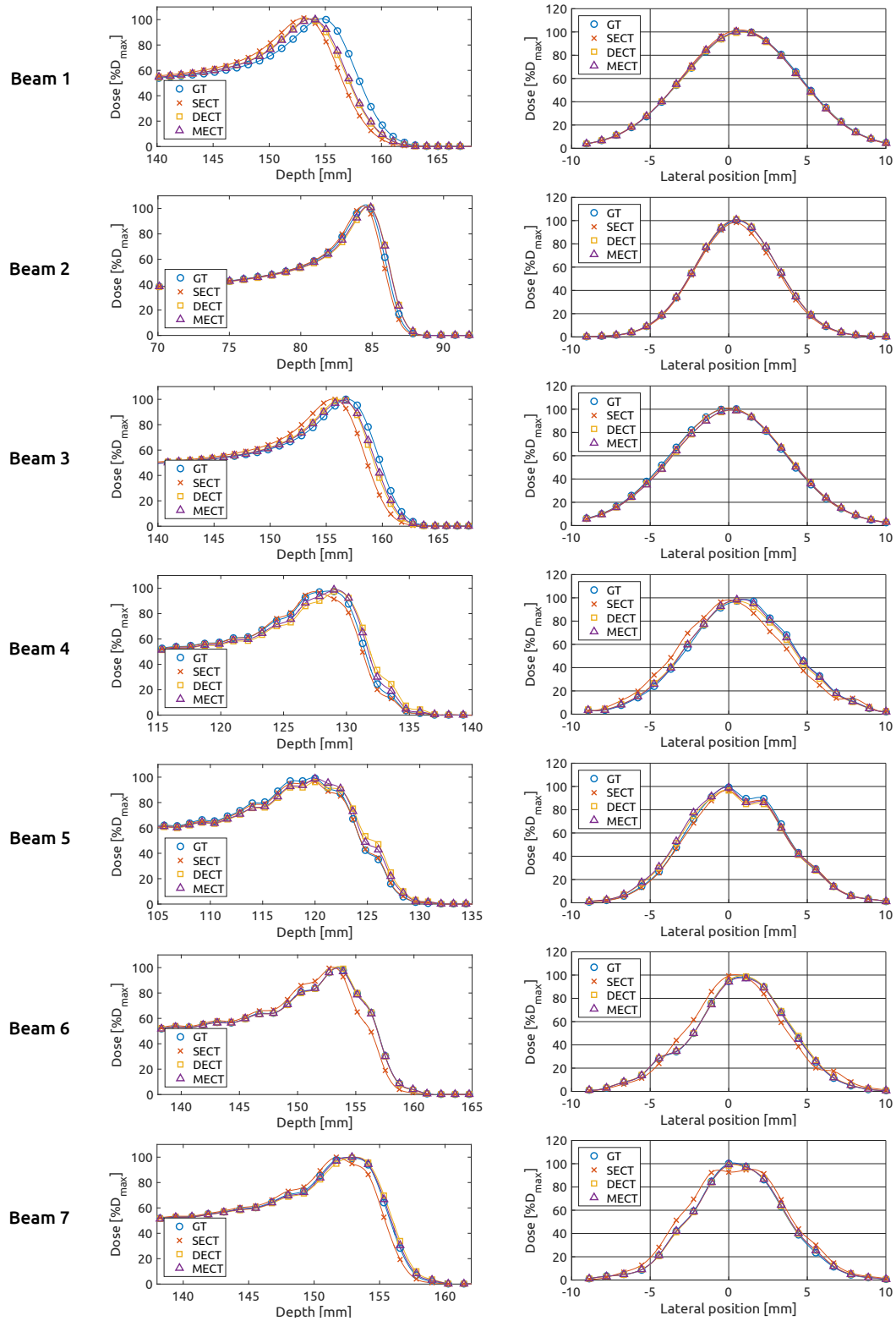


Figure 8.3.2. Left column: Percentage depth dose curves for all beams in the ground truth dose distribution (GT) and using SECT, DECT or MECT in case **A**. The depth of zero corresponds to the skin surface at the center of the beam. Right column: lateral dose profiles at D_{\max} using SECT, DECT and MECT in case **A**. The central position corresponds to the central axis of the pencil beam.

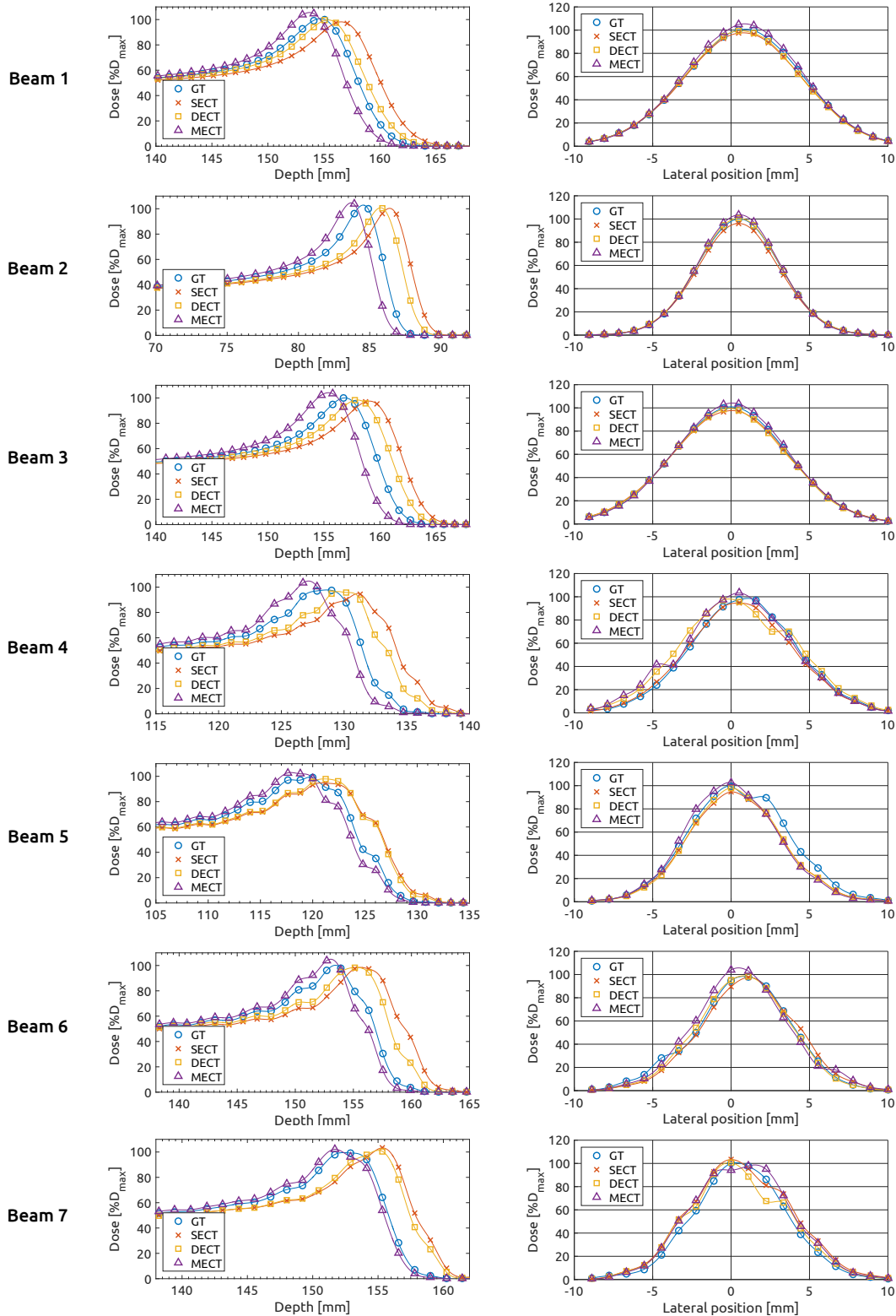


Figure 8.3.3. Left column: Percentage depth dose curves for all beams in the ground truth dose distribution (GT) and using SECT, DECT or MECT in case **B**. The depth of zero corresponds to the skin surface at the center of the beam. Right column: lateral dose profiles at D_{\max} using SECT, DECT and MECT in case **B**. The central position corresponds to the central axis of the pencil beam.

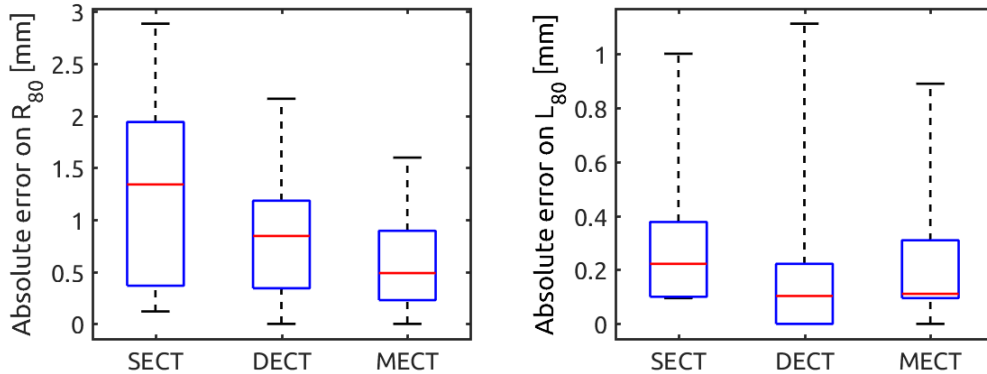


Figure 8.3.4. Statistical distribution of the absolute error (in mm) on R_{80} (left) and L_{80} (right) for each imaging modality, combining data for cases **A** and **B**. The outermost black lines correspond to the maximum errors, the blue boxes encompass the 25th and 75th percentiles, and the red central lines correspond to the medians.

for MECT. The maximum error on L_{80} predicted in case **B** is also slightly reduced by using MECT over SECT, from 1.00 mm to 0.89 mm. However, results do not show improvements on L_{80} from SECT to DECT.

Intervals of absolute errors combining both cases **A** and **B** are shown in figure 8.3.4. Because this data contains the best and worst scenarios, one should expect that data reflecting clinical reality is found within these errors spreads. The left plot shows that the spread of absolute errors on R_{80} systematically diminishes with increasing number of energies. The right plot shows that the spread of absolute errors on L_{80} is also slightly diminished from SECT to MECT, but does not reflect a clear trend with DECT. Nevertheless, a submillimetric accuracy is achieved for all imaging modalities except for one pencil beam with DECT.

8.4. DISCUSSION AND CONCLUSION

In this paper, we evaluate and compare the accuracy of proton beam range predictions using material inputs derived from simulated SECT, DECT and MECT images. A realistic voxelized patient geometry is defined with assigned elemental compositions and mass densities based on a male pelvis CT scan. The reference geometry is used to simulate images based on two limit conditions: 1) best scenario in the imaging domain where CT data is ideal (case **A**), and 2) worst scenario in the sinogram domain where CT data is reconstructed

with FBP and no empirical correction (case **B**). In both cases, a realistic noise level is added to the data. For each imaging modality, error intervals of proton range are predicted from Monte Carlo simulations of cases **A** and **B** and the ground truth dose distributions obtained with the reference geometry. Pencil beams from seven angles are simulated in the patient geometries using TOPAS.

In case **A**, both DECT and MECT outperform SECT, but only a small difference is observed between the two modalities. Indeed, results of table 8.3.1 suggest that beam ranges predictions are more accurate with MECT, while lateral scattering seems slightly better estimated using DECT. Nevertheless, it is important to stress out that the magnitude of the differences between MECT and DECT observed in case **A** are probably not clinically relevant when considering all sources of uncertainties involved in a treatment process. Therefore, results for case **A** suggest that, in optimal imaging conditions, DECT has the potential to reduce the uncertainty on Monte Carlo predicted proton beam ranges, and that MECT will only marginally improve this accuracy.

A comparison of results of cases **A** and **B** suggest that MECT might be more robust against imaging artifacts than SECT and DECT. Indeed, while the accuracy of proton ranges predicted with these two imaging modalities is noticeably impaired by the additional consideration of beam hardening and imaging reconstruction artifacts, MECT only shows a slight degradation of its performance. The fact that range errors of DECT and SECT in case **B** are systematically positive suggests that beam hardening is one of the imaging artifacts with the biggest impact on range accuracy. Indeed, beam hardening induces underestimated CT numbers between dense structures, that generally leads to an underestimation of the underlying tissues' density or proton stopping power. Our results indicate that MECT used with the Bayesian ETD method might be more robust against the erroneous attenuation measurement induced by beam hardening. Indeed, the use of a Bayesian estimator to convert the MECT and DECT data into Monte Carlo inputs constrains the solution within reasonable bounds, which generally makes the method robust against noise, but also toward

systematic errors such as beam-hardening artifacts. While this regularization does not appear to be sufficient to overcome the impact of beam-hardening on DECT data, the higher dimensionality of the MECT data potentially allows a better *a posteriori* estimation of the proton stopping power in voxels affected by beam hardening. This is an interesting finding that is worth future investigations in experimental conditions.

Previous studies demonstrated that CT noise can severely limit the benefits of using DECT over SECT for proton range prediction [179, 13, 92, 215]. For MECT, the additional degrees of liberty make the solution even more sensitive to erroneous CT numbers induced by noise [6] and the use of a regularization scheme is mandatory to extract reliable physical parameters. In this study, the method used to convert the simulated DECT and MECT images in Monte Carlo inputs was specifically developed to be robust to noise. In that regard, results of case **A** suggest that the Bayesian approach of Lalonde *et al.* [92] is successful in limiting the impact of CT noise on the accuracy of DECT and MECT. However, conversely to the previous publication, no noticeable gain of MECT over DECT was observed in this study when only CT noise is considered. This is likely due to the different energy bins used in this both studies, as ideal MECT bins with no spectral overlap were considered in [92].

It is worth pointing out that the simulated images used in case **B** suffer from a level of beam hardening larger than what is expected with a state-of-the-art correction algorithm (i.e., vendor’s proprietary algorithms). Although most likely overestimated, the impact of beam hardening was partially mitigated by simulating images of a calibration phantom for all spectra used the same way as patient images were simulated. The fact that the magnitude of RMS error on beam range obtained for SECT is similar to what is reported from experimental studies [157, 14] suggests that the chosen methodology was sufficiently realistic to give an upper boundary on range uncertainty for SECT using Monte Carlo dose calculation. While the error on range observed for SECT in this study is slightly lower than the predicted value of [134] (2.4%), it is important to mention that some sources of uncertainties were absent in this study, such as the biological range uncertainty and the uncertainty on I -values, for which recent studies proposed novel methods to mitigate its

impact [12, 40]. Finally, the methodology of case **B** also allows observing that MECT used along with an image based regularized material decomposition such as the Bayesian ETD method of Lalonde *et al.* [92] might reduce the need for using empirical post-reconstruction beam hardening corrections.

A limitation of this study that warrants mention is the underestimation of the variety of materials expected to be found in patients. Indeed, while the density of each organ is allowed to vary in the reference patient geometry, the underlying elemental composition is uniform for each organ. In reality, it is expected to observe a larger diversity in the elemental composition within a patient body [203] potentially leading to an increased uncertainty on range. However, previous studies demonstrated that DECT was less sensitive than SECT to variations in elemental composition of tabulated tissues [206, 103]. Therefore, it is not expected that this approximation impairs the main conclusions of this study.

Generally, it is observed that in the idealistic condition where only Gaussian noise is affecting the CT data, DECT or MECT only slightly improves the accuracy of range prediction. In these conditions, no evident gain is observed in using MECT over DECT. However, when the CT images are corrupted and contains imaging artifacts such as beam hardening, partial volumes, and streak artifacts, still DECT performs better than SECT, but MECT is noticeably more accurate than both SECT and DECT. These results suggest that MECT might be more robust than the two other imaging modalities against imaging artifacts. However, it is important to mention that this conclusion might not be generalizable to any DECT/MECT method. While the Bayesian ETD method used in this study was shown to yield similar results as a state-of-the-art method DECT when applied on real images [14], it must be pointed out that different methods can respond differently to imaging artifacts and noise. Readers should therefore be aware that results presented in this study are specific to the methods employed. Future work should investigate the potential of pre-reconstruction methods to make MECT and especially DECT methods more robust against beam hardening artifacts. Raw data offer the potential of correcting the impact of beam hardening more

efficiently than empirical approaches. In that regard, performing ETD in the sinogram domain instead of the image domain might lead to a more accurate extraction of Monte Carlo inputs. Previous studies demonstrated the potential of pre-reconstruction approaches to improve the accuracy of proton stopping powers [194, 215], but the impact of such approaches on the accuracy of Monte Carlo inputs is yet to be quantified.

8.5. ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge financial support by the Fonds de recherche du Quebec - Nature et Technologies (FRQNT) Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

Chapitre 9

AUTRES CONTRIBUTIONS À LA RECHERCHE

Les travaux rapportés dans cette thèse ont eu des répercussions dans divers projets où la méthode ETD fut soit adaptée, soit appliquée dans un contexte autre que celui au cœur de cet ouvrage. Ce chapitre met en lumière les autres contributions à la recherche effectuées durant ce doctorat en discutant de l'apport fait à titre de premier, second ou troisième auteur sur différentes publications scientifiques complémentaires au projet central. Ces contributions sont regroupées dans trois grandes catégories, soient le calcul de dose en curiethérapie, l'utilisation du DECT pour la protonthérapie et le MECT en présence d'agents de contraste.

9.1. CALCUL DE DOSE EN CURIETHÉRAPIE

Dans cette section, l'article suivant est présenté :

- Remy C, **Lalonde A**, Béliveau-Nadeau D, Carrier JF and Bouchard H (2018). Dosimetric impact of dual-energy CT tissue segmentation for low-energy prostate brachytherapy : A Monte Carlo study. *Physics in Medicine and Biology*, 63(2), 5013.

pour lequel la contribution fut :

- Conception du design de l'étude
- Co-direction du projet
- Implémentation de la méthode DECT
- Support scientifique
- Analyse des résultats

Dans cet article, l'impact dosimétrique de la segmentation de tissus au DECT pour la curiethérapie de bas débit est étudié. Comme il l'a été brièvement expliqué au chapitre 3, ce type de traitement consiste à insérer des sources radioactives émettant typiquement des rayons X de faible énergie (quelques dizaines de keV) à l'intérieur même du volume à traiter. Dans ces circonstances, les rayons X émis par la source ont une faible portée et déposeront de l'énergie dans les tissus à traiter par effet photoélectrique principalement. Or, puisque la section efficace d'interaction atomique de l'effet photoélectrique est fortement influencée par la nature chimique du milieu (dépendances en $\sim Z^4$), un calcul de dose fiable en curiethérapie de bas débit demande une caractérisation précise des tissus.

Tel qu'observé au chapitre 4, la méthode ETD employée au DECT a le potentiel de calculer précisément les coefficients d'absorption énergétiques (EAC) des tissus. Dans l'article de Remy et coll. (2018), une étude est mise sur pied pour déterminer l'impact dosimétrique que la méthode ETD pourrait avoir dans un cas réel. Pour ce faire, un patient virtuel est créé à l'aide d'une méthode originale, qui fut reprise au chapitre 8. Ainsi, le scan pelvien d'un patient réel est utilisé pour définir une géométrie de référence, dans laquelle une composition chimique et une valeur de densité sont assignées pour construire un patient virtuel. Des images du patient virtuel sont ensuite simulées, mais n'introduisent pas d'artéfacts autres que le bruit, l'outil de simulation d'images employé au chapitre 8 n'étant pas encore mis sur pied au moment de cette publication. De plus, seuls le SECT et le DECT sont comparés dans cette étude. Dans le premier cas, la méthode de Schneider et coll. (2000) est utilisée alors que dans la méthode ETD bayésienne est retenue dans le deuxième. Un plan de traitement de curiethérapie pour la prostate est conçu par un expert, puis simulé à l'aide de la plateforme Brachydose[182], construite sur la suite Monte Carlo EGSnrc. Les distributions de dose obtenues à partir des images SECT et DECT sont comparées à celle de référence pour quantifier l'impact dosimétrique de la modalité d'imagerie utilisée pour la segmentation de tissus et le potentiel de la méthode ETD à améliorer la précision du calcul de dose en curiethérapie de bas débit.

La figure 9.1.1 donne un aperçu des résultats obtenus dans cette étude, en comparant la distribution d'erreur sur la dose absorbée obtenue au SECT et au DECT pour deux niveaux de bruits. L'exemple rapporté dans cette figure est un cas où des calcifications importantes sont observées à l'intérieur de la prostate, un phénomène pouvant introduire des erreurs significatives dans le calcul dose si la méthode de caractérisation des tissus n'est pas adéquate [50]. La figure 9.1.1 démontre clairement que la méthode ETD bayésienne permet de réduire considérablement les erreurs sur le calcul de la dose obtenues avec la méthode SECT de référence. De plus, les résultats indiquent que la méthode est suffisamment robuste pour conserver ces gains en présence de bruit.

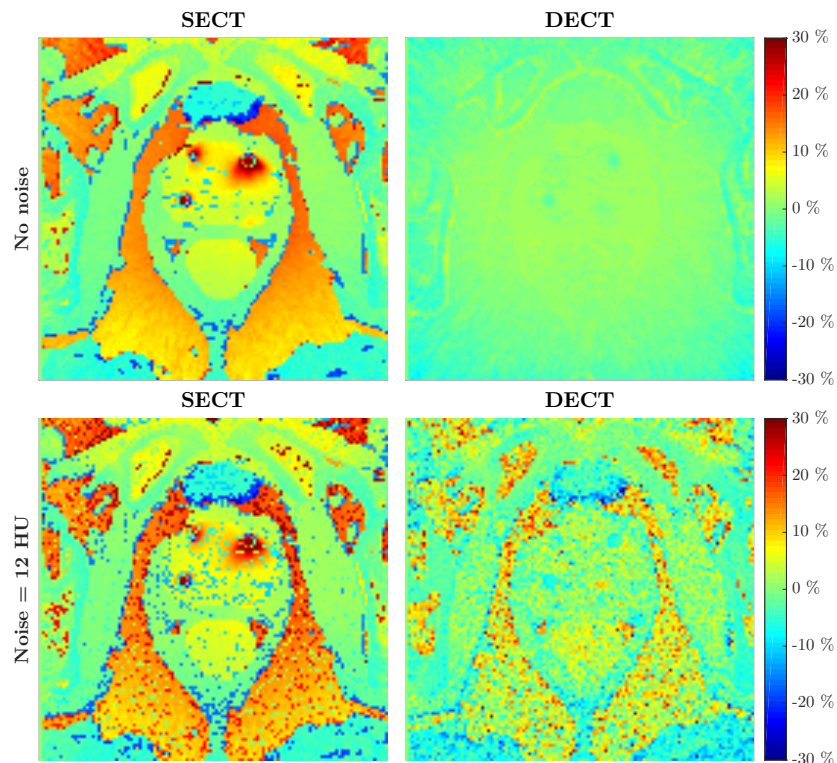


FIGURE 9.1.1. Erreur relative (en %) de la dose calculée à partir d'images SECT et DECT. Figure adaptée de [147]

L'article de Remy et coll. (2018) inclut également une analyse l'impact du niveau calcifications sur le calcul de dose, deux autres niveaux de bruit, ainsi qu'une analyse détaillée de plusieurs paramètres dosimétriques d'intérêt en curiethérapie. Globalement, cette étude a permis de démontrer le potentiel de la méthode ETD utilisée au DECT pour améliorer la qualité du calcul de dose en curiethérapie de bas débit. Pour terminer, il est bon de souligner

que ces travaux ont été présentés par affiche dans une conférence internationale à Naples en 2017.

9.2. DECT POUR LA PROTONTHÉRAPIE

Le projet central de cette thèse est une évaluation Monte Carlo de l'impact du MECT sur la précision du calcul de la portée des protons. Cependant, des travaux menés parallèlement par Esther Bär, du University College London, ont étudié le potentiel du DECT dans un cadre théorique et expérimental, puisque cette modalité est déjà commercialement disponible, contrairement au CT spectral. Trois projets découlant partiellement de la méthode ETD et de son adaptation bayésienne sont résumés ici.

9.2.1. Étude théorique

Cette section est à propose de la publication suivante :

- Bär E, **Lalonde A**, Royle G, Lu H-M, & Bouchard H (2017). The potential of dual-energy CT to reduce proton beam range uncertainties. *Medical Physics*, 44(6), 2332,

où les contributions suivantes ont été faites :

- Implémentation de 3 des 9 méthodes comparées
- Analyse des résultats
- Rédaction et révision de l'article.

Dans cet article, une revue de neuf formalismes permettant le calcul du SPR à partir de données DECT est faite. Parmi ces neuf formalismes, trois sont compatibles avec le calcul de dose Monte Carlo, incluant la méthode ETD. Le but de cette étude est de fournir un aperçu du potentiel du DECT pour réduire l'incertitude sur la portée des protons en plus de démontrer les similitudes et les différences entre les méthodes disponibles au moment de la publication (d'autres ont depuis été publiées).

À partir d'un fantôme numérique d'abdomen humain, des images CT sont simulées avec le logiciel *ImaSim* [100]. Les différents formalismes considérés sont appliqués aux images

simulées, puis des histogrammes de l'erreur sur le SPR prédit sont construits pour évaluer la performance de chaque méthode. Un aperçu des histogrammes obtenus dans ces conditions est fourni à la figure 9.2.1.

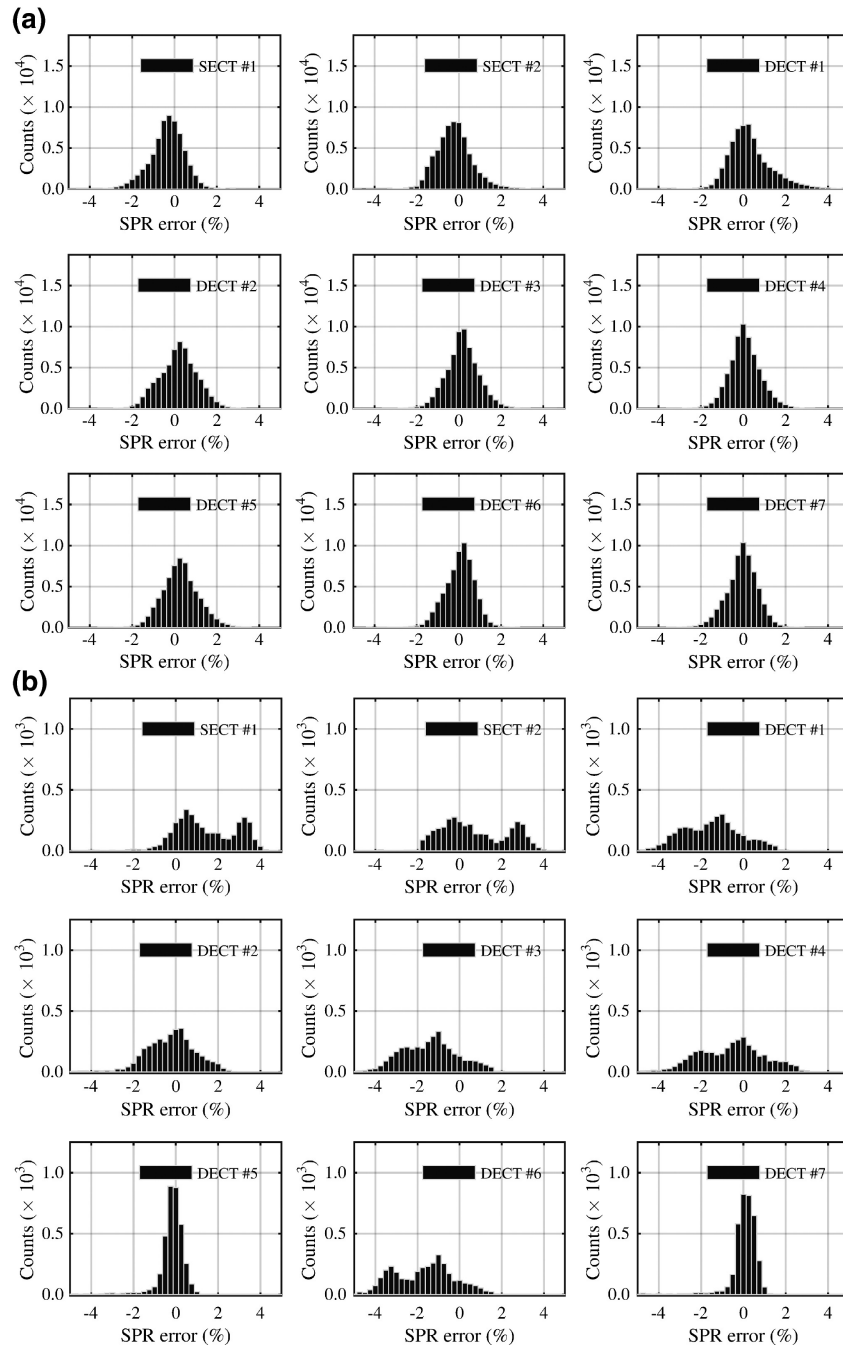


FIGURE 9.2.1. Fonctions de densité de probabilité de l'erreur générées pour chaque méthode appliquée sur les images simulées sans bruit pour (a) les tissus mous et (b) les os. Les méthodes SECT #1 et #2 sont celles de Schneider et coll. (1996) et Schneider et coll. (2000) respectivement, alors que la méthode ETD est représentée au numéro 7. Figure tirée de [13]

La figure 9.2.1 démontre que la méthode ETD performe aussi bien, sinon mieux que la plupart des formalismes DECT et qu'elle prédit généralement plus précisément le SPR que les deux méthodes SECT de référence, particulièrement dans les os. Cet article permet donc de valider l'utilisation de la méthode ETD pour le calcul du SPR, du moins sur des images à peu près libres d'artéfacts d'imagerie. Une autre portion de cette étude s'est quant à elle intéressée à l'impact du bruit sur la performance de chaque méthode. À cet égard, l'étude a démontré que les avantages du DECT illustrés à la figure 9.2.1 sont perdus au fur et à mesure que du bruit est ajouté sur les images CT et ce, pour l'ensemble des méthodes considérées. Cette observation importante contribua à motiver la création de la méthode bayésienne présentée au chapitre 5. Finalement, il est bon de mentionner que les travaux derrière cette étude ont été retenus pour une présentation orale à la conférence PPRIG 2017 et une présentation par affiche dans le cadre du congrès annuel de l'AAPM en 2016.

9.2.2. Étude expérimentale

Dans cette section, l'article suivant est présenté :

- Bär E , **Lalonde A**, Zhang R, Jee K, Yang K, Sharp G, Liu B, Royle G , Bouchard H, Lu HM (2018). Experimental validation of two dual-energy CT methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples. *Medical Physics*, 45(1), 48

et pour lequel les contributions suivantes ont été faites :

- Implémentation de la méthode ETD bayésienne
- Modélisation et simulations Monte Carlo de l'expérience
- Analyse des résultats
- Discussion générale du projet
- Rédaction et révision de l'article.

Cet article consiste en une validation expérimentale de deux méthodes DECT pour le calcul de la portée des protons à l'aide d'échantillons biologiques. La portion expérimentale de cette étude a été entièrement menée au Massachusetts General Hospital (MGH) de Boston,

centre hospitalier affilié à l'Université Harvard. Globalement, ce projet visait à confirmer expérimentalement les observations théoriques de l'article précédent et déterminer l'impact de la méthode ETD bayésienne dans des conditions réelles. Pour ce faire, des tissus animaux frais obtenus chez un boucher ont été placés à l'intérieur de boîtes de plastique scellées afin de servir d'échantillons tests. Les échantillons ont été scannés au SECT et au DECT, puis irradiés à l'aide d'un faisceau de protons. Un panneau de détecteur permettait de déterminer l'intensité du faisceau à sa sortie des échantillons animaux, à l'aide d'une méthode nommée *dose extinction* [214], dont le processus est présenté à la figure 9.2.2. Cette méthode consiste

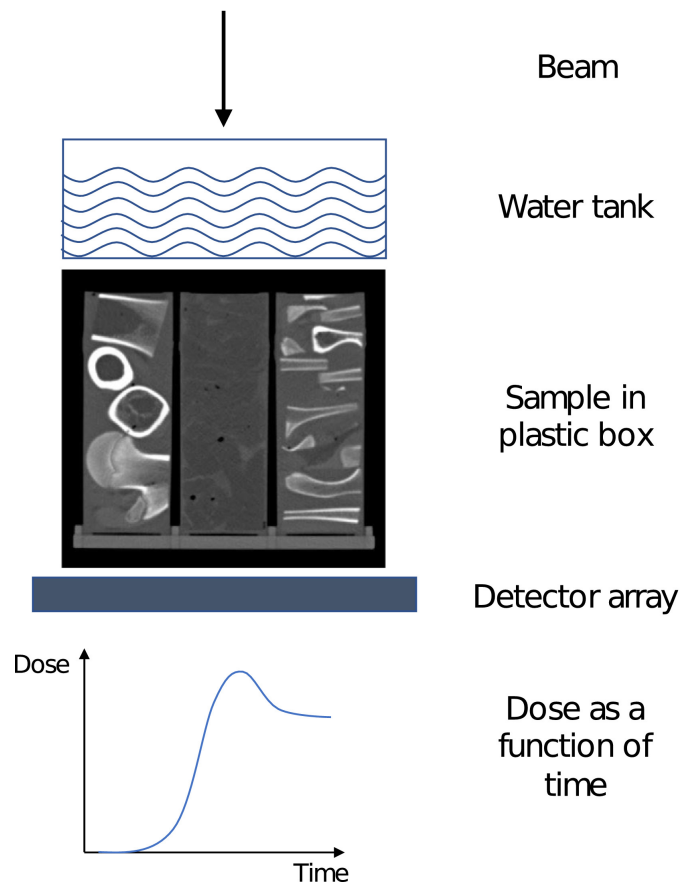


FIGURE 9.2.2. Méthodologie expérimentale de la méthode d'extinction de la dose pour déterminer le pouvoir d'arrêt des échantillons biologiques. Figure tirée de [14]

à irradier de façon continue les échantillons devant lesquels est placé un réservoir d'eau. Durant l'irradiation, le réservoir est progressivement vidé de son eau à l'aide d'une pompe au débit contrôlé. Ainsi, au fur et à mesure que l'eau est extraite du réservoir, le faisceau de protons pénètre de plus en plus loin dans les échantillons biologiques, jusqu'au point où il

atteint le panneau de détecteurs. En corrélant le moment où le faisceau de protons est détecté à la quantité d'eau extraite du réservoir, il est possible de déterminer l'épaisseur équivalente en eau de chaque échantillon, quantité directement convertible en valeur de SPR.

Trois méthodes sont comparées dans cette étude, soient celles de Schneider et coll. (1996), Bourque et coll. (2014) et la méthode ETD bayésienne de Lalonde et coll. (2017). Pour comparer les résultats expérimentaux à ceux prédits avec chaque méthode, il fut important de procéder à des simulations Monte Carlo pour bien modéliser la dégradation du faisceau de protons à l'intérieur des échantillons hétérogènes. Or, puisque les deux premières méthodes mentionnées ci-haut ne permettent pas de déterminer des paramètres pour le calcul de dose Monte Carlo, une méthode empirique de conversion des valeurs SPR vers un ensemble de fractions élémentaires et de densité a été appliquée aux volumes de SPR prédits par les trois méthodes.

À la figure 9.2.3, la distribution de l'erreur sur la prédiction de la portée des protons faite par la méthode ETD bayésienne est comparée à celle obtenue au SECT. Ces résultats démontrent clairement le potentiel de la méthode à réduire l'incertitude sur la portée des protons et offrent une validation expérimentale aux observations faites précédemment dans un cadre théorique. Globalement, cette publication aura permis d'établir avec un haut degré de confiance que le DECT est une solution fiable pour réduire l'incertitude sur la portée des protons dans la clinique et ce à court terme, compte tenu de sa disponibilité commerciale.

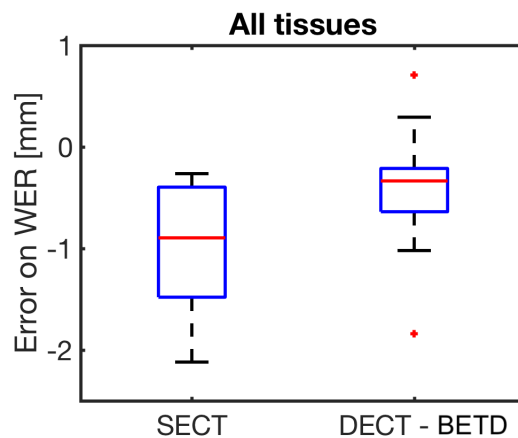


FIGURE 9.2.3. Distribution d'erreur sur le calcul de la portée par la méthode ETD bayésienne (BETD) par rapport au SECT.

En terminant, il est bon de mentionner que cet article a été retenu comme choix de l'éditeur dans la revue *Medical Physics*, en plus de se voir décerner le prix du meilleur article en physique médicale de 2018 au *University College London* (UCL). Les travaux derrière cette publication ont également été sélectionnés pour une présentation orale dans la session du *Science Council* lors du congrès annuel de l'AAPM en 2016. Ils ont de plus été présentés au congrès ENLIGHT de 2018 et sélectionnés parmi les trois meilleures affiches de la conférence.

9.2.3. Optimisation des valeurs élémentaires de potentiel d'excitation moyen

Cette section concerne la publication suivante :

- Bär E, Andreo P, **Lalonde A**, Royle G and Bouchard H. (2018). Optimized I-values for the use with the Bragg additivity rule and their impact on proton stopping power and range uncertainty. *Physics in Medicine and Biology*, 63(16), 165007

dont la contribution consiste en :

- Support pour les simulations Monte Carlo
- Analyse des résultats
- Discussion du projet
- Révision de l'article.

Cet article s'intéresse à une source d'incertitude potentiellement importante en proton-thérapie qui n'est pas abordée directement dans le cadre de cette thèse, soit les valeurs de potentiel d'excitation moyen I employées pour calculer le SPR des tissus. En effet, même si la composition élémentaire d'un matériau est connue parfaitement, une incertitude subsiste lorsque vient le moment de déterminer son pouvoir d'arrêt relatif à l'eau, en raison de l'incertitude parfois importante sur les valeurs de potentiel d'excitation moyen de référence pour les éléments. À cet égard, certaines études publiées dans la dernière décennie attribuent au paramètre I une erreur pouvant aller jusqu'à 1.5% sur la portée des protons [134, 8]. Cette incertitude n'est pas abordée directement dans ce projet de doctorat, puisqu'elle est indépendante de la méthode proposée. Malgré tout, la volonté de permettre une utilisation

optimale de la méthode ETD a contribué à la motivation derrière cet article, qui propose un nouvel ensemble de valeurs I pour les éléments des tissus humains. À partir d'une revue exhaustive de la littérature et des études suggérant des valeurs de potentiel d'excitation moyen, une analyse d'incertitude rigoureuse est effectuée pour obtenir un nouvel ensemble de valeurs I pour les éléments chimiques. Ces nouvelles valeurs minimisent l'erreur totale lorsque combinées avec la loi de Bragg, comme cela est le cas pour la méthode ETD. À l'aide de simulations Monte Carlo, il est démontré que ce nouvel ensemble permet de limiter l'erreur introduite par le paramètre I sur la portée des protons entre 0.31% and 0.47%, soit une valeur sensiblement inférieure à l'estimation initiale de 1.5%.

9.3. MECT EN PRÉSENCE D'UN AGENT DE CONTRASTE

9.3.1. Adaptation de la méthode ETD

Dans cette section l'article suivant est abordé :

- Lapointe A, **Lalonde A**, Bahig H, Carrier JF, Bedwani H, & Bouchard H (2018). Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy CT for radiotherapy applications. *Medical Physics*, 45(7), 3086

où la contribution faite durant ce doctorat est :

- Calculs numériques
- Discussion du projet
- Révision de l'article.

Cet article introduit une adaptation pratique de la méthode ETD pour le calcul de dose à partir d'images DECT en présence d'un agent de contraste. En effet, le recours à un tel agent est une pratique courante en radiothérapie. Il s'agit d'un composé à base d'iode, dont la nature ($Z=53$) favorise les interactions par effet photoélectrique en imagerie CT. Généralement, l'agent de contraste est dilué dans une solution injectée par intraveineuse au patient tout juste avant son scan. L'agent étant alors en circulation dans le sang du patient, il rehausse le signal perçu dans les régions hypervascularisées par rapport aux tissus

environnants, augmentant du même coup le contraste observé dans l'image. Selon le délai entre l'injection et l'acquisition CT, la distribution de l'agent de contraste passera d'une phase dite artérielle à une phase veineuse. Le choix de la phase durant laquelle l'agent de contraste est imagé dépend du type d'organe que l'on cherche à faire ressortir sur l'image. Des protocoles bien établis dictent la procédure à suivre pour obtenir différents types de contraste sur l'image CT.

Dans tous les cas, l'utilisation d'un agent de contraste intraveineux sert à remédier au faible contraste entre les tissus mous généralement obtenu en imagerie CT. Cela facilite l'identification du GTV ou encore d'un organe à risque par le radio-oncologue. Cependant, il est généralement considéré que l'image rehaussée par l'agent de contraste ne devrait idéalement pas être utilisée pour le calcul de dose, car l'atténuation mesurée dans certains organes y est artificiellement élevée. Il est bon de souligner que certaines modalités de traitement, telles que la protonthérapie, sont plus susceptibles d'être affectées par la présence de l'agent de contraste que d'autres. Dans tous les cas, il arrive fréquemment qu'un deuxième scan soit prescrit pour la planification de traitement, ce qui double la dose de radiation d'imagerie donnée au patient.

Dans le but d'éviter le recours à ce deuxième scan, l'utilisation du DECT a été proposée afin de générer une image dite virtuellement sans contraste (*virtual non-contrast*, VNC) à partir d'un seul et unique scan injecté[213, 47, 185]. Le concept d'une telle approche est d'isoler la contribution de l'agent de contraste dans le signal DECT, puis de reproduire un scan artificiel où celle-ci est retirée. Le VNC a originalement été développé pour des applications en radiologie, mais cette étude évalue la possibilité d'adapter le concept au contexte de la radiothérapie, où la nature quantitative des données CT doit être conservée.

Dans cet article, une approche VNC issue de la méthode ETD est proposée puis testée sur des images de patients. Globalement, cette méthode consiste à faire de la décomposition en tissus propres où l'un des tissus mous de base est remplacé par l'agent de contraste. Ainsi, en DECT, le signal sera décomposé non pas en terme de deux composantes principales et une composante résiduelle, mais bien selon une composante principale, une résiduelle, et la

solution d'agent de contraste. Ainsi, la paramétrisation proposée au chapitre 4 à l'équation 5.17 est adaptée de la façon suivante :

$$u = \rho_e \left[\lambda f_C + \frac{1 - \lambda}{\rho_{e,\text{VNC}}} (y_0 f_0^{\text{pc}} + y_1 f_1^{\text{pc}}) \right] \quad (9.1)$$

,
où λ_C est la fraction électronique de l'agent de contraste dans le voxel et f_C sa section efficace d'atténuation par électron relative à l'eau, déterminé à partir d'une nouvelle procédure d'étalonnage adaptée aux matériaux de haut nombre atomique également introduite dans l'article. À l'aide de mesures obtenues à deux énergies distinctes, il est possible de résoudre le paramètre y_1 de l'équation 9.1, à partir duquel la composition élémentaire et la densité du tissu pourront être estimées. De son côté, l'image VNC est donnée par :

$$u_{\text{VNC}} = \frac{\rho_{e,\text{VNC}}}{1 - \lambda} \left[\frac{u}{\rho_e} - \lambda f_C \right]. \quad (9.2)$$

L'article de Lapointe et coll. (2018) [109] se penche principalement sur deux cas de figure : 1- celui où un *a priori* est établi par rapport à la nature du tissu sous-jacent à la région rehaussée et 2- celui où aucun *a priori* sur la nature du tissu n'est fait. Les résultats de l'étude démontrent qu'une décomposition à deux matériaux employant l'agent de contraste et le tissu déterminé par *a priori* offre la meilleure performance lorsque la région rehaussée est isolée du reste de l'image et, bien évidemment, lorsque le tissu identifié est le bon (par exemple : rein, poumon, aorte, etc.). Cependant si l'image entière est analysée, comme cela pourrait être le cas pour un scan de planification où l'agent de constrate est réparti un peu partout dans l'image, il est démontré que la méthode ETD adaptée offre la meilleure performance. La capacité de la méthode ETD à générer une image virtuellement sans contraste est démontrée à la figure 9.3.1

Les résultats de l'article démontrent également que la méthode permet d'obtenir des images VNC où la nature quantitative des tissus sous-jacents est conservée. Parmi trois approches, la méthode ETD est en effet celle qui prédit le plus précisément trois paramètres

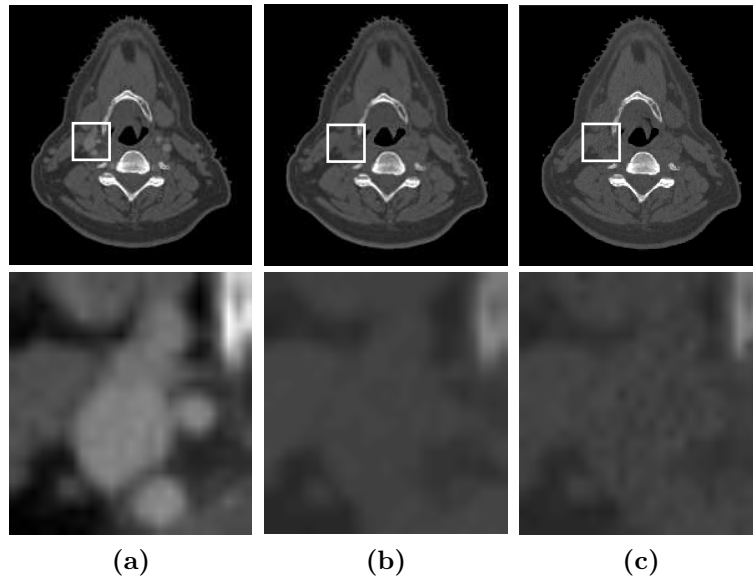


FIGURE 9.3.1. Images d'un patient ORL : (a) Image rehaussée par agent de contraste, (b) Image SECT non rehaussée, (c) Image virtuellement sans contraste générée à l'aide de la méthode ETD. Figure courtoisement fournie par Andréanne Lapointe et tirée de [108].

physiques étroitement reliés à la dose absorbée en radiothérapie soient le EAC des photons de faible énergie, le SPR des protons et le LAC (coefficient d'atténuation linéaire) des photons d'environ 1 MeV.

En conclusion, cette étude propose une application directe et concrète de la méthode ETD qui ouvre la porte à l'utilisation d'images VNC pour le calcul de dose en radiothérapie. Il s'agit d'une contribution significative au domaine puisque cette technique n'était historiquement employée d'abord et avant tout qu'en radiologie. Finalement, il est bon de souligner que ces travaux ont été retenus pour une présentation orale au congrès annuel de l'AAPM en 2017.

9.3.2. Application en protonthérapie

Cette section est à propos de l'article :

- **Lalonde A**, Xie Y, Burgdorf B, O'Reilly S, Ingram WS, Yin L, Zou W, Dong L, Bouchard H, Teo BK (2019). Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy computed tomography. *Physics in Medicine and Biology*

où la contribution est détaillée à l'annexe A.

Cet article a été publié dans la revue *Physics in Medicine and Biology* et est présenté en annexe A. Il s'agit d'un projet issu d'une collaboration avec le *Robert's Proton Therapy Center* de l'*University of Pennsylvania Hospital*, où un séjour de recherche de trois mois a été effectué. Ce travail se penche sur l'impact du DECT pour le calcul de dose en protonthérapie en présence d'un agent de contraste iodé. L'étude reprend ainsi l'approche de Lapointe et coll. (2018), introduite ci-haut et basée sur la méthode ETD, dans le but d'évaluer l'impact dosimétrique de la présence d'un agent de contraste pour le calcul de dose en protonthérapie. Des images patient avec et sans agent de contraste sont employées pour évaluer la sensibilité du SECT et du DECT face à la présence d'un agent de contraste, ainsi que pour valider l'utilisation de la méthode VNC. Les résultats obtenus pour un patient traité par protonthérapie dans la région du foie démontrent qu'une erreur de plus de 3 mm sur la portée des protons peut survenir lorsque le calcul de dose est effectué directement sur l'image SECT rehaussée, alors que la méthode VNC permet un calcul de dose pratiquement en parfait accord avec celui sans agent de contraste. L'étude inclut également une section s'intéressant à la précision obtenue pour la prédiction du SPR dans un fantôme d'étalonnage pour deux modes d'imagerie DECT. Il est alors observé que la technologie DECT de *split-filter* n'offre pas une bonne performance par rapport mode séquentiel ou *dual-spiral*.

Globalement, ce projet aura permis de quantifier l'impact dosimétrique de la présence d'un agent de contraste sur des images SECT, et de confirmer qu'il n'est pas indiqué d'utiliser un scan rehaussé pour planifier un traitement de protonthérapie. D'autre part, l'article démontre que l'approche VNC développée à partir de la méthode ETD a le potentiel de reproduire fidèlement la distribution de dose attendue à partir d'un seul scan DECT avec agent de contraste. Cela suggère qu'il serait possible de faire l'ensemble de la planification de traitement en protonthérapie à partir d'un seul scan DECT injecté plutôt que deux scans SECT avec et sans agent de contraste. Une telle approche impliquerait alors une procédure d'imagerie moins longue et utilisant moins de radiation.

9.3.3. Adaptation de la méthode bayésienne en présence d’agent de contraste

Finalement, cette section décrit l’article :

- Simard M, Lapointe A, **Lalonde A** and Bouchard H. (2019). The potential of photon-counting CT for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology*.

où les contributions suivantes ont été faites :

- Discussion du projet
- Révision de l’article.

Dans cette étude, la méthode ETD bayésienne est adaptée à la présence d’un agent de contraste, de façon similaire à l’approche de Lapointe et coll. (2018). Il s’agit d’un travail au potentiel important, puisque plusieurs publications dans la littérature ont mis en lumière l’impact néfaste du bruit sur la capacité du CT spectral (PCCT) à bien quantifier la fraction d’agent de contraste dans les tissus [47]. En adaptant la méthode ETD bayésienne à l’imagerie PCCT avec agent de contraste, il était attendu qu’une analyse plus robuste du signal puisse être effectuée.

Dans un premier temps, cet article évalue la performance de la méthode ETD bayésienne à bien quantifier la fraction d’agent de contraste, le SPR, la densité électronique et le LAC à l’aide de données simulées. L’analyse statistique des erreurs obtenues sur chacun de ces paramètres démontre clairement la supériorité de la méthode ETD bayésienne face à deux formalismes de référence. Ensuite, une validation de la méthode est effectuée sur des images simulées pour un patient virtuel généré à partir du scan d’un patient réel, de façon similaire à Remy et coll. (2018) [147] et Lalonde et coll. (2018) [98]. En analysant la précision de la fraction d’agent de contraste λ extraite sur des images DECT et PCCT simulées, il est observé que la méthode ETD bayésienne adaptée par Simard et coll. performe de façon relativement similaire, peu importe le nombre de spectres employés. Cependant, la densité électronique et le SPR des tissus sont mieux calculés au PCCT qu’au DECT en présence

d'un agent de contraste. Ainsi, le travail de Simard et coll. [170] démontre une amélioration claire du calcul de paramètres physiques importants pour la radiothérapie à l'aide du PCCT en présence d'agents de contraste. Il est anticipé que ce travail mènera à diverses études sur les applications potentielles de la méthode ETD bayésienne et du PCCT pour l'imagerie quantitative en radio-oncologie.

Chapitre 10

CONCLUSION

La protonthérapie est une méthode de traitement du cancer en plein essor, mais dont la maturité technologique et le rapport coût-bénéfice face à la radiothérapie conventionnelle posent un frein à son adoption à grande échelle. Si les propriétés balistiques des protons permettent en théorie de créer des traitements plus ciblés et moins toxiques pour les patients, elles introduisent également des préoccupations spécifiques à la protonthérapie, telles que la sensibilité face à l'incertitude de portée. À cet égard, les méthodes de planification de traitement reposant sur des images anatomiques du patient acquises au tomodesitométrisme à simple énergie (SECT) ne sont pas parfaitement adaptées aux exigences particulières de la protonthérapie. En effet, la conversion des données issues du SECT en paramètres physiques pertinents en protonthérapie, tels que le pouvoir d'arrêt, introduit une incertitude sur la prédiction de la longueur de parcours des faisceaux à l'intérieur du corps des patients lors de leurs traitements. L'incertitude de portée en protonthérapie peut mener au surdosage d'un organe à risque ou au sous-dosage de la tumeur, qui ne recevrait pas la dose prescrite. Pour éviter de telles situations, l'incertitude de portée est compensée à l'aide de marges de sécurité appliquées en aval et en amont de la région à traiter. Cette procédure augmente cependant la quantité de tissus sains recevant une forte dose de radiation, ce qui amenuise du même coup les bénéfices de la protonthérapie face à la radiothérapie conventionnelle. Une diminution de l'incertitude de portée en protonthérapie est donc requise afin de réduire la taille des marges de sécurité employées, et ce dans le but de créer des traitements de protonthérapie plus ciblés, moins toxiques et globalement plus efficaces.

Dans cette thèse, le recours à la tomodesitométrie multiénergie (MECT) comme alternative au SECT est étudié. En fournissant plus d'information sur les propriétés physiques des tissus, il est anticipé que le MECT puisse permettre une meilleure prédiction du parcours des protons et une réduction de l'incertitude de portée lors des traitements de protonthérapie. Deux modalités MECT sont considérées dans ce travail, soient la tomodesitométrie biénergie (DECT) et la tomodesitométrie spectrale ou à comptage de photons (PCCT). La thèse est construite à partir de cinq articles scientifiques originaux (dont un en annexe) publiés en tant qu'auteur principal dans des revues scientifiques avec comité de révision, en plus d'un chapitre offrant un sommaire de six autres publications produites en tant que deuxième ou troisième auteur durant ce doctorat.

Tout d'abord, la théorie de la physique du transport des protons, de la méthode Monte Carlo et de la tomodesitométrie à rayons X est offerte au chapitre 2. Ensuite, au chapitre 4, une méthode d'analyse des données MECT est proposée. La méthode, subséquemment nommée *eigentissue decomposition* (ETD), permet l'extraction de paramètres physiques nécessaires au calcul de dose par Monte Carlo, c'est-à-dire la composition élémentaire et la densité de masse de chaque élément de volume du scan. La méthode est comparée à deux formalismes de référence pour l'utilisation au DECT, la seule modalité MECT commercialement disponible. On y observe que la méthode ETD produit l'erreur la plus faible sur la prédiction du pouvoir d'arrêt des protons pour un ensemble de tissus de référence. De plus, l'article 1 étudie l'impact de l'utilisation de plus d'un spectre de rayons X sur l'estimation de paramètres requis pour la méthode Monte Carlo, ce afin de déterminer le potentiel du PCCT dans un tel contexte. Une amélioration de la prédiction du pouvoir d'arrêt et des fractions élémentaires des tissus est alors obtenue en utilisant jusqu'à quatre spectres distincts de rayons X. Bien qu'il s'agisse d'une première observation du potentiel du PCCT à améliorer la prédiction des paramètres physiques pertinents pour la protonthérapie, les résultats obtenus dans cette étude se veulent d'abord et avant tout des preuves de principe, les conditions simulées étant idéales. En effet, dans cette étude, aucun bruit n'est considéré et les tissus sur lesquels la méthode est testée sont les mêmes que ceux employés pour développer la méthode.

Néanmoins, cet article ouvre la porte à une utilisation du PCCT en protonthérapie et plus généralement en radio-oncologie, concept au coeur des articles présentés subséquemment.

Ainsi, au chapitre 5, une adaptation bayésienne de la méthode ETD est proposée. Cette approche est introduite dans le but d'augmenter la robustesse de la méthode ETD face au bruit dans les données MECT. Un estimateur par noyau est employé afin d'exploiter la connaissance *a priori* des propriétés statistiques attendues pour les fractions de *eigentissues* au sein d'un corps humain. Cette fois encore, la méthode est testée et comparée à des approches alternatives à l'aide de données DECT simulées. Par contre, différents niveaux de bruits et une population de tissus différente de celle employée pour construire le modèle sont considérés. Les résultats démontrent alors que la méthode est en mesure de restreindre les valeurs extraites à l'intérieur de bornes réalistes et d'ainsi augmenter leur robustesse face au bruit dans le signal DECT. Une évaluation du potentiel du PCCT est ensuite effectuée en s'assurant de corrélérer adéquatement le niveau de bruit dans les images au nombre de fenêtres d'énergie employées. Une première observation de la possibilité d'augmenter la précision du calcul de la portée des protons en utilisant plus de deux spectres énergétiques est alors établie, la méthode permettant d'améliorer la prédiction de la portée des faisceaux de protonthérapie en employant jusqu'à quatre fenêtres d'énergie. Cependant, il est important de spécifier que les spectres employés dans cette étude pour simuler les données PCCT ont un recouvrement spectral nul, ce qui représente un scénario idéal.

Dans le chapitre 6, une étude de l'utilisation de l'algorithme des k-moyennes pour partitionner les fractions élémentaires utilisées au sein d'un calcul de dose par Monte Carlo est effectuée. Il s'agit d'une étape nécessaire pour permettre l'implémentation de la méthode ETD au sein d'un algorithme Monte Carlo, puisque ceux-ci imposent généralement une limite sur la variété de matériaux employés au sein d'une même simulation. La méthode proposée dans cette section permet de regrouper les matériaux de composition similaire tout en assurant de minimiser l'impact sur le calcul de dose final. Parmi les quatre mesures de similarité

comparées, la distance du χ^2 offre le meilleur résultat. De plus, il est observé que la méthode proposée introduit une erreur plus faible qu'un algorithme de classification supervisée de référence lorsque les tissus considérés diffèrent des tissus humains de référence.

Au chapitre 8, les outils développés dans les chapitres précédents sont mis en application dans un environnement de simulation où un patient virtuel est employé pour simuler le transport des faisceaux de protons. Le patient virtuel en question est généré à l'aide d'images anatomiques d'un patient réel, où les contours d'un radio-oncologue sont employés pour segmenter chaque organe, au sein desquels des variations de la densité de masse sont introduites afin de reproduire les hétérogénéités naturellement observées dans un corps humain. Des images synthétiques de tomographie par rayons X du patient virtuel sont générées pour une, deux et quatre énergies, et ce, dans deux cas de figure permettant de poser des bornes à l'incertitude sur la portée des protons associée à chaque modalité d'imagerie. Le premier cas se veut une représentation de conditions d'imagerie idéales, où seul un bruit gaussien affecte les images. Le deuxième cas reproduit quant à lui des conditions d'imagerie sous-optimales, alors que le processus complet de reconstruction d'image de tomographie est simulé, mais qu'aucune forme de correction empirique n'est appliquée aux images finales. Contrairement aux chapitres précédents, une modélisation fidèle de la réponse spectrale attendue pour un PCCT est employée dans cet article.

Globalement, l'étude menée au chapitre 8 démontre le potentiel et les limites de l'utilisation du MECT pour le calcul de dose Monte Carlo en protonthérapie. D'une part, la supériorité du CT à double énergie face aux méthodes conventionnelles est établie, ce qui confirme dans une géométrie humaine les observations faites expérimentalement dans l'étude de Bär et coll.[14]. D'autre part, l'étude du chapitre 8 démontre que l'utilisation du CT spectral en protonthérapie peut être bénéfique en présence d'artéfacts, ce qui constitue une première dans la littérature. Finalement, le chapitre 9 résume une série de contributions menées dans le cadre de ce doctorat qui met en lumière l'impact des travaux au coeur de cette thèse. Différentes applications et adaptations de la méthode ETD y sont présentées, telles que le calcul de dose en curiethérapie et la tomographie rehaussée par agent de contraste.

Cette étude doctorale répond à son objectif principal en menant une étude Monte Carlo sur le potentiel de la tomodesitométrie multiénergie à réduire l'incertitude sur la portée des faisceaux de protonthérapie. Les résultats globaux des travaux rapportés dans cette thèse suggèrent une amélioration claire de la prédiction de la portée des protons par l'utilisation du DECT. Les résultats expérimentaux rapportés dans le chapitre 9 ont permis de démontrer la validité de la méthode dans un contexte réel, alors que l'étude présentée au chapitre 8 confirme ces observations dans une géométrie humaine. Quant au PCCT, davantage de travaux seront requis avant de confirmer les observations de l'article 4, qui suggèrent un bénéfice en termes de robustesse face aux artéfacts d'imagerie. Cette étude doctorale laisse malgré tout entrevoir le potentiel du PCCT à devenir la modalité de référence pour le calcul de dose en protonthérapie. En effet, les résultats obtenus dans l'article 4 suggèrent que le PCCT offre le résultat le plus fiable et qu'il puisse, au minimum, faire aussi bien que le DECT. Cependant, d'autres aspects techniques n'ayant pas été abordés dans cette thèse militent en faveur d'une utilisation du PCCT. Par exemple, les prototypes de détecteurs à comptage de photons actuellement développés offrent une résolution spatiale supérieure à celle obtenue à partir des détecteurs à intégration employés dans la plupart des appareils DECT commerciaux[212, 83, 177]. Cette propriété n'ayant pas spécifiquement été étudiée dans ce travail, il serait intéressant d'en étudier l'impact sur le calcul de dose en protonthérapie. De plus, plusieurs appareils DECT, précisément les modèles double-sources schématisés au chapitre 2, souffrent d'un champ de vu limité. Pour certaines régions anatomiques telles que le thorax, il est donc impossible d'obtenir une acquisition DECT complète à partir de ces appareils, ce qui nuit considérablement à leur applicabilité en protonthérapie. Cette contrainte n'existerait pas au PCCT, ce qui contribue à faire de ce dernier un appareil potentiellement plus adapté aux besoins de la protonthérapie.

Une limite des travaux présentés dans cette thèse, et plus spécifiquement de la méthode ETD introduite dans l'article 1, concerne la fiabilité de la banque de tissus de référence de White et Woodard [198, 203, 199] employée pour construire la méthode. Ces données, bien que officiellement reconnues et recommandées par la Commission internationale des unités

et mesures radiologiques[74] recensent des mesures datant principalement des années 1960 et 1980, et qui n'ont pas été mises à jour avec des méthodes d'aujourd'hui. Il est donc légitime d'émettre un doute sur leur représentativité de la composition réelle des tissus humains, ainsi que leur impact sur la validité de la méthode. Cependant, ces données sont encore aujourd'hui les plus à jour dans le genre et leur révision requiert un accès à des équipements de pointe ainsi que d'un ensemble significatif d'échantillons cadavériques humains, tel qu'utilisés dans les études recensées par White et Woodard. Il s'agit d'un défi hors de la portée de cette thèse, mais qui vaudrait définitivement la peine d'être relevé dans les années à venir, dans le but de rafraichir les bases de données sur les compositions élémentaires de référence et de densités de masses pour les tissus humains. D'ici là, les données de White et Woodard restent les plus fiables de la littérature et c'est pourquoi elles furent employées par la méthode ETD ainsi que par la grande majorité des formalismes présentés dans le chapitre 2.

Ce projet de doctorat aura d'abord et avant tout un impact sur le processus de planification de traitement en protonthérapie. La protonthérapie étant une modalité de traitement du cancer en pleine évolution, toutes les avancées menant à l'amélioration du calcul de la portée des protons dans les tissus d'un patient contribuent à peaufiner la pratique clinique et augmenter la qualité des traitements offerts. À cet égard, les contributions faites dans le cadre de ce doctorat tendent à démontrer les bénéfices cliniques du DECT pour la protonthérapie et, à plus long terme, du MECT en général. La table est donc mise pour une étude clinique, où des plans de traitements calculés sur des images DECT pourront employer des marges de sécurité plus étroites que celles appliquées actuellement sur les images SECT. Cependant, les résultats de cette thèse ne permettent pas à eux seuls de fournir des recommandations claires quant à la révision de la taille des marges de sécurité employées en protonthérapie. Par contre, une observation récurrente faite dans les différents travaux au coeur de cette thèse, ainsi que dans plusieurs études récentes [178, 204, 14, 126], est la capacité du SECT à prédire la portée des protons sensiblement plus précisément qu'attendu. En effet, la plupart des centres de protonthérapie de la planète emploient des marges de sécurité considérant une incertitude de 3.5% sur la portée des protons[134]. Or, les résultats obtenus pour le SECT

sont généralement en deçà de cette valeur et ceux du DECT, encore davantage. À la lumière de ces observations, il serait par conséquent légitime et fort probablement sécuritaire de faire de premières études cliniques au DECT en employant des marges de sécurité égales à 2.5% de la portée des faisceaux. On pourrait ainsi conclure que cette thèse aura participé à démontrer que l'impact du DECT sur la précision du calcul de la portée des protons thérapeutique est de réduire les marges de sécurité de 3.5% à 2.5%.

Ensuite, le potentiel impact des travaux présentés dans cette thèse sur la pratique clinique en protonthérapie repose aussi le fait que la méthode Monte Carlo est progressivement adoptée par les algorithmes employés cliniquement. En effet, plusieurs méthodes développées au cours de la dernière décennie ne permettent que d'estimer le pouvoir d'arrêt des protons (SPR), soit le seul paramètre requis par les algorithmes de calcul de dose analytiques. Or, ces algorithmes sont graduellement délaissés au profit des algorithmes Monte Carlo, ce qui demande une révision des formalismes d'analyse des images prétraitement. La méthode ETD a quant à elle été développée spécifiquement pour une utilisation en Monte Carlo en plus d'être compatible avec un nombre arbitraire d'énergies CT, ce qui en fait une approche particulièrement adaptée aux tendances actuelles et futures en protonthérapie.

L'étude menée dans cet ouvrage permet aussi d'entrevoir l'utilisation de la tomographie multiénergie à d'autres fins que le calcul de dose en protonthérapie. En effet, la capacité des méthodes développées dans cette thèse à faire une analyse quantitative des tissus humains robuste au bruit a ouvert la porte à plusieurs autres applications. L'adaptation de la méthode ETD pour la création d'images virtuellement sans contraste (VNC) en est une, comme il l'a été démontré au chapitre 9. Une première application pratique de la méthode a également été faite et est présentée en annexe A. Une autre application est le calcul de dose en curiethérapie, où l'impact de la méthode ETD a été démontré au DECT. Le potentiel du PCCT dans ces conditions reste à être développé, quoique celui-ci est fort prometteur compte tenu de la haute sensibilité de cette modalité de traitement face à la composition élémentaire des tissus. D'autres projets découlant de la recherche présentée dans cette thèse sont quant à eux orientés vers l'adaptation de la méthode aux données brutes, en pré-reconstruction. En

effet, l'ensemble des résultats présentés dans ce travail concernent des données reconstruites, exprimées en HU. Or, certains artefacts d'imagerie tels que le durcissement du faisceau peuvent être mieux corrigés dans le domaine du sinogramme. L'adaptation des méthodes introduites dans cette thèse aux données non reconstruites est par conséquent une avenue qui mériterait d'être explorée à court et moyen terme.

Finalement, une autre avenue dont l'exploration à court terme serait judicieuse est celle de l'application des méthodes développées dans cette thèse aux techniques émergentes d'intelligence artificielle. La multiplication et la démocratisation des méthodes d'apprentissage machine dans les dernières années permet d'entrevoir d'autres applications potentielles du MECT en radio-oncologie, particulièrement au niveau du diagnostic et du suivi de la maladie. La capacité des méthodes développées dans cette thèse à fournir une analyse quantitative de la composition des tissus rend celles-ci particulièrement attrayantes pour des applications en apprentissage machine et intelligence artificielle, puisqu'elles pourraient permettre de développer des modèles généraux, qui ne dépendent pas de l'appareil d'imagerie ou du mode d'acquisition utilisé. En effet, la plupart des méthodes récentes d'analyse d'images médicales par intelligence artificielle sont basées sur des données non quantitatives, ce qui limite leur applicabilité au type d'appareil employé pour générer les données d'entraînement de la méthode[211]. Il est donc attendu que les approches les plus récentes en intelligence artificielle pour l'imagerie médicale, telles que le *radiomics*[1], soient particulièrement susceptibles de bénéficier de l'apport des méthodes développées durant ce doctorat.

De façon globale, l'avenir de la tomodesitométrie multiénergie en radio-oncologie est très prometteur. L'amélioration des techniques de caractérisation des tissus en protonthérapie est un défi de grande ampleur et face auquel le MECT a le potentiel de jouer un grand rôle. Au-delà de l'amélioration du calcul de la portée des protons par simulations Monte Carlo, une meilleure caractérisation des tissus peut également aider à suivre l'évolution de la maladie, contribuer à son diagnostic et aider à l'identification des structures d'intérêt lors de la planification du traitement. L'étude en profondeur de chacune de ces avenues va

requérir un travail important autant d'un point de vue expérimental que théorique, et risque d'alimenter la recherche dans ce domaine pour plusieurs années à venir.

Annexe A

ARTICLE 5 : INFLUENCE OF INTRAVENOUS CONTRAST AGENT ON DOSE CALCULATION IN PROTON THERAPY USING DUAL ENERGY COMPUTED TOMOGRAPHY

Cet article a été publié dans la revue *Physics in medicine and biology* [99]. Il repose sur le travail effectué lors d'un séjour de recherche de trois mois effectué à l'University of Pennsylvania. Ces travaux ont également été retenus pour une présentation orale dans une conférence internationale (congrès annuel de l'AAPM 2019).

CONTRIBUTION DES AUTEURS

1. **Arthur Lalonde**

- Conception du design de l'étude effectuée
- Écriture des fonctions dans Matlab ®
- Traitement des images
- Calcul de dose
- Participation à l'ensemble des manipulations expérimentales
- Analyse des résultats
- Rédaction de l'article

2. Yunhe Xie
 - Support scientifique
 - Participation à l'ensemble des manipulations expérimentales
 - Analyse des résultats au MLIC
 - Révision de l'article
3. Brendan Burgdorf
 - Support et supervision pour la planification de traitement
 - Révision de l'article
4. Shannon O'Reilly et William Scott Ingram
 - Assistance pour les acquisitions CT
 - Révision de l'article
5. Lingshu Yin
 - Support scientifique
 - Assistance pour les mesures aux MLIC
 - Révision de l'article
6. Wei Zou
 - Support scientifique
 - Révision de l'article
7. Lei Dong et Hugo Bouchard
 - Discussion générale du projet
 - Support scientifique
 - Rédaction et révision de l'article
8. Boon-Keng Kevin Teo
 - Direction et supervision générale du projet
 - Participation à l'ensemble des manipulations expérimentales

- Analyse des résultats
- Support scientifique
- Rédaction et révision de l'article

Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy CT

Arthur Lalonde¹, Yunhe Xie², Brendan Burgdorf³, Shannon O'Reilly³, William Scott Ingram³, Lingshu Yin³, Wei Zou³, Lei Dong³, Hugo Bouchard¹ and Boon-Keng Kevin Teo³

¹ *Département de Physique, Université de Montréal, Pavillon Roger-Gaudry,*

2900 Boulevard Édouard-Montpetit, Montréal, Québec H3T 1J4

² *Massachusetts General Hospital, Department of Radiation Oncology,*

Boston, United States of America

³ *Department of Radiation Oncology, University of Pennsylvania,*

Philadelphia, PA 19104, United States of America

Abstract

The purpose of this study is to evaluate the effect of an intravenous (IV) contrast agent on proton therapy dose calculation using dual-energy computed tomography (DECT). Two DECT methods are considered. The first one, $\rho_e - Z_{med}$, attempts to accurately predict the proton stopping powers relative to water (SPR) of contrast enhanced (CE) DECT images, while the second generates a virtual non-contrast (VNC) volume that can be processed as native non-contrast (NC) one. Both methods are compared against single-energy computed tomography (SECT). The accuracy of SPR predicted for different concentrations of IV contrast diluted in water is first evaluated using simulated data. Results then are validated in an experimental set-up comparing SPR predictions for both NC and CE images to measurements made with a multi-layer ionisation chamber (MLIC). Finally, the impact of IV

contrast on dose calculation using both SECT and DECT is evaluated for one liver and one head and neck patient. Using simulated data, DECT is shown to be less sensitive to the presence of IV contrast than SECT, although the performance of the $\rho_e - Z_{med}$ method is sensitive to the level of beam hardening considered. Experimental measurement of SPR for different concentrations of IV contrast diluted in water made with a MLIC agrees with DECT predictions within 3% while SECT introduce errors above 20%. This error in the SPR value results in a range error of up to 3.2 mm (2.6%) for proton beams calculated on SECT CE patient images. The error is reduced below 1 mm using DECT with the $\rho_e - Z_{med}$ and VNC methods. Globally, it is observed that the influence of IV contrast on proton therapy dose calculation is mitigated using DECT over SECT. In patient anatomies, the VNC approach provides the best agreement with the reference dose distribution.

A.1. INTRODUCTION

Proton therapy treatment planning requires an accurate delineation of target volumes and organs at risk. This task can be challenging using a computed tomography (CT) image, as contrast between soft tissues is generally poor. The use of an intravenous (IV) contrast is often necessary to distinguish two anatomical structures of similar Hounsfield Unit (HU) in the CT images. This is especially important for sites where similar structures are in the vicinity of the tumor, such as oropharyngeal cancer, salivary gland tumors, thyroid cancer and intracranial tumors as well as liver cancer, lower gastrointestinal malignancies and sarcomas.

Conventional proton therapy treatment planning systems achieve dose calculation by converting CT numbers acquired during a simulation or planning CT scan into values of proton stopping power relative to that of water (SPR). This conversion is generally applied using one-dimensional look-up table that predicts a single value of SPR for a given CT number. IV contrast typically contains a thin mixture of high-Z element (such as iodine) with water which enhances the photoelectric interaction during x-ray imaging. This allows for an artificial enhancement of CT numbers in a contrast enhanced (CE) CT image for

better visualization of tumors or normal organs with greater concentration of the contrast material. If uncorrected, CE CT images will overestimate the actual tissue density and the underlying SPR values, causing dose calculation errors.

Previous studies have investigated the impact of IV contrast on dose calculation for external photon radiotherapy[167, 146, 38, 110]. In most cases, it was concluded that dose calculation can safely be performed on the CE images, as the presence of IV contrast negligibly affects the overall dose distribution. For proton therapy, it is however generally accepted that the impact of IV contrast on dose calculation is significant enough to require an additional non-contrast (NC) CT scan for treatment planning, and this has been supported by few studies[197, 73]. However, this heuristic procedure complicates the workflow for simulation, and subsequent registration of contrast and non-contrast images introduces the risk of registration errors. In addition, two sets of CT scans increase the imaging dose to the patient.

With the recent emergence of dual-energy CT (DECT) scanners in radiation oncology departments, diverse applications of DECT for treatment planning have been investigated. For proton therapy, several studies observed a reduction of range uncertainties using DECT over conventional single-energy CT (SECT)[178, 14, 204, 126, 98]. DECT also offers potential advantages over SECT in the presence of IV contrast and it has been suggested that DECT might be less sensitive to the presence of IV contrast in the simulation scan [204]. That is because DECT can distinguish between materials of high Z and high density, conversely to SECT, where electron density and Z cannot be resolved independently. Since IV contrast is mostly composed of water, it is expected that the SPR estimated in enhanced regions with DECT is close enough to the one of the underlying tissues to perform reliable dose calculation directly on CE DECT images. Some vendor-specific implementations of DECT techniques aim at removing the contribution of IV contrast from the images. This way, a virtual non-contrast (VNC) CT volume is generated, which can be used in place of a native SECT scan. VNC methods are widely used in diagnostic imaging[213, 47, 185], but only few studies have investigated their application for dose calculation[109, 205].

In this work, both approaches are considered in order to investigate the potential of direct use of DECT images for proton dose calculation in the presence of IV contrast. Firstly, the performance of two DECT methods is tested in the absence of iodine, using the two modes of operation available on a DECT scanner equipped with a split filter technology. Secondly, a simulation study is performed to evaluate the theoretical accuracy of SPR predictions made by SECT and the two DECT methods for different concentrations of IV contrast diluted in water. Then, a phantom study is performed to experimentally validate these findings using proton beams. Finally, the dosimetric impact of IV contrast on SECT and DECT images is evaluated for a head and neck and a liver patient.

A.2. MATERIAL AND METHODS

A.2.1. CT acquisition and calibration

All CT images used in this study were acquired on a single source scanner equipped with split filter technology (Siemens SOMATOM Definition EDGE, Siemens Healthineers, Malvern, PA, USA). SECT images were obtained using a 120 kVp energy setting, with a slice thickness of 2 mm and the reconstruction kernel I31s. For DECT, two operation modes are considered:

1. TwinBeam: a single 120 kVp spectrum is attenuated by two filters (0.05 mm Au and 0.6 mm Sn), generating two distinct set of nearly simultaneous images.
2. Sequential: Two scans are acquired consecutively at 80 kVp and 140 kVp.

Both DECT modes were dose equivalent, used the reconstruction kernel Q30f and a slice thickness of 2 mm. Each imaging mode and each method used in this study was calibrated using a Gammex 467 phantom (Gammex Inc, Middleton, Wi, USA). The physical properties of the inserts were provided by the manufacturer.

Objects imaged in the EDGE scanner are required to have an axial depth of at least 10 cm, since the reconstruction is not reliable within 3 cm of sharp edges. This can be problematic using a standard calibration phantom, as they generally do not meet this criterion. To overcome this limitation, we placed a second phantom (CIRS, model 062M) right behind

the Gammex during the CT acquisitions. The total thickness of the two phantoms was just above 10 cm.

A.2.2. CT-based tissue characterization methods

A.2.2.1. SECT stoichiometric method

In this study, SECT images are converted into values of SPR using the stoichiometric method of Schneider *et al.* [161]. The SPR values of the tabulated tissues used to create the calibration curve were calculated for a proton beam energy of 115 MeV as suggested in reference [3].

A.2.2.2. DECT: formalism

The first DECT method considered in this study is the stoichiometric approach of Bourque *et al.* [29] which decomposes DECT data in terms of electron density ρ_e and effective atomic number Z_{med} . Previous studies suggested that this decomposition could allow accurate characterization of the stopping power of the IV contrast[204]. Since typical contrast agents are mostly composed of water, their presence should not affect significantly the SPR. It has however also been demonstrated that iodine, which is often used as contrast element, has an atomic number lying just outside of the domain of validity of $\rho_e - Z_{\text{med}}$ formalisms for diagnostic x-ray energies. This is due to the presence of a K-edge within the diagnostic energy range of X-ray, which causes a loss of bijection between the cross section and the atomic number[29]. Concentrations of iodine that are too high can therefore potentially impair the accuracy of such method.

In this method, SPR is calculated using the Bethe formula, where the mean ionization potential (I -value) is derived using an empirical relation between I and Z_{med} . The constraints on polynomial fitting suggested by Xie *et al.* (2018) are used.

A.2.2.3. DECT: VNC

The second method investigated in this study is the generation of VNC images based on eigentissue decomposition as proposed by Lapointe *et al.* (2018). Eigentissue decomposition (ETD) consist of decomposing multi-energy CT data in terms of fractions of virtual materials, called eigentissues, from which the elemental composition of human tissues can be estimated[94]. This information can further be used to compute physical parameters relevant for dose calculation such as SPR[92]. Lapointe *et al.* (2018) adapted this method for the presence of iodine in soft tissues. In this study, voxels yielding an electron density relative to water below 1.09 are decomposed into soft tissue and IV contrast as in Lapointe *et al.*, while the rest is analyzed as bones without contrast agent. The VNC volume of SPR values is created by combining the soft tissue and bones compositions, and ignoring the IV contrast.

The VNC method requires the knowledge of the attenuation coefficients of the IV contrast for both DECT spectra. In order to provide an estimation of these values, a mixture of the agent (ISOVUE-370R containing 37% organically bonded iodine) diluted with water at ratio of 1:20 was inserted in the plastic phial of the Gammex phantom during the calibration. This is a different procedure than in Lapointe *et al.* (2018), where a stoichiometric calibration is performed to parametrize the attenuation coefficient of high- Z materials, in order to use a single calibration for different contrast agents. We simplified this operation in this study as we did not have access to a calibration phantom containing high- Z materials and used only one agent (i.e. the Isovue-370R).

A.2.3. SPR accuracy without IV contrast

A comparison between the TwinBeam and sequential modes was first performed in a phantom geometry, in the absence of IV contrast. Results for each imaging protocol and each DECT method were evaluated against SECT. Two distinct phantoms were used for the calibration and validation of each method. The Gammex-467 phantom was used for calibration, while the electron density phantom model 062M of CIRS was used as validation. Both

phantoms were placed against each other and scanned simultaneously to insure a reliable reconstruction of the images.

Reference values of SPR for five CIRS inserts were taken from Xie *et al.* 2018, where experimental measurements of their water equivalent thickness (WET) were performed using a multi-layer ionization chamber (Zebra, IBA Dosimetry, Bartlett, TN) as well as gafchromic film (EBT3, Ashland Advanced Materials, Bridgewater, NJ). In that study, the WET of the inserts were calculated, using the average of three series of measurements for four monoenergetic (130, 140, 150 and 160 MeV) collimated proton beams. Inserts were irradiated in their longitudinal axis and the spot size was estimated to have $\sigma=5$ mm. More details on the MLIC measurements of the CIRS inserts are provided in reference [204].

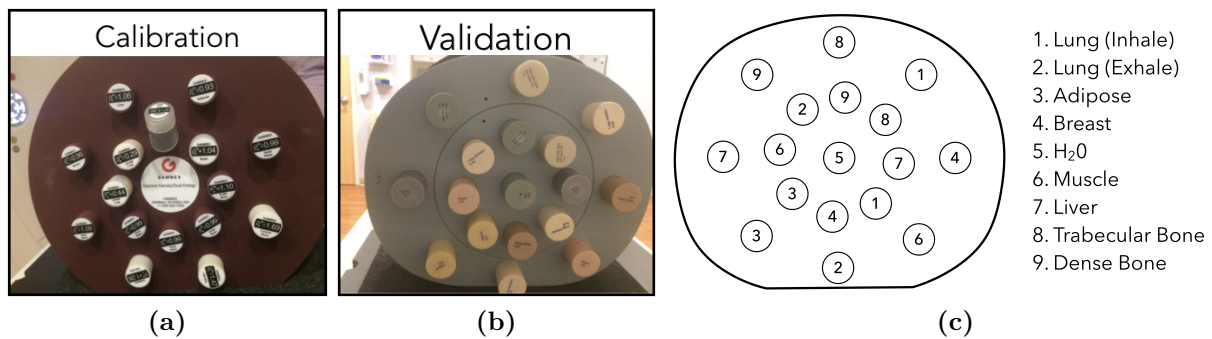


Figure A.2.1. Phantoms used for (a) calibration and (b) validation, and (c) the disposition of the inserts in the validation phantom.

A.2.4. Simulation study

The impact of IV contrast on SPR values predicted with SECT and DECT is first investigated using theoretical CT numbers. The thin absorber model shown in equation A.1 is used to calculate the HU for different concentrations of IV contrast solutions in water. Equation A.1 was also used to calculate CT numbers for the inserts of the Gammex 467 phantom, in order to simulate the calibration procedure needed for each method investigated in this study.

$$\text{HU} = 1000 \times \left(\frac{\int_0^{E_{\max}} \mu_{\text{solution}} s(E) dE}{\int_0^{E_{\max}} \mu_{\text{water}} s(E) dE} - 1 \right), \quad (\text{A.1})$$

where $s(E)$ is the normalized photon fluence of the X-ray spectrum including the detector response provided by the manufacturer, and $\mu_{solution}$ and μ_{water} are the linear attenuation coefficient for the IV contrast solution and water respectively, computed using the XCOM database [18].

Five different volume concentrations of IV contrast in water were used: 0.5% , 1.0% , 2.0% , 4.0% and 6.0% . For DECT, a 80 kVp and a 140 kVp spectra are used, replicating the DECT sequential mode. To assess the impact of different level of attenuation by different patient and phantom size, three level of beam-hardening are applied to the spectra used for calibration and validation, simulating attenuation by 0.0, 10.0 and 20.0 cm of water.

A.2.5. Experimental measurements

Experimental measurements of the water equivalent thickness (WET) of different IV contrast solutions were performed using a MLIC. The difference between the R_{80} proton range measured with and without the samples was used to compute the WET, which is further converted to SPR values. Five solutions of IV contrast in water were made, with volume concentrations of 0.5% , 1.0% , 2.0% , 4.0% and 6.0% . The solutions were scanned and irradiated in 5mm thick acrylic boxes with dimensions of 16.7 cm (length) by 5 cm (width) and 5 cm (height). Slabs of polyethelene wax were placed around the samples for the CT acquisition, and a control water sample was used to validate the accuracy of the HU values reconstructed in our set-up. The WET of the empty acrylic boxes was measured separately and subtracted from the WET measurements of the IV contrast solutions. A single spot proton beam of 210 MeV with a peak dose of 470 cGy was used to irradiate the samples. The imaging protocols for SECT, TwinBeam DECT and sequential DECT were the same as for the scanner calibration.

A.2.6. Patient data

The dosimetric impact of IV contrast for proton therapy was retrospectively assessed in one liver and one head and neck patient. The liver patient underwent a two-field pencil beam scanning (PBS) treatment, while the head and neck patient was treated with three

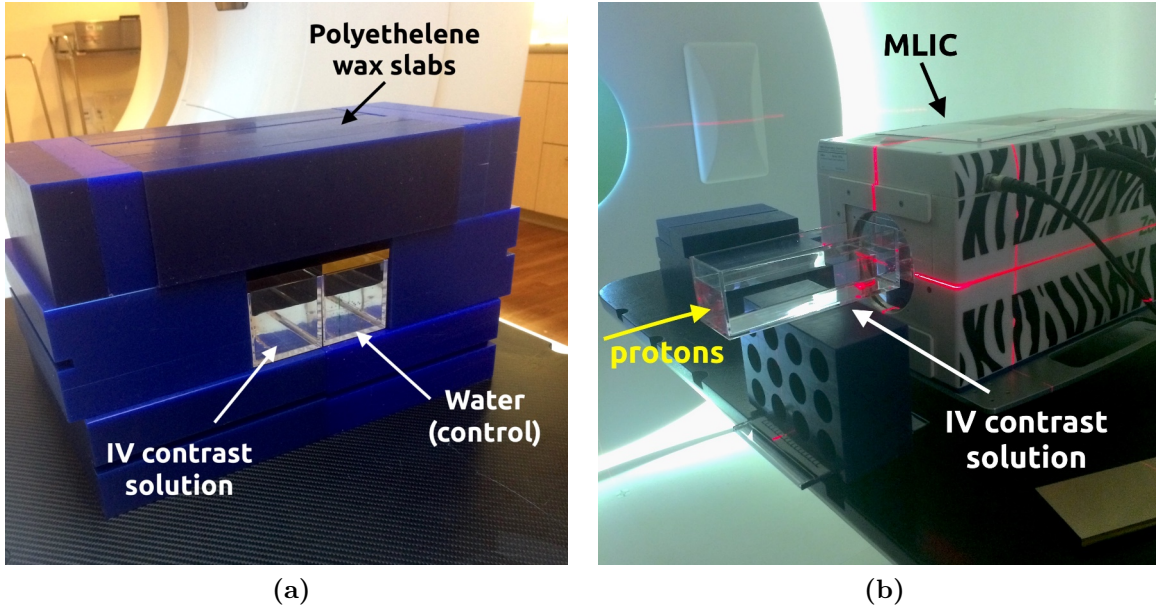


Figure A.2.2. Measurement setup showing (a) the contrast agent solution being imaged along with a water control sample and (b) the measurement of the water equivalent thickness of a contrast agent solution using with a MLIC

PBS fields. Both plans were optimized using the Eclipse treatment planning system (TPS) (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

The workflow used for the patient study is summarized in Figure A.2.3. For both patients, two scans were performed. The first one was a native non-enhanced SECT scan for the treatment planning. The dose distribution calculated on this scan is used as reference. Contrast enhanced images are then acquired using the sequential DECT mode. However, unlike with static phantom geometries, motion can occur between the two DECT image acquisitions in patients, and these will generally propagate into errors in the extracted physical parameters. To insure the robustness of our DECT analysis to such artefact, the low energy image volume was deformably registered to the high energy one using the clinically validated Advanced Normalization Tools (ANTs)[11]. The SECT image was also registered to the high energy DECT image to insure a fair comparison of the dose distributions.

The registered sequential CE DECT images were used to generate SPR volumes using the previously described VNC and the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ methods. A third volume was created from the DECT data by combining the low and high energy images, in order to reproduce a

synthetic CE SECT image volume. This image volume was used to assist volume delineation for treatment planning. The mixed image was constructed using a weighting factor of 0.7 for the high energy image and 0.3 for the low one. While this ratio of low and high energy image provides a similar behavior as a 120 kVp scan[61], we created and used distinct calibration curves to ensure the fairness of our comparison. The imaging protocols for SECT and sequential DECT were the same as the one used in the scanner calibration.

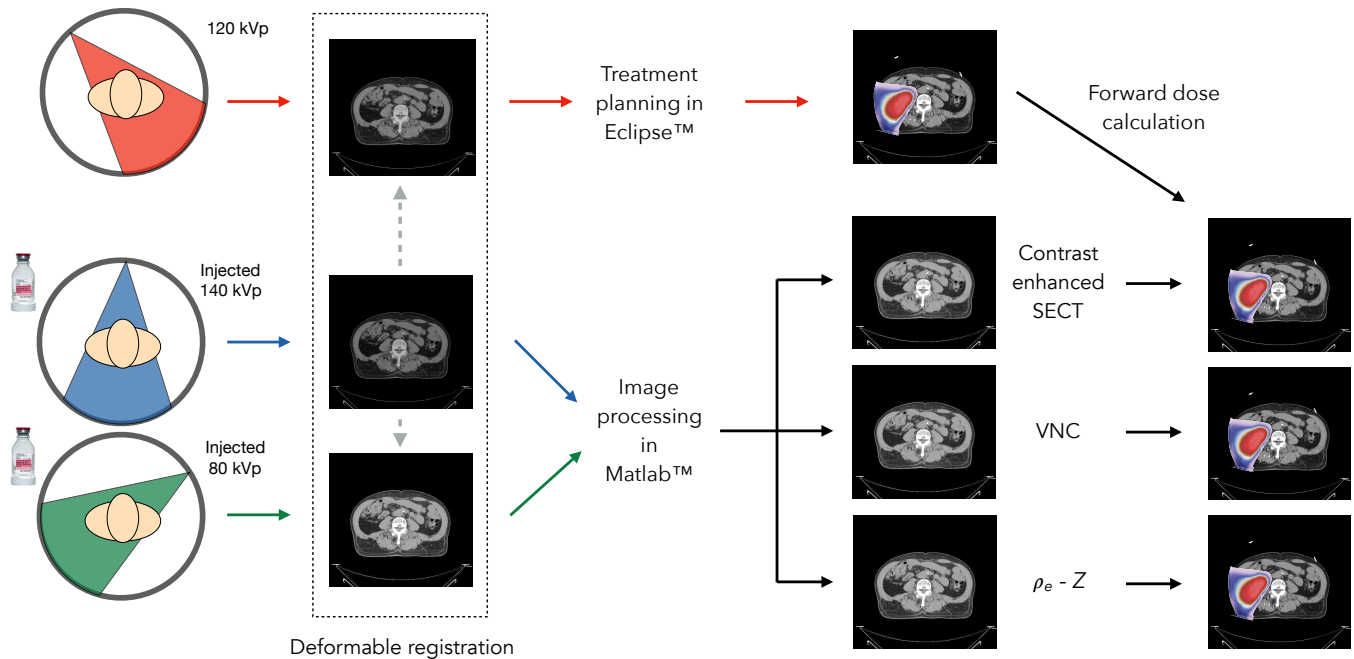


Figure A.2.3. Summary of the workflow used to perform the patient study.

To assess the impact of IV contrast on proton therapy dose calculation, the reference plan was forward calculated on the different SPR volumes derived from the CE CTs. Dose distributions obtained in these three situations were compared to the reference dose distribution, calculated on the native SECT image.

A.3. RESULTS

A.3.1. SPR accuracy without IV contrast

In Figure A.3.1, maps of predicted SPR using both VNC and the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ method are presented for the sequential mode. Below these maps, the error on SPR are plotted for five inserts, using experimental measurements with a MLIC as ground truth. Results are compared with those predicted using SECT to assess the accuracy of each method in the absence of IV contrast. The same disposition is used to present the results for the TwinBeam mode in Figure A.3.2. The error bars in figure A.3.1 and A.3.2 include uncertainties in ground truth MLIC measurements of 1 mm [204] added in quadrature to the standard deviations of the predicted SPR for each insert. The latter was obtained combining voxels from central circular regions of interest in both inserts of each kind. A statistical analysis is presented in table A.3.1.

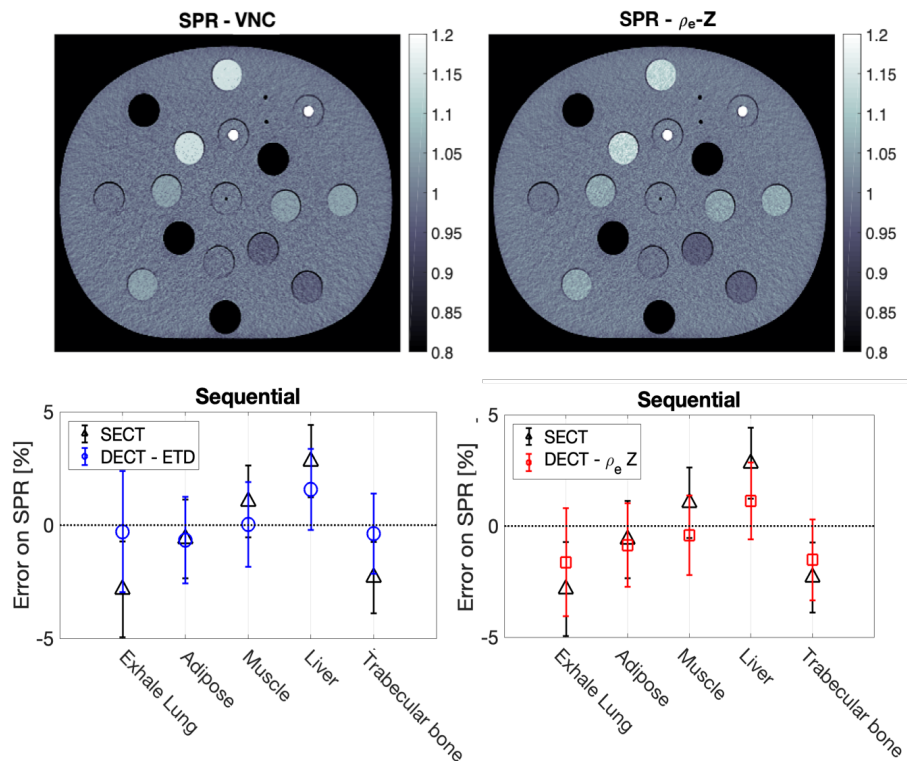


Figure A.3.1. Above: maps of stopping power relative to water (SPR) predicted with the ETD and Bourque method using the Sequential mode. The scale is adjusted to highlight noise and artifacts on SPR maps. Below: error on SPR for each method, compared to SECT.

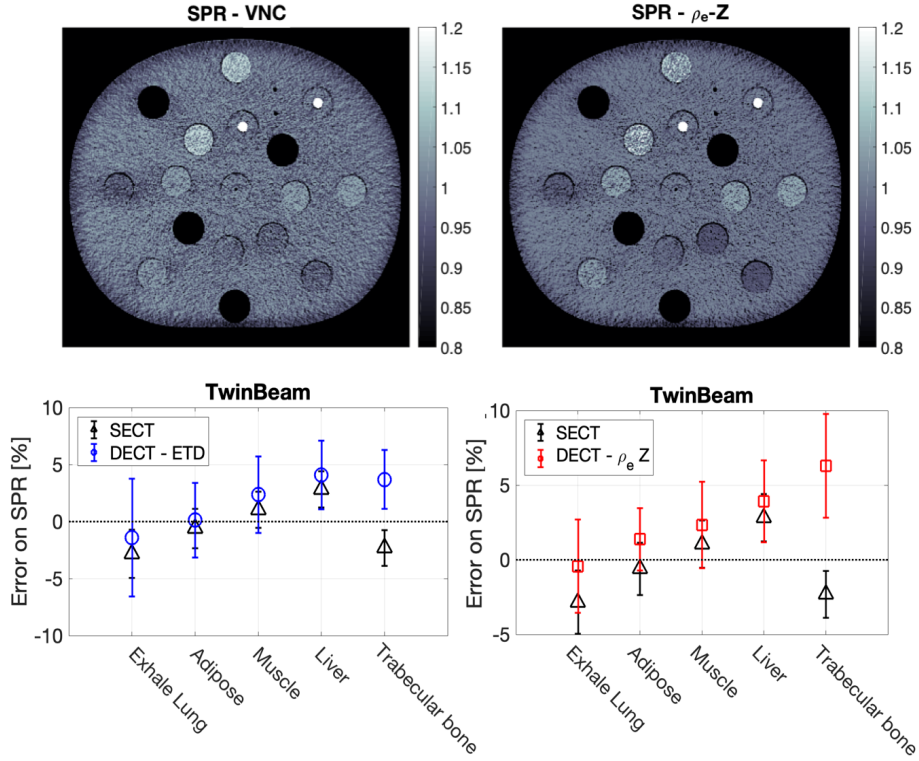


Figure A.3.2. Above: maps of stopping power relative to water (SPR) predicted with the ETD and Bourque method using the TwinBeam mode. The scale is adjusted to highlight noise and artifacts on SPR maps. Below: error on SPR for each method, compared to SECT.

Comparison of Figure A.3.1 and A.3.2 shows a clearly different behavior between Sequential and TwinBeam modes. First, a quick look to the maps of predicted SPR is sufficient to observe that predictions made by the TwinBeam mode are much noisier than using the sequential one. This is likely attributable to the insufficient separation of the two spectra in the TwinBeam mode which make the system very sensitive to noise on the data, as well as lower photon signal due to the presence of the x-ray filters. The noisier SPR maps predicted by the TwinBeam mode is also observable by looking at the width of the error bars of the SPR error for the five inserts measured. However, not only is the prediction made by the TwinBeam mode less precise than the one made by the sequential mode, it is also less accurate. Indeed, one can see in table A.3.1 that both VNC and $\rho_e - Z_{\text{med}}$ methods systematically predict SPR more accurately than SECT, while the opposite is observed in TwinBeam mode, where SECT is superior to both methods.

Table A.3.1. Root mean square error (RMSE) on SPR predicted for five inserts of the CIRS phantom. Values are expressed in percentage (%).

Mode	VNC	$\rho_e - Z_{\text{med}}$	SECT
Sequential	0.79	1.20	2.14
TwinBeam	2.15	3.54	

A.3.2. Simulation study

Figure A.3.3 displays the behavior of the predicted SPR as a function of the volume fraction of contrast agent diluted in water, using simulated data. Results indicate that SECT systematically overestimates the stopping power ratios of water when it is mixed with contrast agent, as expected. One can also observe in Figure A.3.3(a) that DECT using the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ approach is also noticeably affected by the presence of IV contrast when no beam hardening is included. However, the performance of $\rho_e - Z_{\text{med}}$ improves as spectra are hardened. This can be attributed to the fact that the energy dependence of Z_{med} in iodinated tissue is less significant for higher photon energies (see the case of thyroid in Fig 2 of Bourque et al (2014)). Therefore, one should expect the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ method to be more robust to the presence of iodine with harder spectra or higher kVp. The VNC approach, on its side, is always able to accurately predict an SPR of 1 in these idealistic conditions.

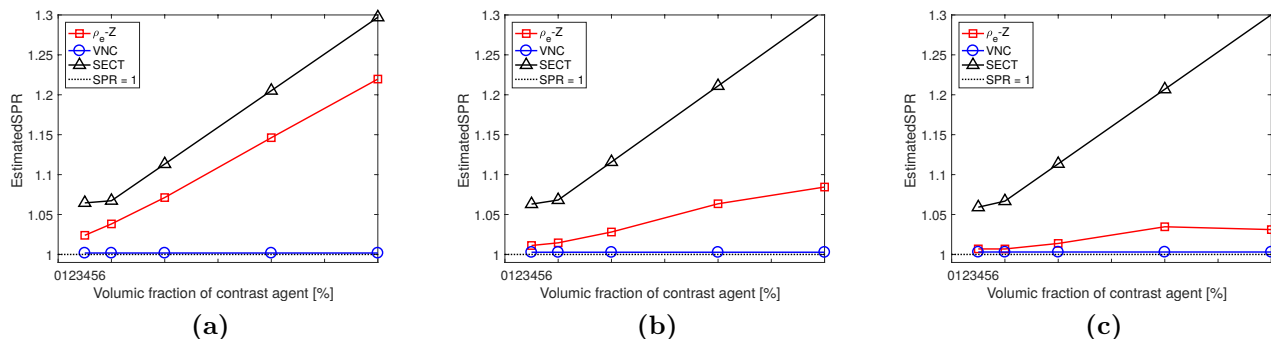


Figure A.3.3. Accuracy of SPR prediction for different dilutions of contrast agent considering an attenuation of (a) 0 cm, (b) 10 cm and (c) 20 cm of water

A.3.3. Experimental measurements

Comparison of the predicted SPR and experimentally measured values for different concentrations of IV contrast diluted in water are presented in Table A.3.2. A similar behavior as seen in the simulation study is observed for SECT, where the SPR is over estimated by more than 20% for larger volume concentrations of IV contrast. Otherwise, it is observed again that both DECT approaches used with the TwinBeam mode yield unreliable results, with errors on SPR between 3% and 7% for all concentrations of IV contrast. The mean CT numbers of the control water sample in the slices used to calculate the SPR of IV contrast were within 0 ± 10 HU.

Regarding the sequential mode, one can observe that the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ method is more accurate for higher concentrations of IV contrast, while the VNC is superior for lower concentrations. The latter observation is not very surprising, as VNC neglects the contribution of the IV contrast on the solution's SPR, and this is only valid for low concentrations of IV contrast. However, the improved performance of ρ_e/Z_{med} for higher concentrations appears contradictory with results of the simulation study, where the error of that method generally grows with increasing concentrations of IV contrast. One explanation for this unpredicted behavior is the size of the container in which the solutions were scanned. For high concentrations of IV contrast, important cupping artifacts are observed in the container, resulting from an increased hardening of the X-ray spectra. It is therefore likely that the apparent improved performance of the ρ_e/Z_{med} approach at higher concentrations of IV contrast is in fact due to the hardening of the spectra within the sample, which was shown to improve the performance of the method in the simulation study.

A.3.4. Patient data

Figures A.3.4 and A.3.5 display the reference dose distribution along with the differences on dose obtained using different methods for the liver and head and neck patient, respectively.

Finally, Figure A.3.6 compares range predicted in the liver patient for the four scenarios considered in this study. Results presented for the range accuracy are in agreement with

Table A.3.2. Error (in %) on predicted SPR for different dilutions of contrast agent and using different methods for both SECT and DECT. Last column on the right presents the measured SPR.

Vol. fraction of contrast agent [%]	SECT	$\rho_e - Z_{\text{med}}$ Sequential	VNC Sequential	$\rho_e - Z_{\text{med}}$ TwinBeam	VNC TwinBeam	Measured SPR
0.5	2.7	1.3	0.2	-2.8	-3.4	1.001
1	5.2	2.1	0.6	-4.2	-3.7	1.003
2	9.1	1.0	0.2	-9.7	-5.3	1.006
4	16.6	0.0	0.7	-8.2	-5.5	1.010
6	23.2	-0.2	-1.0	-7.5	-5.9	1.014

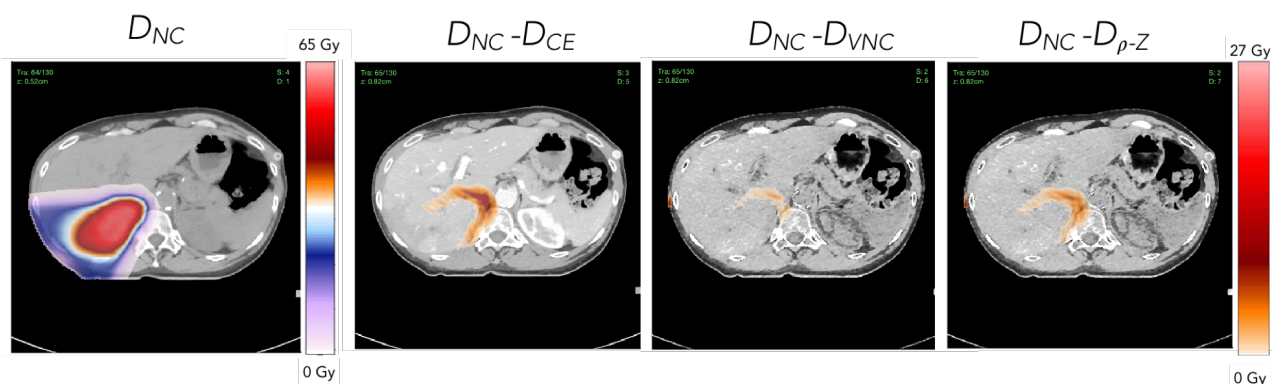


Figure A.3.4. Reference dose distribution (D_{NC}) and difference between the reference dose distribution and the one calculated on the contrast enhanced SECT image ($D_{\text{NC}} - D_{\text{CE}}$), the VNC image ($D_{\text{NC}} - D_{\text{VNC}}$) and the contrast enhanced DECT image ($D_{\text{NC}} - D_{\rho-Z}$) for the liver patient.

what is observed for the dose distributions, as VNC is in almost perfect correspondence with the reference profile and contrast-enhanced SECT showing the largest error on range. Indeed, the overestimation of the SPR of liver tissue in the CE SECT introduces an error of 3.2 mm on the position of R_{80} .

A.4. DISCUSSION

The first objective of this study was to evaluate the performance of two DECT methods, VNC and $(\rho_e - Z_{\text{med}})$, to accurately predict SPR values with and without IV contrast. For this purpose, two modes of operations available on the single-source EDGE scanner were considered (sequential and TwinBeam). It was observed that both DECT methods were

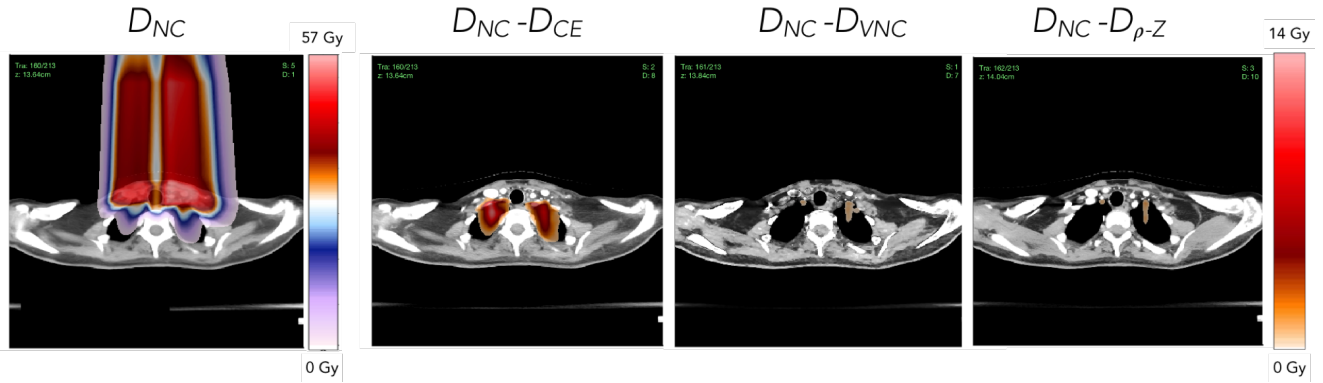


Figure A.3.5. Reference dose distribution (D_{NC}) and difference between the reference dose distribution and the one calculated on the contrast enhanced SECT image ($D_{NC}-D_{CE}$), the VNC image ($D_{NC}-D_{VNC}$) and the contrast enhanced DECT image ($D_{NC}-D_{\rho-Z}$) for the Head and Neck patient

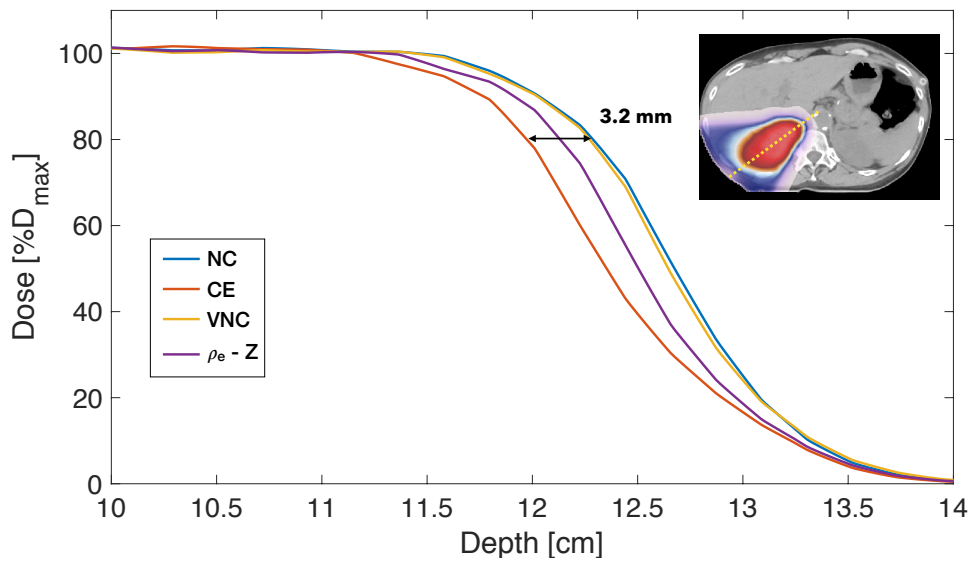


Figure A.3.6. Comparison of range predictions with unenhanced SECT (NC), enhanced SECT (CE), VNC and $\rho_e - Z_{med}$.

superior to the reference SECT one using the sequential mode, but also that they both performed worse in the TwinBeam mode. A similar behavior was observed in the presence of iodine, suggesting that the TwinBeam mode suffers from insufficient spectral separation and is less accurate and not sufficiently reliable in extracting physical parameters for dose calculation. These results were consistent with expectations, as previous study already pointed out the limited performance of TwinBeam DECT in the context of quantitative imaging

[76]. Indeed, results in table 2 show a quasi-systematic overestimation of SPR by TwinBeam DECT, and a similar bias has been reported by other groups [178, 4].

The second objective was to determine the impact of IV contrast DECT images for proton therapy dose calculation. The two DECT methods showed a reduced sensitivity to the presence of contrast agent for SPR prediction. Simulated data suggested that the energy setting plays a role in the reliability of the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ approach. Indeed, when no beam hardening is considered, important portions of the low-energy DECT spectrum are on both size of the K-edge of iodine. While this reproduces an unrealistic scenario, it still points out that methods relying on such a parametrization of the CT numbers needs to be carefully designed when addressing IV contrast. A similar behavior was shown in figure 1 of Bourque *et al.* (2014), where one can see that the relation between the cross section and the effective atomic number loses its monotonic increase around $Z=48$ for an unaltered 80 kVp spectra. In our experimental study, the phantom size, as well as the characteristics of the detector and the reconstruction kernel were such that the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ predicted with satisfying accuracy the SPR of IV contrast solutions for most concentrations. However, errors up to 2% were still obtained with this method for the 1% concentration, suggesting that it might not be totally appropriate for the needs of proton therapy if the proton beam traverses through large regions of contrast material.

In the patient study, the absolute ground SPR and dose distribution is not known. In the liver example, the effect of the contrast can be seen by the 2.6% (3.2 mm) difference in range between the SECT (NC) and the synthetic CE SECT images, confirming that dose calculation for proton therapy should not be performed on contrast enhanced SECT images. Both the $\rho_e - Z_{\text{med}}$ and VNC approaches yield lower liver SPR than the synthetic CE SECT scan thereby reducing the error from the contrast material. In consequence, both approaches provided dose distributions closer to the one from the NC SECT scan. This suggests that the DECT is more appropriate for the needs of proton therapy if only contrast scans were acquired, and that dose calculation could be performed directly on VNC images but with larger margins than a NC DECT scan.

Some limitations for the patient study are worth mention. First, the delay between the two scans in the sequential mode introduced artifacts that would not be present using different DECT technologies. Patient's motion was considered by applying deformable registration on the images. However, as the propagation of IV contrast in a patient is a dynamic process, the low and high energy images were not necessarily obtained with a constant content of IV contrast in each voxel. For the liver case, the contrast was in its venous phase of enhancement, providing a relatively stable state between the two DECT acquisition. The head and neck patient, on the other hand, was scanned during the arterial phase and might therefore have suffered from a change in IV contrast content between the two scans. Such an artifact would artificially increase the attenuation measured in one image compared to the other, which will directly result in an erroneous characterization of the iodine content. It should be stressed out that these artifacts would not be present, or at least negligible, using other DECT technologies such as dual-source scanners or photon counting detectors.

Another limitation warrant mention is the quality of the segmentation between IV contrast and low-density bones in the VNC approach. In this study, a simple threshold on the electron density was used to determine if a voxel should be decomposed as a bone or a mixture of soft tissue and IV contrast. Errors on such classification have to be avoided as they can lead to an underestimation of bones' density if they are mistakenly taken for contrast enhanced soft tissues. The threshold approach was satisfying for the purpose this study, as the beams generally did not cross important proportions of bones in the plans. However, more advanced schemes should be developed and validated in order to make VNC method suitable for clinical use.

Finally, this study could also be useful for the photon therapy community. Indeed, even if the dosimetric impact CE DECT on dose calculation using photon radiotherapy has not been directly investigated, our results suggest that DECT is less affected by IV contrast than SECT. This can be relevant for photon radiotherapy cases where IV contrast scans are required, as DECT could help the workflow and improve the accuracy of organ delineation and dose calculation.

A.5. CONCLUSION

In this study, the impact of IV contrast agent on proton therapy dose calculation using DECT was investigated. Simulated data, phantom measurements and patient images were used to evaluate the accuracy of SPR prediction on CE images. Results showed that the EDGE scanner used in a sequential mode provides noticeably more accurate data than the TwinBeam one. In patient anatomies, it was observed that ignoring the presence of IV contrast can induce errors up to 3.2 mm on range prediction using SECT. This was mitigated using DECT with both a $\rho_e - Z_{\text{med}}$ and a VNC methods.

Bibliographie

- [1] Aerts, H. J., E. R. Velazquez, R. T. Leijenaar, C. Parmar, P. Grossmann, S. Carvalho, J. Bussink, R. Monshouwer, B. Haibe-Kains, D. Rietveld et al.. 2014, Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach, *Nature communications*, vol. 5, p. 4006.
- [2] Agostinelli, S., J. Allison, K. a. Amako, J. Apostolakis, H. Araujo, P. Arce, M. Asai, D. Axen, S. Banerjee, G. Barrand et al.. 2003, Geant4—a simulation toolkit, *Nuclear instruments and methods in physics research section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 506, n° 3, p. 250–303.
- [3] Ainsley, C. G. and C. M. Yeager. 2014, Practical considerations in the calibration of ct scanners for proton therapy, *Journal of applied clinical medical physics*, vol. 15, n° 3, p. 202–220.
- [4] Almeida, I. P., L. E. Schyns, M. C. Öllers, W. van Elmpt, K. Parodi, G. Landry and F. Verhaegen. 2017, Dual-energy ct quantitative imaging : a comparison study between twin-beam and dual-source ct scanners, *Medical physics*, vol. 44, n° 1, p. 171–179.
- [5] Almeida, I. P., L. E. Schyns, A. Vaniqui, B. van der Heyden, G. Dedes, A. F. Resch, F. Kamp, J. D. Zindler, K. Parodi, G. Landry et al.. 2018, Monte carlo proton dose calculations using a radiotherapy specific dual-energy ct scanner for tissue segmentation and range assessment, *Physics in medicine and biology*.
- [6] Alvarez, R. E. 2013, Dimensionality and noise in energy selective x-ray imaging, *Medical physics*, vol. 40, n° 11, p. 111909.
- [7] Alvarez, R. E. and A. Macovski. 1976, Energy-selective reconstructions in x-ray computerised tomography, *Physics in medicine and biology*, vol. 21, n° 5, p. 733.
- [8] Andreo, P. 2009, On the clinical spatial resolution achievable with protons and heavier charged particle radiotherapy beams, *Physics in medicine and biology*, vol. 54, n° 11, p. N205.

- [9] Aoyama, H., D. C. Westerly, T. R. Mackie, G. H. Olivera, S. M. Bentzen, R. R. Patel, H. Jaradat, W. A. Tome, M. A. Ritter and M. P. Mehta. 2006, Integral radiation dose to normal structures with conformal external beam radiation, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 64, n° 3, p. 962–967.
- [10] Atak, H. and P. M. Shikhaliev. 2016, Photon counting x-ray imaging with k-edge filtered x-rays : A simulation study, *Medical physics*, vol. 43, n° 3, p. 1385–1400.
- [11] Avants, B. B., N. Tustison and G. Song. 2009, Advanced normalization tools (ants), *Insight j*, vol. 2, p. 1–35.
- [12] Bär, E., P. Andreo, A. Lalonde, G. Royle and H. Bouchard. 2018, Optimized i-values for the use with the bragg additivity rule and their impact on proton stopping power and range uncertainty, *Physics in Medicine & Biology*.
- [13] Bär, E., A. Lalonde, G. Royle, H.-M. Lu and H. Bouchard. 2017, The potential of dual-energy ct to reduce proton beam range uncertainties, *Medical Physics*.
- [14] Bär, E., A. Lalonde, R. Zhang, K.-W. Jee, K. Yang, G. Sharp, B. Liu, G. Royle, H. Bouchard and H.-M. Lu. 2018, Experimental validation of two dual-energy ct methods for proton therapy using heterogeneous tissue samples, *Medical physics*, vol. 45, n° 1, p. 48–59.
- [15] Battistoni, G., F. Cerutti, A. Fasso, A. Ferrari, S. Muraro, J. Ranft, S. Roesler and P. Sala. 2007, The fluka code : Description and benchmarking, in *Hadronic Shower Simulation Workshop(AIP Conference Proceedings Volume 896)*, vol. 896, p. 31–49.
- [16] Bazalova, M., J.-F. Carrier, L. Beaulieu and F. Verhaegen. 2008, Dual-energy ct-based material extraction for tissue segmentation in monte carlo dose calculations, *Physics in medicine and biology*, vol. 53, n° 9, p. 2439.
- [17] Beaulieu, L., Å. Carlsson Tedgren, J.-F. Carrier, S. D. Davis, F. Mourtada, M. J. Rivard, R. M. Thomson, F. Verhaegen, T. A. Wareing and J. F. Williamson. 2012, Report of the task group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the tg-43 formalism : Current status and recommendations for clinical implementation, *Medical physics*, vol. 39, n° 10, p. 6208–6236.
- [18] Berger, M., J. Hubbell, S. Seltzer, J. Chang, J. Coursey, R. Sukumar, D. Zucker and K. Olsen. 2013, XCOM : Photon cross sections database, *NIST Standard reference database*, vol. 8.

- [19] Berger, M. J. 1992, Estar, pstar, and astar : Computer programs for calculating stopping-power and range tables for electrons, protons, and helium ions, *Unknown*.
- [20] Berger, M. J., J. Coursey, M. Zucker and J. Chang. 1998, Stopping-power and range tables for electrons, protons, and helium ions, NIST Physics Laboratory.
- [21] Berger, M. J. and R. Wang. 1988, Multiple-scattering angular deflections and energy-loss straggling, in *Monte Carlo transport of electrons and photons*, Springer, p. 21–56.
- [22] Berndt, B., G. Landry, F. Schwarz, T. Tessonnier, F. Kamp, G. Dedes, C. Thieke, M. Würfl, C. Kurz, U. Ganswindt et al.. 2017, Application of single-and dual-energy ct brain tissue segmentation to pet monitoring of proton therapy, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 62, n° 6, p. 2427.
- [23] Bethe, H. 1930, Zur theorie des durchgangs schneller korpuskularstrahlen durch materie, *Annalen der Physik*, vol. 397, n° 3, p. 325–400.
- [24] Bielajew, A. F. 2013, History of monte carlo, *Monte Carlo Techniques in Radiation Therapy*, vol. 1.
- [25] Bloch, F. 1933, Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie, *Annalen der Physik*, vol. 408, n° 3, p. 285–320.
- [26] Bornefalk, H. 2012, Xcom intrinsic dimensionality for low-z elements at diagnostic energies, *Medical physics*, vol. 39, n° 2, p. 654–657.
- [27] Bouchard, H. 2010, Étude des facteurs de perturbation de chambres d’ionisation sous conditions non standard, .
- [28] Bouchard, H. 2012, A theoretical re-examination of spencer–attix cavity theory, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 57, n° 11, p. 3333.
- [29] Bourque, A. E., J.-F. Carrier and H. Bouchard. 2014, A stoichiometric calibration method for dual energy computed tomography, *Physics in medicine and biology*, vol. 59, n° 8, p. 2059.
- [30] Bragg, W. H. and R. Kleeman. 1904, Lxxiv. on the ionization curves of radium, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 8, n° 48, p. 726–738.
- [31] Bragg, W. H. and R. Kleeman. 1905, Xxxix. on the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 10, n° 57, p. 318–340.

- [32] Briesmeister, J. F. et al.. 1986, Mcnp—a general monte carlo code for neutron and photon transport, Los Alamos National Laboratory.
- [33] Briesmeister, J. F. et al.. 2000, Mcnptm-a general monte carlo n-particle transport code, *Version 4C, LA-13709-M, Los Alamos National Laboratory*.
- [34] Bushberg, J. T. and J. M. Boone. 2011, The essential physics of medical imaging, Lippincott Williams & Wilkins.
- [35] Carrier, J.-F., L. Beaulieu, F. Therriault-Proulx and R. Roy. 2006, Impact of interseed attenuation and tissue composition for permanent prostate implants, *Medical physics*, vol. 33, n° 3, p. 595–604.
- [36] Chadwick, M. et al.. 2000, Nuclear data for neutron and proton radiotherapy and for radiation protection, *ICRU Report*, vol. 63.
- [37] Chetty, I. J., B. Curran, J. E. Cygler, J. J. DeMarco, G. Ezzell, B. A. Faddegon, I. Kawrakow, P. J. Keall, H. Liu, C.-M. C. Ma et al.. 2007, Report of the AAPM Task Group No. 105 : Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning, *Medical physics*, vol. 34, n° 12, p. 4818–4853.
- [38] Choi, Y., J.-K. Kim, H.-S. Lee, W.-J. Hur, Y.-S. Hong, S. Park, K. Ahn and H. Cho. 2006, Influence of intravenous contrast agent on dose calculations of intensity modulated radiation therapy plans for head and neck cancer, *Radiotherapy and oncology*, vol. 81, n° 2, p. 158–162.
- [39] Collins-Fekete, C.-A., S. Brousmiche, S. K. Portillo, L. Beaulieu and J. Seco. 2016, A maximum likelihood method for high resolution proton radiography/proton ct, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, n° 23, p. 8232.
- [40] De Smet, V., R. Labarbe, F. Vander Stappen, B. Macq and E. Sterpin. 2018, Reassessment of stopping power ratio uncertainties caused by mean excitation energies using a water-based formalism, *Medical physics*.
- [41] Deasy, J. 1994, Icru report 49, stopping powers and ranges for protons and alphaparticles, *Medical Physics*, vol. 21, n° 5, p. 709–710.
- [42] DELSIGNE, J. 2016, Proton therapy for non-small cell lung cancer, URL <https://www.mdanderson.org/publications/oncolog/proton-therapy-for-nonsmall-cell-lung-cancer-.h15-1590624.html>.

- [43] Doolan, P., M. Testa, G. Sharp, E. Bentefour, G. Royle and H. Lu. 2015, Patient-specific stopping power calibration for proton therapy planning based on single-detector proton radiography, *Physics in medicine and biology*, vol. 60, n° 5, p. 1901.
- [44] van Elmpt, W., G. Landry, M. Das and F. Verhaegen. 2016, Dual energy ct in radiotherapy : Current applications and future outlook, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 119, n° 1, p. 137–144.
- [45] Enghardt, W., P. Crespo, F. Fiedler, R. Hinz, K. Parodi, J. Pawelke and F. Pönisch. 2004, Charged hadron tumour therapy monitoring by means of pet, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 525, n° 1, p. 284–288.
- [46] España, S. and H. Paganetti. 2010, The impact of uncertainties in the ct conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and pet-activity distributions, *Physics in medicine and biology*, vol. 55, n° 24, p. 7557.
- [47] Faby, S., S. Kuchenbecker, S. Sawall, D. Simons, H.-P. Schlemmer, M. Lell and M. Kachelrieß. 2015, Performance of today’s dual energy ct and future multi energy ct in virtual non-contrast imaging and in iodine quantification : A simulation study, *Medical physics*, vol. 42, n° 7, p. 4349–4366.
- [48] Faby, S., S. Kuchenbecker, D. Simons, H.-P. Schlemmer, M. Lell and M. Kachelrieß. 2014, Ct calibration and dose minimization in image-based material decomposition with energy-selective detectors, in *SPIE Medical Imaging*, International Society for Optics and Photonics, p. 903318–903318.
- [49] Fang, P., R. Mick, C. Deville, S. Both, J. E. Bekelman, J. P. Christodouleas, T. J. Guzzo, Z. Tochner, S. M. Hahn and N. Vapiwala. 2015, A case-matched study of toxicity outcomes after proton therapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer, *Cancer*, vol. 121, n° 7, p. 1118–1127.
- [50] Fekete, C.-A. C., M. Plamondon, A.-G. Martin, É. Vigneault, F. Verhaegen and L. Beaulieu. 2015, Calcifications in low-dose rate prostate seed brachytherapy treatment : Post-planning dosimetry and predictive factors, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 114, n° 3, p. 339–344.
- [51] Fernández-Varea, J., R. Mayol, J. Baró and F. Salvat. 1993, On the theory and simulation of multiple elastic scattering of electrons, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 73, n° 4, p. 447–473.

- [52] Ferrari, A., P. R. Sala, A. Fasso and J. Ranft. 2005, Fluka : A multi-particle transport code (program version 2005), Technical Report.
- [53] Fessler, J. A. Michigan image reconstruction toolbox, <https://web.eecs.umich.edu/~fessler/code/index.html>. Downloaded 16/03/18.
- [54] Flohr, T. G., C. H. McCollough, H. Bruder, M. Petersilka, K. Gruber, C. Süß, M. Grasruck, K. Stierstorfer, B. Krauss, R. Raupach et al.. 2006, First performance evaluation of a dual-source ct (dsct) system, *European radiology*, vol. 16, n° 2, p. 256–268.
- [55] Fogliata, A., E. Vanetti, D. Albers, C. Brink, A. Clivio, T. Knöös, G. Nicolini and L. Cozzi. 2007, On the dosimetric behaviour of photon dose calculation algorithms in the presence of simple geometric heterogeneities : comparison with Monte Carlo calculations, *Physics in medicine and biology*, vol. 52, n° 5, p. 1363.
- [56] Furstoss, C., B. Reniers, M. Bertrand, E. Poon, J.-F. Carrier, B. Keller, J. Pignol, L. Beaulieu and F. Verhaegen. 2009, Monte carlo study of ldr seed dosimetry with an application in a clinical brachytherapy breast implant, *Medical physics*, vol. 36, n° 5, p. 1848–1858.
- [57] Giordano, M., E. Vonken, M. Bertram, W. T. M. Mali, M. Viergever and C. Neukirchen. 2012, Spatially regularized region-based perfusion estimation in peripherals using angiographic c-arm systems, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 57, n° 22, p. 7239.
- [58] Gottschalk, B., A. Koehler, R. Schneider, J. Sisterson and M. Wagner. 1993, Multiple coulomb scattering of 160 mev protons, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 74, n° 4, p. 467–490.
- [59] Goudsmit, S. and J. Saunderson. 1940, Multiple scattering of electrons, *Physical Review*, vol. 57, n° 1, p. 24.
- [60] Grajo, J. R., M. Patino, A. Prochowski and D. V. Sahani. 2016, Dual energy ct in practice : basic principles and applications, *Appl Radiol*, vol. 45, n° 7, p. 6–12.
- [61] Graser, A., T. R. Johnson, H. Chandarana and M. Macari. 2009, Dual energy ct : preliminary observations and potential clinical applications in the abdomen, *European radiology*, vol. 19, n° 1, p. 13.
- [62] Han, D., J. V. Siebers and J. F. Williamson. 2016, A linear, separable two-parameter model for dual energy ct imaging of proton stopping power computation, *Medical physics*, vol. 43, n° 1, p. 600–612.

- [63] Hawkes, D., D. F. Jackson and R. Parker. 1986, Tissue analysis by dual-energy computed tomography, *The British journal of radiology*, vol. 59, n° 702, p. 537–542.
- [64] Heismann, B., J. Leppert and K. Stierstorfer. 2003, Density and atomic number measurements with spectral x-ray attenuation method, *Journal of applied physics*, vol. 94, n° 3, p. 2073–2079.
- [65] van Herk, M., P. Remeijer, C. Rasch and J. V. Lebesque. 2000, The probability of correct target dosage : dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 47, n° 4, p. 1121–1135.
- [66] Hermanto, U., E. K. Frija, M. J. Lii, E. L. Chang, A. Mahajan and S. Y. Woo. 2007, Intensity-modulated radiotherapy (imrt) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas : Does imrt increase the integral dose to normal brain?, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 67, n° 4, p. 1135–1144.
- [67] Highland, V. L. 1975, Some practical remarks on multiple scattering, *Nuclear Instruments and Methods*, vol. 129, n° 2, p. 497–499.
- [68] Hissoiny, S. 2011, Calculs monte carlo en transport d'énergie pour le calcul de la dose en radiothérapie sur plateforme graphique hautement parallèle, Ph.D. Thesis, École Polytechnique de Montréal.
- [69] Hudobivnik, N., F. Schwarz, T. Johnson, L. Agolli, G. Dedes, T. Tessonier, F. Verhaegen, C. Thieke, C. Belka, W. H. Sommer et al.. 2016, Comparison of proton therapy treatment planning for head tumors with a pencil beam algorithm on dual and single energy ct images, *Medical physics*, vol. 43, n° 1, p. 495–504.
- [70] Hünemohr, N., B. Krauss, J. Dinkel, C. Gillmann, B. Ackermann, O. Jäkel and S. Greilich. 2013, Ion range estimation by using dual energy computed tomography, *Zeitschrift für Medizinische Physik*, vol. 23, n° 4, p. 300–313.
- [71] Hünemohr, N., B. Krauss, C. Tremmel, B. Ackermann, O. Jäkel and S. Greilich. 2014, Experimental verification of ion stopping power prediction from dual energy ct data in tissue surrogates, *Physics in medicine and biology*, vol. 59, n° 1, p. 83.
- [72] Hünemohr, N., H. Paganetti, S. Greilich, O. Jäkel and J. Seco. 2014, Tissue decomposition from dual energy ct data for mc based dose calculation in particle therapy, *Medical physics*, vol. 41, n° 6, p. 061 714.

- [73] Hwang, U.-J., D. H. Shin, T. H. Kim, S. H. Moon, Y. K. Lim, H. Jeong, J.-E. Rah, S. S. Kim, J.-Y. Kim, D. Y. Kim et al.. 2011, The effect of a contrast agent on proton beam range in radiotherapy planning using computed tomography for patients with locoregionally advanced lung cancer, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 81, n° 4, p. e317–e324.
- [74] ICRU. 1992, Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues, .
- [75] Jackson, D. F. and D. J. Hawkes. 1981, X-ray attenuation coefficients of elements and mixtures, *Physics Reports*, vol. 70, n° 3, p. 169–233.
- [76] Jacobsen, M. C., D. Schellingerhout, C. A. Wood, E. P. Tamm, M. C. Godoy, J. Sun and D. D. Cody. 2017, Intermanufacturer comparison of dual-energy ct iodine quantification and monochromatic attenuation : a phantom study, *Radiology*, vol. 287, n° 1, p. 224–234.
- [77] James, F. 1980, Monte carlo theory and practice, *Reports on Progress in Physics*, vol. 43, n° 9, p. 1145.
- [78] Jarlskog, C. Z. and H. Paganetti. 2008, Risk of developing second cancer from neutron dose in proton therapy as function of field characteristics, organ, and patient age, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 72, n° 1, p. 228–235.
- [79] Jenkins, T. M., W. R. Nelson and A. Rindi. 2012, Monte carlo transport of electrons and photons, vol. 38, Springer Science & Business Media.
- [80] Johnson, T. R. 2012, Dual-energy ct : general principles, *American Journal of Roentgenology*, vol. 199, n° 5_supplement, p. S3–S8.
- [81] Johnson, T. R., B. Krauss, M. Sedlmair, M. Grasruck, H. Bruder, D. Morhard, C. Fink, S. Weckbach, M. Lenhard, B. Schmidt et al.. 2007, Material differentiation by dual energy ct : initial experience, *European radiology*, vol. 17, n° 6, p. 1510–1517.
- [82] Jones, M. C., J. S. Marron and S. J. Sheather. 1996, A brief survey of bandwidth selection for density estimation, *Journal of the American Statistical Association*, vol. 91, n° 433, p. 401–407.
- [83] Kalender, W. A., D. Kolditz, C. Steiding, V. Ruth, F. Lück, A.-C. Röbler and E. Wenkel. 2017, Technical feasibility proof for high-resolution low-dose photon-counting ct of the breast, *European radiology*, vol. 27, n° 3, p. 1081–1086.
- [84] Kalender, W. A., W. Perman, J. Vetter and E. Klotz. 1986, Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus. i. phantom studies, *Medical physics*, vol. 13, n° 3, p. 334–339.

- [85] Kawrakow, I. 2001, Vmc++, electron and photon monte carlo calculations optimized for radiation treatment planning, in *Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications*, Springer, p. 229–236.
- [86] Kawrakow, I. and M. Fippel. 2000, Investigation of variance reduction techniques for monte carlo photon dose calculation using xvmc, *Physics in medicine and biology*, vol. 45, n° 8, p. 2163.
- [87] Kelcz, F., P. M. Joseph and S. K. Hilal. 1979, Noise considerations in dual energy ct scanning, *Medical physics*, vol. 6, n° 5, p. 418–425.
- [88] Khan, F. M. and J. P. Gibbons. 2014, Khan's the physics of radiation therapy, Lippincott Williams & Wilkins.
- [89] Knopf, A.-C., K. Parodi, H. Paganetti, T. Bortfeld, J. Daartz, M. Engelsman, N. Liebsch and H. Shih. 2011, Accuracy of proton beam range verification using post-treatment positron emission tomography/computed tomography as function of treatment site, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 79, n° 1, p. 297–304.
- [90] Kraśnicki, T., P. Podgorski, M. Guziński, A. Czarnecka, K. Tupikowski, J. Garcarek and M. S. Marek. 2012, Novel clinical applications of dual energy computed tomography., *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*, vol. 21, n° 6, p. 831–841.
- [91] Laitano, R., M. Rosetti and M. Frisoni. 1996, Effects of nuclear interactions on energy and stopping power in proton beam dosimetry, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A : Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, vol. 376, n° 3, p. 466–476.
- [92] Lalonde, A., E. Bär and H. Bouchard. 2017, A bayesian approach to solve proton stopping powers from noisy multi-energy ct data, *Medical Physics*.
- [93] Lalonde, A., E. Bär and H. Bouchard. 2018, Monte carlo validation of a new dual-energy ct method for proton therapy in a patient-like geometry, in *Radiotherapy and Oncology*, vol. 127, ELSEVIER IRELAND LTD, p. S535–S536.
- [94] Lalonde, A. and H. Bouchard. 2016, A general method to derive tissue parameters for monte carlo dose calculation with multi-energy ct, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 61, n° 22, p. 8044.
- [95] Lalonde, A. and H. Bouchard. 2016, A new quantitative imaging method for dual-and multi-energy computed tomographic data, *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, vol. 96, n° 2, p. S79.

- [96] Lalonde, A. and H. Bouchard. 2017, Abstract id : 113 accurate extraction of tissues parameters for monte carlo simulations using multi-energy ct, *Physica Medica*, vol. 42, p. 23–24.
- [97] Lalonde, A., C. Remy, M. Simard and H. Bouchard. 2018, Unsupervised classification of tissues composition for monte carlo dose calculation, *Physics in medicine and biology*.
- [98] Lalonde, A., M. Simard, C. Remy, E. Bär and H. Bouchard. 2018, The impact of dual-and multi-energy ct on proton pencil beam range uncertainties : a monte carlo study, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 19, p. 195 012.
- [99] Lalonde, A., Y. Xie, B. Burgdorf, S. O'Reilly, W. S. Ingram, L. Yin, W. Zou, L. Dong, H. Bouchard and K. Teo. 2019, Influence of intravenous contrast agent on dose calculation in proton therapy using dual energy ct, *Physics in Medicine and Biology*. URL <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab1e9d>.
- [100] Landry, G. 2009, Imasim, a simulation software package for the teaching of medical x-ray imaging, Ph.D. Thesis, McGill University.
- [101] Landry, G., P. V. Granton, B. Reniers, M. C. Öllers, L. Beaulieu, J. E. Wildberger and F. Verhaegen. 2011, Simulation study on potential accuracy gains from dual energy ct tissue segmentation for low-energy brachytherapy monte carlo dose calculations, *Physics in medicine and biology*, vol. 56, n° 19, p. 6257.
- [102] Landry, G., R. Nijhuis, G. Dedes, J. Handrack, C. Thieke, G. Janssens, J. Orban de Xivry, M. Reiner, F. Kamp, J. J. Wilkens et al.. 2015, Investigating ct to cbct image registration for head and neck proton therapy as a tool for daily dose recalculation, *Medical physics*, vol. 42, n° 3, p. 1354–1366.
- [103] Landry, G., K. Parodi, J. E. Wildberger and F. Verhaegen. 2013, Deriving concentrations of oxygen and carbon in human tissues using single-and dual-energy ct for ion therapy applications, *Physics in medicine and biology*, vol. 58, n° 15, p. 5029.
- [104] Landry, G., B. Reniers, P. V. Granton, B. van Rooijen, L. Beaulieu, J. E. Wildberger and F. Verhaegen. 2011, Extracting atomic numbers and electron densities from a dual source dual energy ct scanner : experiments and a simulation model, *Radiotherapy and Oncology*, vol. 100, n° 3, p. 375–379.

- [105] Landry, G., B. Reniers, L. Murrer, L. Lutgens, B.-V. Gulp, J.-P. Pignol, B. Keller, L. Beaulieu, F. Verhaegen et al.. 2010, Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition, *Medical physics*, vol. 37, n° 10, p. 5188–5198.
- [106] Landry, G., B. Reniers, J.-P. Pignol, L. Beaulieu and F. Verhaegen. 2011, The difference of scoring dose to water or tissues in monte carlo dose calculations for low energy brachytherapy photon sources, *Medical physics*, vol. 38, n° 3, p. 1526–1533.
- [107] Landry, G., J. Seco, M. Gaudreault and F. Verhaegen. 2013, Deriving effective atomic numbers from dect based on a parameterization of the ratio of high and low linear attenuation coefficients, *Physics in medicine and biology*, vol. 58, n° 19, p. 6851.
- [108] Lapointe, A. 2018, Applications du tomodensitomètre à double énergie en radio-oncologie, .
- [109] Lapointe, A., A. Lalonde, H. Bahig, J.-F. Carrier, S. Bedwani and H. Bouchard. 2018, Robust quantitative contrast-enhanced dual-energy ct for radiotherapy applications, *Medical physics*.
- [110] Lee, F.-H., C.-L. Chan and C.-K. Law. 2009, Influence of ct contrast agent on dose calculation of intensity modulated radiation therapy plan for nasopharyngeal carcinoma, *Journal of medical imaging and radiation oncology*, vol. 53, n° 1, p. 114–118.
- [111] Leng, S., L. Yu, J. Wang, J. G. Fletcher, C. A. Mistretta and C. H. McCollough. 2011, Noise reduction in spectral ct : reducing dose and breaking the trade-off between image noise and energy bin selection, *Medical physics*, vol. 38, n° 9, p. 4946–4957.
- [112] Leo, W. R. 2012, Techniques for nuclear and particle physics experiments : a how-to approach, Springer Science & Business Media.
- [113] Levin, W., H. Kooy, J. Loeffler and T. DeLaney. 2005, Proton beam therapy, *British journal of Cancer*, vol. 93, n° 8, p. 849.
- [114] Lewis, H. 1950, Multiple scattering in an infinite medium, *Physical review*, vol. 78, n° 5, p. 526.
- [115] Ma, C., J. Li, T. Pawlicki, S. Jiang, J. Deng, M. Lee, T. Koumrian, M. Luxton and S. Brain. 2002, A Monte Carlo dose calculation tool for radiotherapy treatment planning, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 47, n° 10, p. 1671.
- [116] Mahalanobis, P. C. 1936, On the generalized distance in statistics, National Institute of Science of India.

- [117] Malusek, A., M. Karlsson, M. Magnusson and G. A. Carlsson. 2013, The potential of dual-energy computed tomography for quantitative decomposition of soft tissues to water, protein and lipid in brachytherapy, *Physics in medicine and biology*, vol. 58, n° 4, p. 771.
- [118] Manohara, S., S. Hanagodimath, K. Thind and L. Gerward. 2008, On the effective atomic number and electron density : a comprehensive set of formulas for all types of materials and energies above 1keV, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B : Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 266, n° 18, p. 3906–3912.
- [119] Mayneord, W. 1937, The significance of the roentgen, *Acta of the International Union against Cancer*, vol. 2, p. 271.
- [120] McCollough, C. H., S. Leng, L. Yu and J. G. Fletcher. 2015, Dual-and multi-energy ct : principles, technical approaches, and clinical applications, *Radiology*, vol. 276, n° 3, p. 637–653.
- [121] Memarsadeghi, N., D. M. Mount, N. S. Netanyahu and J. Le Moigne. 2007, A fast implementation of the isodata clustering algorithm, *International Journal of Computational Geometry & Applications*, vol. 17, n° 01, p. 71–103.
- [122] Midgley, S. 2004, A parameterization scheme for the x-ray linear attenuation coefficient and energy absorption coefficient, *Physics in medicine and biology*, vol. 49, n° 2, p. 307.
- [123] Midgley, S. 2005, Materials analysis using x-ray linear attenuation coefficient measurements at four photon energies, *Physics in medicine and biology*, vol. 50, n° 17, p. 4139.
- [124] Miller, D. W. 1995, A review of proton beam radiation therapy, *Medical physics*, vol. 22, n° 11, p. 1943–1954.
- [125] Min, C.-H., C. H. Kim, M.-Y. Youn and J.-W. Kim. 2006, Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy, *Applied physics letters*, vol. 89, n° 18, p. 183517.
- [126] Möhler, C., T. Russ, P. Wohlfahrt, A. Elter, A. Runz, C. Richter and S. Greilich. 2018, Experimental verification of stopping-power prediction from single-and dual-energy computed tomography in biological tissues, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 2, p. 025001.
- [127] Möhler, C., P. Wohlfahrt, C. Richter and S. Greilich. 2016, Range prediction for tissue mixtures based on dual-energy ct, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, n° 11, p. N268.
- [128] Munzenrider, J., M. Austin-Seymour, P. Blitzer, R. Gentry, M. Goitein, E. Gragoudas, K. Johnson, A. Koehler, P. McNulty and G. Moulton. 1985, Proton therapy at harvard., *Strahlentherapie*, vol. 161, n° 12, p. 756–763.

- [129] Nahum, A. 1978, Water/air mass stopping power ratios for megavoltage photon and electron beams, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 23, n° 1, p. 24.
- [130] Negreanu, C., X. Llovet, R. Chawla and F. Salvat. 2005, Calculation of multiple-scattering angular distributions of electrons and positrons, *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 74, n° 5, p. 264–281.
- [131] Newhauser, W. D. and R. Zhang. 2015, The physics of proton therapy, *Physics in medicine and biology*, vol. 60, n° 8, p. R155.
- [132] Niu, T., X. Dong, M. Petrongolo and L. Zhu. 2014, Iterative image-domain decomposition for dual-energy ct, *Medical physics*, vol. 41, n° 4, p. 041901.
- [133] Paganetti, H. 2011, Proton therapy physics, CRC Press.
- [134] Paganetti, H. 2012, Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations, *Physics in medicine and biology*, vol. 57, n° 11, p. R99.
- [135] Paganetti, H., H. Jiang, K. Parodi, R. Slopesma and M. Engelsman. 2008, Clinical implementation of full monte carlo dose calculation in proton beam therapy, *Physics in medicine and biology*, vol. 53, n° 17, p. 4825.
- [136] Parodi, K., H. Paganetti, H. A. Shih, S. Michaud, J. S. Loeffler, T. F. DeLaney, N. J. Liebsch, J. E. Munzenrider, A. J. Fischman, A. Knopf et al.. 2007, Patient study of in vivo verification of beam delivery and range, using positron emission tomography and computed tomography imaging after proton therapy, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 68, n° 3, p. 920–934.
- [137] Pemler, P., J. Besserer, U. Schneider and H. Neuenschwander. 2006, Evaluation of a commercial electron treatment planning system based on monte carlo techniques (emc), *Zeitschrift fuer Medizinische Physik*, vol. 16, n° 4, p. 313–329.
- [138] Perl, J., J. Shin, J. Schümann, B. Faddegon and H. Paganetti. 2012, Topas : an innovative proton monte carlo platform for research and clinical applications, *Medical physics*, vol. 39, n° 11, p. 6818–6837.
- [139] Petersilka, M., H. Bruder, B. Krauss, K. Stierstorfer and T. G. Flohr. 2008, Technical principles of dual source ct, *European journal of radiology*, vol. 68, n° 3, p. 362–368.
- [140] Podgorsak, E. B. 2010, Radiation physics for medical physicists, Springer Science & Business Media.

- [141] Poludniowski, G., P. Evans and S. Webb. 2009, Rayleigh scatter in kilovoltage x-ray imaging : Is the independent atom approximation good enough?, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 54, n° 22, p. 6931.
- [142] Pourmorteza, A., R. Symons, V. Sandfort, M. Mallek, M. K. Fuld, G. Henderson, E. C. Jones, A. A. Malayeri, L. R. Folio and D. A. Bluemke. 2016, Abdominal imaging with contrast-enhanced photon-counting ct : first human experience, *Radiology*, vol. 279, n° 1, p. 239–245.
- [143] Prescribing, I. 1999, recording and reporting photon beam therapy (supplement to icru report 50), *ICRU report*, vol. 62.
- [144] Prescribing, I. 2007, Recording, and reporting proton-beam therapy icru report 78, *J ICRU*, vol. 7, n° 2, p. 89–91.
- [145] Radon, J. 1917, Über die bestimmung von funktionen durch ihre integralwerte langs gewissez mannigfaltigkeiten, ber, *Verh. Sachs. Akad. Wiss. Leipzig, Math Phys Klass*, vol. 69.
- [146] Ramm, U., M. Damrau, S. Mose, K.-H. Manegold, C. G. Rahl and H.-D. Böttcher. 2001, Influence of ct contrast agents on dose calculations in a 3d treatment planning system, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 46, n° 10, p. 2631.
- [147] Remy, C., A. Lalonde, D. Béliveau-Nadeau, J.-F. Carrier and H. Bouchard. 2018, Dosimetric impact of dual-energy ct tissue segmentation for low-energy prostate brachytherapy : a monte carlo study, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 2, p. 025 013.
- [148] Riederer, S. and C. Mistretta. 1977, Selective iodine imaging using k-edge energies in computerized x-ray tomography, *Medical physics*, vol. 4, n° 6, p. 474–481.
- [149] Roessl, E. and R. Proksa. 2007, K-edge imaging in x-ray computed tomography using multi-bin photon counting detectors, *Physics in medicine and biology*, vol. 52, n° 15, p. 4679.
- [150] Roessl, E., A. Ziegler and R. Proksa. 2007, On the influence of noise correlations in measurement data on basis image noise in dual-energylike x-ray imaging, *Medical physics*, vol. 34, n° 3, p. 959–966.
- [151] Rogers, D. 2006, Fifty years of monte carlo simulations for medical physics, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 51, n° 13, p. R287.
- [152] Rutherford, E. 1911, Lxxix. the scattering of α and β particles by matter and the structure of the atom, *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*, vol. 21, n° 125, p. 669–688.

- [153] Rutt, B. and A. Fenster. 1980, Split-filter computed tomography : a simple technique for dual energy scanning., *Journal of computer assisted tomography*, vol. 4, n° 4, p. 501–509.
- [154] Saito, M. 2012, Potential of dual-energy subtraction for converting ct numbers to electron density based on a single linear relationship, *Medical physics*, vol. 39, n° 4, p. 2021–2030.
- [155] Salvat, F., J. M. Fernández-Varea and J. Sempau. 2006, Penelope-2006 : A code system for monte carlo simulation of electron and photon transport, in *Workshop Proceedings*.
- [156] Sauter, F. 1931, Über den atomaren photoeffekt in der k-schale nach der relativistischen wellenmechanik diracs, *Annalen der Physik*, vol. 403, n° 4, p. 454–488.
- [157] Schaffner, B. and E. Pedroni. 1998, The precision of proton range calculations in proton radiotherapy treatment planning : experimental verification of the relation between ct-hu and proton stopping power, *Physics in medicine and biology*, vol. 43, n° 6, p. 1579.
- [158] Schlomka, J., E. Roessl, R. Dorscheid, S. Dill, G. Martens, T. Istel, C. Bäumer, C. Herrmann, R. Steadman, G. Zeitler et al.. 2008, Experimental feasibility of multi-energy photon-counting k-edge imaging in pre-clinical computed tomography, *Physics in medicine and biology*, vol. 53, n° 15, p. 4031.
- [159] Schmidt, T. G., R. F. Barber and E. Y. Sidky. 2017, A spectral ct method to directly estimate basis material maps from experimental photon-counting data, *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 36, n° 9, p. 1808–1819.
- [160] Schneider, U. and E. Pedroni. 1995, Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy, *Medical physics*, vol. 22, n° 4, p. 353–363.
- [161] Schneider, U., E. Pedroni and A. Lomax. 1996, The calibration of ct hounsfield units for radiotherapy treatment planning, *Physics in medicine and biology*, vol. 41, n° 1, p. 111.
- [162] Schneider, W., T. Bortfeld and W. Schlegel. 2000, Correlation between ct numbers and tissue parameters needed for monte carlo simulations of clinical dose distributions, *Physics in medicine and biology*, vol. 45, n° 2, p. 459.
- [163] Schulte, R., V. Bashkirov, T. Li, Z. Liang, K. Mueller, J. Heimann, L. R. Johnson, B. Keeney, H.-W. Sadrozinski, A. Seiden et al.. 2004, Conceptual design of a proton computed tomography system for applications in proton radiation therapy, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 51, n° 3, p. 866–872.

- [164] Seco, J. and F. Verhaegen. 2013, Monte carlo techniques in radiation therapy, CRC press.
- [165] Sheets, N. C., G. H. Goldin, A.-M. Meyer, Y. Wu, Y. Chang, T. Stürmer, J. A. Holmes, B. B. Reeve, P. A. Godley, W. R. Carpenter et al.. 2012, Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer, *Jama*, vol. 307, n° 15, p. 1611–1620.
- [166] Shen, C., B. Li, L. Chen, M. Yang, Y. Lou and X. Jia. 2018, Material elemental decomposition in dual and multi-energy ct via a sparsity-dictionary approach for proton stopping power ratio calculation, *Medical physics*, vol. 45, n° 4, p. 1491–1503.
- [167] Shibamoto, Y., A. Naruse, H. Fukuma, S. Ayakawa, C. Sugie and N. Tomita. 2007, Influence of contrast materials on dose calculation in radiotherapy planning using computed tomography for tumors at various anatomical regions : a prospective study, *Radiotherapy and oncology*, vol. 84, n° 1, p. 52–55.
- [168] Shikhaliyev, P. M. and S. G. Fritz. 2011, Photon counting spectral ct versus conventional ct : comparative evaluation for breast imaging application, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 56, n° 7, p. 1905.
- [169] Silverman, B. W. 1986, Density estimation for statistics and data analysis, vol. 26, CRC press.
- [170] Simard, M., A. Lapointe, A. Lalonde, H. Bahig and H. Bouchard. 2019, The potential of photon-counting ct for quantitative contrast-enhanced imaging in radiotherapy, *Physics in Medicine and Biology*. URL <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab1af1>.
- [171] Simons, D., M. Kachelrieß and H.-P. Schlemmer. 2014, Recent developments of dual-energy ct in oncology, *European radiology*, vol. 24, n° 4, p. 930–939.
- [172] Slater, J. D., C. J. Rossi, L. T. Yonemoto, D. A. Bush, B. R. Jabola, R. P. Levy, R. I. Grove, W. Preston and J. M. Slater. 2004, Proton therapy for prostate cancer : the initial loma linda university experience, *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, vol. 59, n° 2, p. 348–352.
- [173] Soukup, M., M. Fippel and M. Alber. 2005, A pencil beam algorithm for intensity modulated proton therapy derived from monte carlo simulations, *Physics in Medicine and Biology*, vol. 50, n° 21, p. 5089.
- [174] Spencer, L. and F. H. Attix. 1955, A theory of cavity ionization, *Radiation Research*, vol. 3, n° 3, p. 239–254.

- [175] Spiers, F. 1946, Effective atomic number and energy absorption in tissues*, *The British journal of radiology*, vol. 19, n° 218, p. 52–63.
- [176] Strulab, D., G. Santin, D. Lazaro, V. Breton and C. Morel. 2003, Gate (geant4 application for tomographic emission) : a pet/spect general-purpose simulation platform, *Nuclear Physics B-Proceedings Supplements*, vol. 125, p. 75–79.
- [177] Taasti, V. T., D. C. Hansen, G. J. Michalak, A. J. Deisher, J. J. Kruse, L. P. Muren, J. B. Petersen and C. H. McCollough. 2018, Theoretical and experimental analysis of photon counting detector ct for proton stopping power prediction, *Medical physics*, vol. 45, n° 11, p. 5186–5196.
- [178] Taasti, V. T., G. J. Michalak, D. C. Hansen, A. J. Deisher, J. J. Kruse, B. Krauss, L. P. Muren, J. B. Petersen and C. H. McCollough. 2017, Validation of proton stopping power ratio estimation based on dual energy ct using fresh tissue samples, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 1, p. 015012.
- [179] Taasti, V. T., J. B. Petersen, L. P. Muren, J. Thygesen and D. C. Hansen. 2016, A robust empirical parametrization of proton stopping power using dual energy ct, *Medical Physics*, vol. 43, n° 10, p. 5547–5560.
- [180] Taguchi, K. and J. S. Iwanczyk. 2013, Vision 20/20 : Single photon counting x-ray detectors in medical imaging, *Medical physics*, vol. 40, n° 10.
- [181] Taguchi, K., M. Zhang, E. C. Frey, X. Wang, J. S. Iwanczyk, E. Nygard, N. E. Hartsough, B. M. Tsui and W. C. Barber. 2011, Modeling the performance of a photon counting x-ray detector for ct : Energy response and pulse pileup effects, *Medical physics*, vol. 38, n° 2, p. 1089–1102.
- [182] Thomson, R., G. Yegin, J. Sutherland and D. Rogers. 2010, Sci—sat am (2) : Brachy—05 : Fast monte carlo dose calculations for brachytherapy with brachydose, *Medical Physics*, vol. 37, p. 3910.
- [183] Titt, U. and W. Newhauser. 2005, Neutron shielding calculations in a proton therapy facility based on monte carlo simulations and analytical models : criterion for selecting the method of choice, *Radiation protection dosimetry*, vol. 115, n° 1-4, p. 144–148.
- [184] Tobias, C., J. Lawrence, J. Born, R. McCombs, J. Roberts, H. Anger, B. Low-Beer and C. Huggins. 1958, Pituitary irradiation with high-energy proton beams a preliminary report, *Cancer Research*, vol. 18, n° 2, p. 121–134.

- [185] Toepker, M., T. Moritz, B. Krauss, M. Weber, G. Euller, T. Mang, F. Wolf, C. J. Herold and H. Ringl. 2012, Virtual non-contrast in second-generation, dual-energy computed tomography : reliability of attenuation values, *European journal of radiology*, vol. 81, n° 3, p. e398–e405.
- [186] Tremblay, J.-É., S. Bedwani and H. Bouchard. 2014, A theoretical comparison of tissue parameter extraction methods for dual energy computed tomography, *Medical physics*, vol. 41, n° 8Part1.
- [187] Ulmer, W. 2007, Theoretical aspects of energy–range relations, stopping power and energy straggling of protons, *Radiation physics and chemistry*, vol. 76, n° 7, p. 1089–1107.
- [188] Urban, L. 2006, A multiple scattering model in geant4, *Preprint CERNOPEN-2006-0777, Dec*, p. 1–14.
- [189] Valentin, J. 2002, Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection : reference values : Icrp publication 89, *Annals of the ICRP*, vol. 32, n° 3, p. 1–277.
- [190] Van Abbema, J. K., A. Van der Schaaf, W. Kristanto, J. M. Groen and M. J. Greuter. 2012, Feasibility and accuracy of tissue characterization with dual source computed tomography, *Physica Medica*, vol. 28, n° 1, p. 25–32.
- [191] Vanderstraeten, B., P. W. Chin, M. Fix, A. Leal, G. Mora, N. Reynaert, J. Seco, M. Soukup, E. Spezi, W. De Neve et al.. 2007, Conversion of ct numbers into tissue parameters for monte carlo dose calculations : a multi-centre study, *Physics in medicine and biology*, vol. 52, n° 3, p. 539.
- [192] Vanderstraeten, B., N. Reynaert, L. Paelinck, I. Madani, C. De Wagter, W. De Gersem, W. De Neve and H. Thierens. 2006, Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT : A comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations, *Medical physics*, vol. 33, n° 9, p. 3149–3158.
- [193] Verhaegen, F. and S. Devic. 2005, Sensitivity study for ct image use in monte carlo treatment planning, *Physics in medicine and biology*, vol. 50, n° 5, p. 937.
- [194] Vilches-Freixas, G., V. T. Taasti, L. P. Muren, J. B. B. Petersen, J. M. Létang, D. C. Hansen and S. Rit. 2017, Comparison of projection-and image-based methods for proton stopping power estimation using dual energy ct, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, vol. 3, p. 28–36.
- [195] Wang, Y., T. R. Mazur, J. C. Park, D. Yang, S. Mutic and H. H. Li. 2017, Development of a fast monte carlo dose calculation system for online adaptive radiation therapy quality assurance, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, n° 12, p. 4970.

- [196] Weaver, J. B. and A. L. Huddleston. 1985, Attenuation coefficients of body tissues using principal-components analysis, *Medical physics*, vol. 12, n° 1, p. 40–45.
- [197] Wertz, H. and O. Jäkel. 2004, Influence of iodine contrast agent on the range of ion beams for radiotherapy, *Medical physics*, vol. 31, n° 4, p. 767–773.
- [198] White, D., J. Booz, R. Griffith, J. Spokas and I. Wilson. 1989, Tissue substitutes in radiation dosimetry and measurement, *ICRU Report*, vol. 44.
- [199] White, D., H. Woodard and S. Hammond. 1987, Average soft-tissue and bone models for use in radiation dosimetry, *The British journal of radiology*, vol. 60, n° 717, p. 907–913.
- [200] Willemink, M. J., M. Persson, A. Pourmorteza, N. J. Pelc and D. Fleischmann. 2018, Photon-counting ct : technical principles and clinical prospects, *Radiology*, vol. 289, n° 2, p. 293–312.
- [201] Williamson, J. F., S. Li, S. Devic, B. R. Whiting and F. A. Lerma. 2006, On two-parameter models of photon cross sections : application to dual-energy ct imaging, *Medical physics*, vol. 33, n° 11, p. 4115–4129.
- [202] Wohlfahrt, P., C. Möhler, V. Hietschold, S. Menkel, S. Greilich, M. Krause, M. Baumann, W. Enghardt and C. Richter. 2017, Clinical implementation of dual-energy ct for proton treatment planning on pseudo-monoenergetic ct scans, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, vol. 97, n° 2, p. 427–434.
- [203] Woodard, H. and D. White. 1986, The composition of body tissues, *The british journal of Radiology*, vol. 59, n° 708, p. 1209–1218.
- [204] Xie, Y., C. Ainsley, L. Yin, W. Zou, J. McDonough, T. D. Solberg, A. Lin and B.-K. K. Teo. 2018, Ex vivo validation of a stoichiometric dual energy ct proton stopping power ratio calibration, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 5, p. 055016.
- [205] Yamada, S., T. Ueguchi, T. Ogata, H. Mizuno, R. Ogihara, M. Koizumi, T. Shimazu, K. Murase and K. Ogawa. 2014, Radiotherapy treatment planning with contrast-enhanced computed tomography : feasibility of dual-energy virtual unenhanced imaging for improved dose calculations, *Radiation Oncology*, vol. 9, n° 1, p. 168.
- [206] Yang, M., G. Virshup, J. Clayton, X. Zhu, R. Mohan and L. Dong. 2010, Theoretical variance analysis of single-and dual-energy computed tomography methods for calculating proton stopping power ratios of biological tissues, *Physics in medicine and biology*, vol. 55, n° 5, p. 1343.

- [207] Yang, M., G. Virshup, J. Clayton, X. Zhu, R. Mohan and L. Dong. 2011, Does kV-MV dual-energy computed tomography have an advantage in determining proton stopping power ratios in patients?, *Physics in medicine and biology*, vol. 56, n° 14, p. 4499.
- [208] Yang, M., X. R. Zhu, P. C. Park, U. Titt, R. Mohan, G. Virshup, J. E. Clayton and L. Dong. 2012, Comprehensive analysis of proton range uncertainties related to patient stopping-power-ratio estimation using the stoichiometric calibration, *Physics in medicine and biology*, vol. 57, n° 13, p. 4095.
- [209] Yegin, G., R. Taylor and D. Rogers. 2006, BrachyDose : A new fast Monte Carlo code for brachytherapy calculations, *Med. Phys*, vol. 33, n° 6, p. 2074.
- [210] Yepes, P., A. Adair, D. Grosshans, D. Mirkovic, F. Poenisch, U. Titt, Q. Wang and R. Mohan. 2018, Comparison of monte carlo and analytical dose computations for intensity modulated proton therapy, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 63, n° 4, p. 045 003.
- [211] Yip, S. S. and H. J. Aerts. 2016, Applications and limitations of radiomics, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, n° 13, p. R150.
- [212] Yu, Z., S. Leng, S. M. Jorgensen, Z. Li, R. Gutjahr, B. Chen, A. F. Halaweish, S. Kappler, L. Yu, E. L. Ritman et al.. 2016, Evaluation of conventional imaging performance in a research whole-body ct system with a photon-counting detector array, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 61, n° 4, p. 1572.
- [213] Zhang, L.-J., J. Peng, S.-Y. Wu, Z. J. Wang, X.-S. Wu, C.-S. Zhou, X.-M. Ji and G.-M. Lu. 2010, Liver virtual non-enhanced ct with dual-source, dual-energy ct : a preliminary study, *European radiology*, vol. 20, n° 9, p. 2257–2264.
- [214] Zhang, R., E. Baer, K.-W. Jee, G. C. Sharp, J. Flanz and H.-M. Lu. 2017, Investigation of real tissue water equivalent path lengths using an efficient dose extinction method, *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, n° 14, p. 5640.
- [215] Zhang, S., D. Han, D. G. Politte, J. F. Williamson and J. A. O’Sullivan. 2018, Impact of joint statistical dual-energy ct reconstruction of proton stopping power images : Comparison to image-and sinogram-domain material decomposition approaches, *Medical physics*, vol. 45, n° 5, p. 2129–2142.
- [216] Zheng, Y., J. Fontenot, P. Taddei, D. Mirkovic and W. Newhauser. 2007, Monte carlo simulations of neutron spectral fluence, radiation weighting factor and ambient dose equivalent for a passively scattered proton therapy unit, *Physics in medicine and biology*, vol. 53, n° 1, p. 187.

- [217] Zhu, J. and S. N. Penfold. 2016, Dosimetric comparison of stopping power calibration with dual-energy ct and single-energy ct in proton therapy treatment planning, *Medical Physics*, vol. 43, n° 6, p. 2845–2854.
- [218] Zietman, A. L. 2007, The titanic and the iceberg : prostate proton therapy and health care economics, .

