



MATH TO THE RESCUE

Optimalisatie in radiatietherapie

Kanker is wereldwijd een van de meest voorkomende doodsoorzaken. Dankzij snellere detectie en betere behandelingen is de kans om aan kanker te overlijden in de afgelopen decennia drastisch gedaald. Toch overlijdt nog altijd een op de zes mensen aan kanker. Op diverse vlakken worden wiskundige technieken onderzocht in een poging het gedrag van kankercellen beter te begrijpen en de behandeling van tumoren te verbeteren. *Math to the rescue!*

KOOS VAN AMERONGEN

Meer dan 50% van de met kanker gediagnostiseerde patiënten wordt behandeld met radiatietherapie, ook wel bestraling genoemd. Doorgaans gebeurt dit in combinatie met een of meerdere chirurgische ingrepen. Bij radiatietherapie worden tumorcellen gesteriliseerd door toediening van ioniserende straling. Meestal gebeurt dit door van buitenaf bundels straling op de patiënt te 'schie-

ten'. Deze stralingbundels worden gegenereerd door een lineaire accelerator (*linac*). De linac is gemonteerd aan een *gantry*, welke 360 graden rond de patiënt kan bewegen. Figuur 1 laat een voorbeeld zien van een moderne behandelmaschine.

Helaas beschadigt de ioniserende straling niet alleen de tumorcellen: alle cellen die in de lijn van de straal lig-

gen raken beschadigd. Dat leidt tot conflicterende doelen: het voldoende schade toebrengen aan de tumor en het ontzien van de gezonde weefsels daaromheen. De belangrijkste uitdaging bij het opstellen van een bestralingsplan is het in balans houden van deze doelen. Het bestralingsplan wordt opgesteld door een team van medisch specialisten, meestal bestaande uit een oncoloog, een dosimetrist en een fysicus.

Om tot een bestralingsplan te komen worden verschillende stappen doorlopen. Aan de hand van diverse scans wordt gezond en tumorweefsel geïdentificeerd en weergegeven in een anatomisch model van de patiënt. Op basis hiervan worden doelen en voorwaarden voor de hoeveelheid straling (dosis) voor elk risico lopend orgaan en de tumor vastgesteld. Ook wordt bepaald over hoeveel behandelingen (fracties) verspreid deze wordt toegediend en met welke frequentie. Het verspreiden over meerdere behandelingen is nuttig omdat gezond weefsel doorgaans sneller herstelt van de radiatieschade dan tumorweefsel. Vervolgens wordt gekeken hoe de linac en gantry ingesteld dienen te worden om tot een daadwerkelijk leverbaar en wenselijk bestralingsplan te komen.

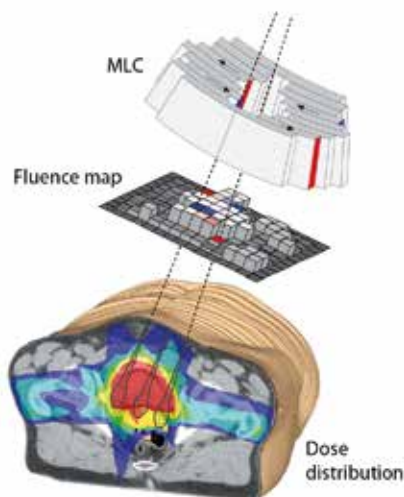


Figuur 1. De Clinac iX™ System Linear Accelerator van Varian Medical Systems, een van de machines die wordt gebruikt om een patiënt die op de horizontale plaat ligt, te bestralen; de straling komt vanuit de kop van de gantry.

Tot slot wordt het resulterende bestralingsplan uitvoerig getest en waar nodig aangepast.

Optimaliseren machine instructies

Er zijn verschillende methoden om van het gewenste plan naar een set van machine-instructies te komen. Tot eind vorige eeuw werd dat op basis van *trial-and-error* gedaan. Dankzij de ontwikkeling van wiskundige modellen kunnen de instructies voor de machine nu ook worden geoptimaliseerd. De belangrijkste instelbare variabelen zijn de vorm, de intensiteit en de richting van de straal op elk moment gedurende de behandeling. De straal wordt gevormd met behulp van een *multi-leaf collimator* (MLC), bestaande uit meerdere paarsgewijs tegenover elkaar staande, even dikke bladen (figuur 2). De bladen – meestal van wolfram gemaakt – laten geen straling door



Figuur 2. De MLC-bladen (ver)vormen de straal door een opening te creëren. Door de positie van de bladen en de intensiteit van de straal te variëren wordt de toegediende dosis over het behandelgebied verdeeld. De uiteindelijk geleverde dosisverdeling wordt middels een *fluence map* gemodelleerd. Bron: RaySearch Laboratories

en kunnen onafhankelijk van elkaar horizontaal bewegen. Samen kunnen de bladen de straal op vele manieren vormen, zie figuur 2.

Het is voor het menselijk brein schier onmogelijk om in te beelden hoeveel dosis er waar zou worden geleverd als de instelbare variabelen continu veranderen. Daarom maakte men voorheen gebruik van de *step-and-shoot* methode, waarbij de straal werd onderbroken bij het herpositioneren van de linac en de MLC-bladen. Dat maakte het mogelijk om vooraf voor elk stukje van het menselijk lichaam (voxel) te berekenen wat de totale hoeveelheid ontvangen straling (dosis) zou zijn voor een gegeven bestralingsplan. Een nadeel was dat veel vrijheidsgraden onbenut bleven.

Met de komst van geavanceerde dosiscalculatiemodellen werd het mogelijk om de dosis per voxel uit te rekenen voor de dynamische bestralingsvorm, waarbij de linac aan blijft gedurende het herpositioneren van de MLC-bladen en de gantry. Deze dynamische vorm wordt *Volumetric Modulated Arc Therapy* (VMAT) genoemd. De oplossingsruimte van de instelbare variabelen is door vele non-convexe afhankelijkheden vele malen groter en veel complexer gevormd voor deze behandelvorm dan dat voor de *step-and-shoot* methode. Daarom wordt het optimalisatieproces vaak opgesplitst in meerdere stappen. Dat kan op diverse manieren en leidt tot interessante subproblemen en relaties daartussen.

Een belangrijk subprobleem binnen de zogenaamde *beamlet based approach* is het *leaf sequencing* probleem: gegeven een te leveren intensiteitsprofiel (*fluence map*), hoe kunnen we alle linker en rechter MLC-bladen dusdanig manoeuvreren en de intensiteit van de straling dusdanig variëren dat het te leveren intensiteitsprofiel zo goed mogelijk wordt nagebootst, rekening houdend met de beperkingen van de machine? Een intensiteitsprofiel geeft aan hoeveel straling er uiteindelijk overal net achter de MLC-bladen is doorgelaten, wat representeert hoe de dosis over de behandelzone wordt verdeeld, zie figuur 2. Het intensiteitsprofiel wordt vaak gediscrediteerd in bixels, waarvan de hoogte overeenkomt met de dikte van de bladen en de breedte gekozen wordt aan de hand van de complexiteit van de tumor. De machinebeperkingen waar rekening mee moet worden gehouden zijn de maximale straalintensiteit van de linac, de maximale beweegsnelheid van de MLC-bladen en de voorwaarde dat linker- en rechterbladen niet mogen botsen.

Er bestaan verschillende algoritmes die dit optimaliseringsprobleem optimaal kunnen oplossen. Een van de eerste en nog altijd meest populaire algoritmes is *het sliding-window leaf-sweep* (SWLS) algoritme (Stein, Bortfeld,

Dörschel, & Schlegel, 1994). In dit algoritme wordt de straalintensiteit gefixeerd op het maximale niveau, waarna het resterende probleem – het optimaliseren van de MLC-bladen – paarsgewijs ontkoppelt. Door de bladen vervolgens in één richting te *sweepen*, zeg van links naar rechts, kan het bij dat paar horende deel van de fluence map perfect worden nagebootst. Het fijne aan dit algoritme is dat er een analytische formule voor de positie van elk blad en de stralingsintensiteit op elk moment uit volgt. Ook voor de totaal benodigde behandeltijd (T_{SWLS}) bestaat een analytische formule.

Verkorten behandeltijd

Een van de belangrijkste tekortkomingen van deze formulering van het *leaf sequencing* probleem is dat het geen waarde hecht aan de levertijd van de stralingsbehandeling, terwijl dat om uiteenlopende redenen wel een belangrijk aspect is (Kelly, van Amerongen, Balvert, & Craft, 2019). Zo heeft de patiënt baat bij een korte levertijd, aangezien het negatieve effect van diens bewegen op de accuraatheid van de behandeling stijgt in de tijd van blootstelling. De kliniek heeft baat bij het verkorten van een behandeling, aangezien zo meer mensen geholpen kunnen worden op de aanwezige machines. Dat is in het bijzonder relevant voor klinieken in ontwikkelingslanden, omdat één machine tot wel twee miljoen euro kan kosten. In het algemeen is er een *trade-off*-relatie tussen de behandeltijd en behandelkwaliteit. Gezien het belang van beiden en de schaal waarop radiatietherapie wordt toegepast, is het waardevol om ervoor te zorgen dat een bestralingsplan Pareto-optimaal is.

Door een maximale levertijd mee te nemen in de formulering van het *leaf sequencing* probleem en deze vervolgens voor meerdere levertijden op te lossen kan de relatie tussen levertijd en -kwaliteit worden benaderd. Balvert en Craft (2017) tonen aan dat het in één richting bewegen van de bladen en het fixeren van de straalintensiteit op het maximale niveau, zoals het SWLS-algoritme doet, kan leiden tot suboptimaliteit. Daarom formuleren zij een model dat deze restricties niet oplegt, welke in Van Amerongen (2017) uitvoerig wordt besproken. Deze formulering wordt gekenmerkt door twee bijzondere eigenschappen: de oplossingsruimte is lineair terwijl de doelfunctie om twee redenen non-convex is: de vermenigvuldiging van de bladposities en bestralingsintensiteit en de non-convexe relatie tussen bladposities en bixelblootstelling.

Balvert en Craft (2017) pakken dit probleem aan door vanuit diverse startpunten middels de *interior point*

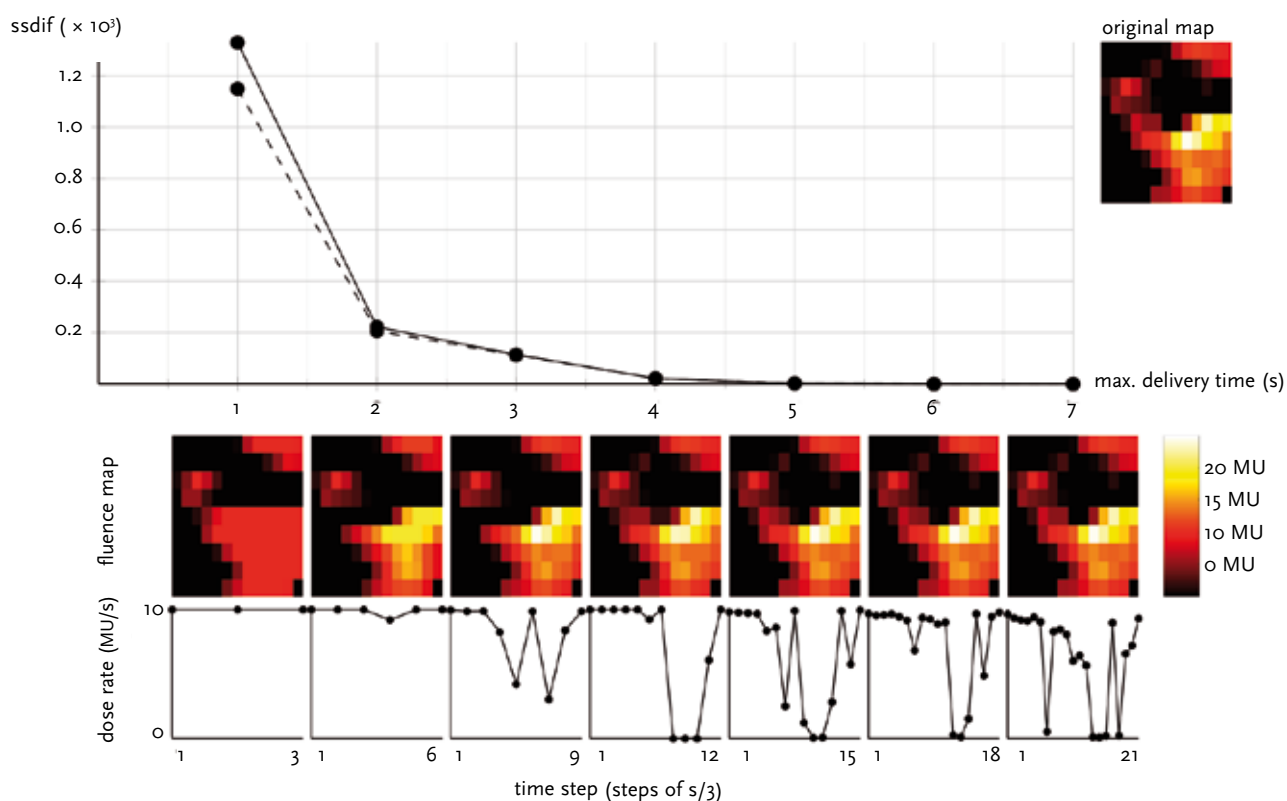
method in MATLAB's `fmincon` functie naar lokale optima af te dalen. Hierbij maken ze gebruik van een analytisch bepaalde gradiënt en Hessiaan. Aangezien de doelfunctie stabiliseert naarmate het probleem vanuit meerdere startpunten wordt opgelost, vermoeden zij dat de uiteindelijke kwaliteit dicht bij het optimum ligt. Door de afwezigheid van goede ondergrenzen is onbekend hoe dichtbij. Het grootste nadeel van deze methode is dat de berekentijd te groot is om in de praktijk bruikbaar te zijn. Dit komt doordat het lang duurt voordat `fmincon` vanuit een startpunt een lokaal optimum heeft gevonden.

Versnellen optimalisatie

Voor mijn masters thesis heb ik onderzoek gedaan naar hoe deze optimalisatieprocedure versneld kan worden. Hierbij heb ik eerst gekeken naar globale zoektechnieken zoals *simulated annealing*, maar deze deden er ook te lang over om een globaal optimum te vinden, als ze daar al bij in de buurt kwamen. Uiteindelijk bleek het

vinden van goede startoplossingen de meeste tijdsbesparing op te leveren. Hiervoor heb ik gebruik gemaakt van probleemspecifieke eigenschappen. Een voorbeeld daarvan is dat met een constante stralingsintensiteit en met vaste start- en eindpunten van alle MLC-bladen het probleem zodanig opgesplitst en omgeschreven kan worden dat een reeks eenvoudig tot optimaliteit oplosbare lineaire problemen overblijft. Over een verzameling van op echte patiëntendata gebaseerde *fluence maps* leverde dat berekentijdsbesparingen op van tussen de 97,3 en 99,5 procent, voldoende om het in de praktijk toepasbaar te maken. Daarnaast zijn en passant een aantal vondsten gedaan die hebben bijgedragen aan het begrijpen van (de complexiteit van) het leaf sequencing probleem.

Ter illustratie een voorbeeld van hoe de uiteindelijke trade-off tussen levertijd en leverkwaliteit, de bijhorende gerealiseerde fluence maps en stralingsintensiteitspatroon er uit zien voor een fluence map die gebaseerd is op een casus van een patiënt met prostaatkanker. Figuur 3 laat zien dat het mogelijk is om in minder dan (T_{SWLS}) (6,3 sec voor deze map) een bestralingsplan te



Figuur 3. Gevonden relatie tussen de maximale levertijd van een gewenste *fluence map* (rechtsboven) en de mate waarin deze kon worden nagebootst. De solide en gestreepte lijnen corresponderen met Van Amerongen (2017) respectievelijk Balvert en Craft (2017). Onder de maximale levertijden staan voor eerstgenoemde de geleverde *fluence maps* en bijhorende straalintensiteit versus tijd

krijgen dat nauwelijks slechter is dan het optimale plan. Voor kleine levertijden is het belangrijk om zo veel mogelijk dosis af te leveren, is de straalintensiteit (*dose rate*) maximaal en wordt alleen de contour van de gewenste map zichtbaar. Bij middelgrote levertijden is de geleverde map accurater en gaat de straalintensiteit af en toe omlaag zodat de MLC-bladen kunnen herpositioneren zonder te hoeven sluiten om geen straling door te laten.

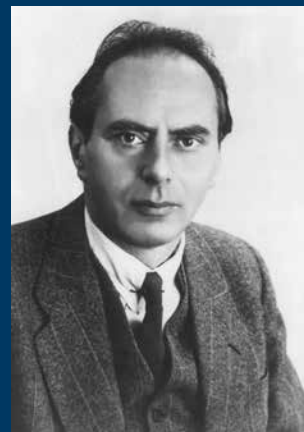
Dankzij dit onderzoek is het nu mogelijk om de tijd dat een patiënt is blootgesteld aan radiatie mee te nemen als een van de aspecten in het optimaliseren van het bestralingsplan van een met externe straling behandelde kankerpatiënt. Meer onderzoek is gaande om dit in commerciële software te kunnen integreren. Het leaf sequencing probleem is slechts een van de vele integrerende optimalisatieproblemen die zich binnen de radiatietherapie voordoen. Velen daarvan zijn nog onopgelost. Ben je benieuwd welke en heb je interesse om er een te tackelen? Neem dan gerust contact met me op.

LITERATUUR

- Balvert, M., & Craft, D. (2017). Fast approximate delivery of fluence maps for IMRT and VMAT. *Physics in Medicine and Biology*, 62(4), 1225–1247.
- Kelly, M., Van Amerongen, J. H. M., Balvert, M., & Craft, D.L. (2019). Dynamic fluence map sequencing using piecewise linear leaf position functions. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 5(2), doi:10.1088/2057-1976/aaffe7
- Stein, J., Bortfeld, T., Dörschel, B., & Schlegel, W. (1994). Dynamic X-ray compensation for conformal radiotherapy by means of multi-leaf collimation. *Radiotherapy and Oncology*, 32(2), 163–173.
- Van Amerongen, J. H. M. (2017). *Fast approximate delivery of fluence maps in volumetric modulated arc therapy* (unpublished master's thesis). Tilburg: Tilburg University.

KOOS VAN AMERONGEN werkt als analist bij de innovatieve onderwijssteuner Lyceo. Hij heeft zijn master Operations Research en Management Science gedaan aan Tilburg University. Dit artikel is geschreven op basis van zijn afstudeeronderzoek aan Massachusetts General Hospital / Harvard Medical School, waarvoor hij de Jan Hemelrijk Award 2019 kreeg. Hij is gespecialiseerd in optimalisatie en geïnteresseerd in sociaal relevante uitdagingen, zoals voorkomend in de gezondheidszorg en in het onderwijs.
E-mail: koosvanamerongen@hotmail.com

Oproep voor nominaties VAN DANTZIGPRIJS 2020



De VVSOR reikt eenmaal in de vijf jaar de Van Dantzig Prijs uit, de hoogste prijs in de Nederlandse Statistiek en Operations Research. Deze prijs is ingesteld ter nagedachtenis aan prof. dr. David van Dantzig (1900 – 1959), de grondlegger van de mathematische statistiek in Nederland. De eerstvolgende uitreiking zal plaatsvinden tijdens de Annual Meeting van de VVSOR in 2020. De prijs bestaat uit een in brons gegoten medaille met de beeltenis van Van Dantzig in reliëf.

Genomineerden voor de Van Dantzigprijs 2020 zijn op 1 januari 2020 niet ouder is dan 40 jaar en hebben de afgelopen vijf jaar een zeer noemenswaardige bijdrage – hetzij theoretisch, hetzij praktisch van aard – geleverd aan de statistiek of operations research.

Eerdere winnaars van de Van Dantzigprijs zijn Willem van Zwet (1970), Ton van Meurs (1975), Arie Hordijk (1980), Alexander Rinnooy Kan (1985), Richard Gill (1990), Geert Ridder (1995), Aad van der Vaart (2000), Sem Borst & Mark van der Laan (2005), Peter Grünwald & Harry van Zanten (2010) en Bert Zwart (2015).

Voel u vrij om deze oproep te verspreiden naar mogelijk geïnteresseerden. Nominaties en vragen over het proces kunnen worden gericht aan het dagelijks bestuur van de VVSOR, c.q. de jury voor de prijs, via [<vandantzig@vvsor.nl>](mailto:vandantzig@vvsor.nl).