

methodologie en tot slot het gebied van afzonderlijke disciplines en toepassingsgebieden. De huidige moeizame samenspraak tussen statistiek en causaliteit uit zich vooral doordat in dit opzicht nauwelijks kruisbestuiving bestaat tussen kennisleer en methodologie en ook binnen de statistiek een scheiding der geesten manifest is (Starmans, 2018b). Pearls opvatting dat de statistiek te weinig causaliteit ‘bevat’ moet worden beschouwd tegen de achtergrond van zijn futurologische doel: het redden van de sterke AI. Meer dan in schattingstheorie of inferentiële statistiek lijkt hij geïnteresseerd in het uitrusten van robots met een menselijke notie van causaliteit. Anders dan bijvoorbeeld Churchland acht Pearl taal cruciaal voor het denken en een voorwaarde voor moral intelligent agents. Het maakt duidelijk dat het onderhavige debat deels past in de aloude AI-controverse *to represent or not*, dat in de klassieke publicatie van Rodney Brooks scherp is verwoord (Brooks, 1980). Probeer je causaliteit te formaliseren in de objecttaal (b.v. door een operator) of juist in de metataal door onderzoeksdesign, mechanisme van data genereren, door geavanceerdere statistische technieken of door te onderkennen dat het gaat om specifieke contexten die benaderd kunnen worden vanuit gespecificeerde language games.

Hoe dan ook in het licht van de *represent or not* tegenstelling kun je een causalist zijn zonder het expliciet te representeren, je kunt zelfs een causalist zijn zonder het begrip te willen gebruiken, zoals bij Pearson het geval was. Vanuit filosofische optiek is de gehele problematiek een prachtige conceptuele analyse van het rijke begrip van de causaliteit. In dit licht moet tot slot de reikwijdte van de probabilistische benadering in welke vorm dan ook niet worden overschat. Dat blijkt als men vertrekt vanuit een vijftal kernvragen die de causale relatie/vraag kunnen typeren: token versus type, individu/concreet versus groep/abstract, kwantitatief versus kwalitatief, deterministisch versus probabilistisch, fysisch versus mentaal. Wie aangemoedigd door Stephen Kerns cultuurhistorische exercitie vanuit de geschetste linguïstische optiek een causale relatie analyseert, merkt ongetwijfeld dat deze vaak *token*, *kwalitatief* en *deterministisch* is, zowel in het alledaagse taalgebruik als bij vele professionele toepassingen in het juridische, medische of technische domein, die rond het juiste gebruik van causaliteit elk een eigen taalspel spelen met regels en conventies die zich ten ene male onttrekken aan een standaard probabilistische reductie. In het huidige discours rond causaliteit wordt dat nog wel eens onderbelicht.

LITERATUUR

- Anderson, C. (2008). The end of theory: The data deluge makes the scientific method obsolete. *Wired Magazine*, 6. (www.wired.com/2008/06/pb-theory/)
- Bostrom, N. (2016). *Superintelligence; Paths, dangers and strategies*. Oxford: Oxford University Press.
- Brooks, R. (1991). Intelligence without representation. *Artificial Intelligence*, 47, 1-3.
- Burks, B. (1926). On the inadequacy of the partial and multiple correlation technique. *Journal of Educational Psychology* 17(8), 532-540
- Domingos, P. (2016). *The master algorithm; how the quest for the ultimate learning machine will remake our world*. New York.
- Halevy, A., Norvig, P., & Pereira, F. (2009). The unreasonable effectiveness of data. *IEEE Intelligent Systems*, 24(2), 8-12.
- Krüger, L., Daston, L., & Heidelberger, M. (Eds.). (1987). *The probabilistic revolution. Volume 1, Ideas in history*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Krüger, L., Daston, L., Heidelberger, M., Gigerenzer, G., & Morgan, M. (Eds.). (1987). *The Probabilistic Revolution. 2 Volumes*. Cambridge, MA: MIT Press.
- MacKie, J. L. (1980). *The Cement of the Universe; a study of causation*. Oxford: Clarendon Press.
- Mayer-Schönberger, V., & Cukier, K. (2013). *Big data: A revolution that will transform how we live, work and think*. Boston: Houghton Mifflin Harcourt.
- Mumford, S. (2014). *Causality, a very short introduction*. Oxford.
- Pearl, J. (2009). *Causality: Models, reasoning and inference*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Pearl, J., & MacKenzie, D. (2018). *The book of Why; The new science of cause and effect*. New York.
- Russo, F., & Illari, P. (2016). *Causality: Philosophical theory meets scientific practice*. Oxford.
- Starmans, R. J. C. M. (2016) the advent of data science; Some considerations on the unreasonable effectiveness of data. In Peter Buhlmann, e.a. (eds.), *Handbook of big data; Handbooks of modern statistical methods*. New York: Chapman & Hall/CRC, 2016.
- Starmans, R. J. C. M. (2018a). The predicament of truth: On statistics, causality, physics and the philosophy of science. In M. J. Van der Laan & S. Rose (Eds.), *Targeted learning in data science: Causal inference for complex longitudinal studies* (Springer Series in Statistics). Springer International Publishing.
- Starmans, R. J. C. M. (2018b). Prometheus unbound or Paradise regained: On causality in the contemporary AI-data science debate. *Journal of the French Statistical Society* (Special issue on Causality).
- Williamson, J. (2009). Probabilistic theories of causality. In Beebe, H., Hitchcock, C., & Menzies, P. (Eds.). *The Oxford handbook of causation* (pp. 185-212). Oxford: Oxford University Press.

RICHARD STARMANS is verbonden aan de Faculteit Bèta-wetenschappen (Department of Information and Computing Sciences) van de Universiteit Utrecht. Hij doet onderzoek op het snijvlak van filosofie, statistiek en informatica.
E-mail: starmans@cs.uu.nl

Gecombineerde radiotherapiebehandelingen

– duur is niet altijd beter

STEFAN TEN EIKELDER

Radiotherapie is een verzamelnaam van meerdere bestralingsmethodes (modaliteiten) voor oncologische patiënten. Naast conventionele radiotherapie met hoogenergetische fotonstralen (X-ray) zijn er ook methodes die gebruik maken van geladen deeltjes, zoals geavanceerde protonentherapie. Protonentherapie is niet in alle gevallen beter dan conventionele foton radiotherapie, maar heeft wel een veel hoger prijskaartje (Bortfeld & Loeffler, 2017). Wiskundige optimalisatietechnieken uit de Operations Research worden gebruikt om een optimaal gecombineerde proton-foton behandeling op te stellen (Ten Eikelder, 2017). Dit biedt tevens inzicht in wanneer protonentherapie voordeel oplevert, en wanneer conventionele foton radiotherapie de beste optie is.

Verschil conventionele radiotherapie en protonentherapie

Een van de kenmerken van protonentherapie is de nauwkeurigheid. Door met een deeltjesversneller protonen te versnellen, deze te bundelen en de juiste energie mee te geven, kan zeer nauwkeurig bepaald worden waar in het lichaam de protonen hun energie afgeven, zie figuur 1. Het effect van de straling op weefsel is de geabsorbeerde dosis, gemeten in Gray (Gy), waarbij 1 Gy gelijk is aan 1 Joule energie per kilogram weefsel. Doordat de energieafgifte van protonenbundels nauwkeuriger te controleren is dan voor fotonenbundels, wordt er minder dosis toegediend aan omliggende gezonde weefsels, ook wel *organs-at-risk* (OARs) genoemd.

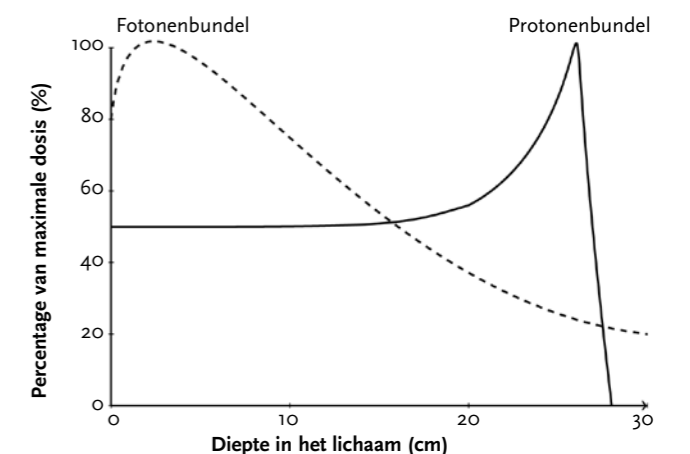
Als gevolg is er bij protonentherapie minder kans op complicaties in OARs dan bij conventionele radiotherapie. Echter, juist door de mogelijkheid om een hoge dosis zeer nauwkeurig toe te dienen spelen onzekerheden een grote rol. Denk hierbij onder andere aan onzekerheden in exacte orgaan- en tumorlocaties. In de huidige klinische praktijk worden deze meegenomen in de planning door grotere marges rondom de tumor aan te nemen voor protonentherapie dan voor conventionele foton radiotherapie. Hierdoor is de huidige implementatie van protonentherapie niet altijd beter dan conventionele foton ra-

diotherapie, en zal het per patiënt verschillen of protonen een verbetering opleveren of niet.

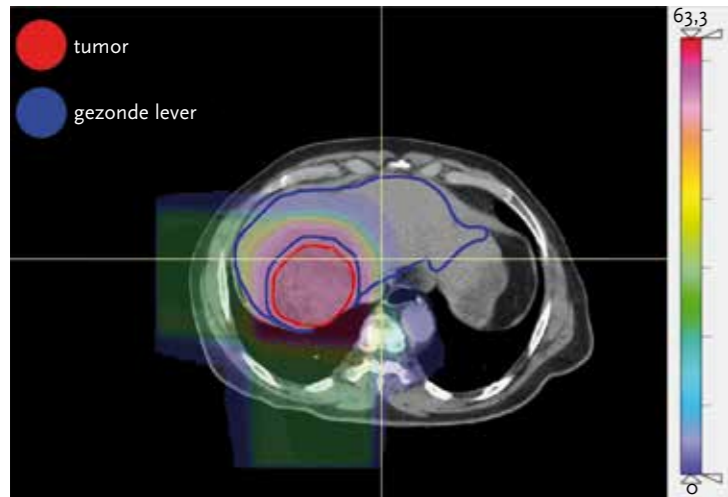
Gezien het prijskaartje van protonentherapie is het belangrijk te weten wanneer protonentherapie beter is dan foton radiotherapie, wanneer niet, en wanneer wellicht een gecombineerde proton-foton behandeling uitkomst biedt. Het belang hiervan wordt onderstreept door de ontwikkeling van protonentherapie in Nederland (ZON-PTC, 2018). Recentelijk is de eerste patiënt in het UMC Groningen behandeld, en ook de protoncentra in Delft en Maastricht verwachten binnenkort de eerste patiënten te behandelen. De beslissing om individuele patiënten al dan niet te behandelen met protonentherapie wordt in Nederland genomen op basis van modelmatig bewijs voor de verbetering in behandelingskwaliteit die protonentherapie kan bieden (Widder et al., 2016).

Treatment planning

Een belangrijk concept in radiotherapie *treatment planning* is fractionering, dat wil zeggen het opdelen van de bestraling in meerdere kleine fracties. Dit concept is gebaseerd op de observatie dat gezonde cellen de capaciteit hebben een hogere dosis te tolereren als deze geleverd



Figuur 1. Verschil in dosisafgifte tussen een fotonenbundel en een protonenbundel. De energie van de protonen wordt zo gekozen dat de piek van de protonenbundel zich bij de tumor bevindt



Figuur 2. Een proton dosisverdeling geprojecteerd op een CT scan slice van een lever patiënt, waar tevens de tumor (rood) en gezonde lever (blauw) zijn weergegeven. De kleur van de dosisverdeling geeft de dosis (in Gy) op een bepaalde locatie, volgens de legenda rechts

wordt in meerdere fracties verspreid over meerdere dagen. Het optimale aantal behandeldagen verschilt van patiënt tot patiënt, en is onder andere afhankelijk van de patiënt-specifieke anatomie en weefsel radiosensitiviteit. Bij een behandeling verspreid over meerdere dagen is het niet noodzakelijk dat elke dag hetzelfde stralingstype gebruikt wordt. Het is dus mogelijk om een behandeling voor te schrijven waarbij een deel van de bestraling met protonen gebeurt, en een deel met fotonen.

In een treatment plan wordt beschreven hoe een individuele patiënt behandeld wordt. Naast het fractioneringsschema worden hier onder meer de geometrische keuzes beschreven. Bestraling gebeurt doorgaans niet vanuit een enkele richting, maar stralenbundels (met fotonen of protonen) worden doorgaans vanuit verschillende hoeken op de patiënt gericht, om zo de schade aan OARs te beperken. Het maken van optimale keuzes met betrekking tot dit ruimtelijke aspect wordt tevens gedaan door middel van operations-researchtechnieken (zie voor een introductie Hoffmann & Den Hertog, 2018). De resulterende dosisverdeling geeft voor elke voxel (3-dimensionaal subvolume) van de tumor en OARs de dosis die het toegediend krijgt. Figuur 2 geeft een voorbeeld van een proton dosisverdeling geprojecteerd op een CT scan slice.

Een optimale combinatie

Voor een gegeven dosisverdeling staat de verhouding in dosis tussen voxels vast, en staat het schalen van de gehele dosisverdeling gelijk aan het verhogen of verlagen van de intensiteit van alle stralenbundels. Een gecombi-

neerde proton-foton behandeling wordt verkregen door in elke fractie een geschaalde variant van de proton of foton dosisverdeling toe te dienen.

Voor de optimale combinatie dient het biologische effect van fractionering meegenomen te worden. Het Biological Effective Dose (BED) model is het meest klinisch geaccepteerde model om dit effect te kwantificeren. Het model geeft het biologische effect voor een gegeven totale dosis en het aantal fracties waarin deze dosis geleverd wordt. Het BED-model is een veelgebruikt kwadratisch model dat ook wordt gebruikt om voor behandelingen met een enkele modaliteit (foton of proton) het optimale fractioneringsschema te bepalen (Saberian et al., 2016).

Aantoonbare optimaliteit van gecombineerde proton-foton behandelingen

Om een eerste beeld te krijgen van het nut van gecombineerde proton-fotonbehandelingen wordt gekeken naar simpele situaties waarbij maar een of twee OARs een rol spelen (Ten Eikelder, 2017). In deze situaties is het doel het maximaliseren van de tumor BED, onder gegeven BED toleranties op de OARs. De resulterende optimalisatie problemen kunnen analytisch opgelost worden, waaruit blijkt dat twee factoren een rol spelen. Ten eerste bestaat de mogelijkheid dat de proton en foton dosisverdeling verschillende OARs beter sparen. In dit geval kan een gecombineerde behandeling met deels proton fracties en deels foton fracties deze tegenstrijdige belangen het beste tegen elkaar afwegen.

Ten tweede is het zelfs zo dat, als de proton dosisverdeling beter is dan de foton dosisverdeling voor de meest relevante organen in termen van fysieke dosis, het in termen van het biologische effect (d.w.z., BED) toch beter kan zijn om een deel van de behandeling met fotonen te doen. Dit is mogelijk omdat, door het dure prijskaartje en/of de gelimiteerde capaciteit van een ziekenhuis, vaak het maximale aantal proton fracties dat toegewezen mag worden aan een patiënt beperkt is. Echter, fotonfracties zijn ruimer beschikbaar. In gecombineerde proton-fotonbehandelingen kunnen we dus in totaal meer fracties leveren, waardoor het effect van fractionering beter uit te buiten is.

Realistisch model

Om te bepalen of deze effecten daadwerkelijk optreden in meer realistische gevallen, wordt tevens een algeme-

ner model ontwikkeld. Dit model kan rekening gehouden met meerdere gezonde weefsels die risico lopen, en de stralingstolerantie van OARs kan op verschillende manieren worden geformuleerd. Seriële weefsels zoals de ruggengraat verliezen het grootste deel van hun functie als er ook maar een schakel tussenuit valt, hiervoor wordt de tolerantie gedefinieerd als een maximum punt dosis voorwaarde. Een parallel orgaan zoals de lever kan blijven functioneren als er een deel wegvalt, hiervoor is vooral de gemiddelde dosis belangrijk. Een andere veelgebruikte voorwaarde heeft betrekking op het dosis-volume histogram (DVH) van een behandelingsplan en specificeert het maximale weefsel volume dat een dosis boven een bepaalde bovengrens mag krijgen.

De complicerende factor in het resulterende optimalisatieprobleem is voornamelijk de DVH randvoorwaarden, aangezien het van tevoren niet duidelijk is welk deel van het volume het beste de hoge dosis kan krijgen. Het optimalisatieprobleem heeft hierdoor een binaire variabele per voxel, en voor volumes van vele duizenden voxels kunnen deze problemen niet (binnen acceptabele tijd) opgelost worden. Hiervoor is een algoritme ontwikkeld dat bestaat uit een eenvoudig oplosbaar deelprobleem en hoofdprobleem waarvoor een *pattern search* heuristiek gebruikt wordt (Audet & Dennis Jr., 2002).

Drie patiëntgroepen

Het ontwikkelde algoritme is getest op data van 17 leverpatiënten behandeld met protonen bij het Massachusetts General Hospital (Boston, VS), waar dit onderzoek ook is uitgevoerd. Uit de resultaten blijkt dat we het patiënten cohort grofweg kunnen opdelen in drie groepen (Ten Eikelder et al., 2018). Voor de eerste groep van 5 patiënten blijkt dat er een verbetering in tumor BED mogelijk is indien de patiënt niet alleen met protonen behandeld wordt, maar een deel van de behandeling met fotonen gedaan wordt. Het blijkt inderdaad dat voor deze patiënten meerdere organen een rol spelen, en voor sommige zijn protonen gunstiger, voor andere fotonen. Dit betekent onder andere dat de in de praktijk gebruikte behandelingen niet voor elke patiënt optimaal zijn (zie tabel 1).

GROEP	AANTAL PATIËNTEN
Verbetering	5
Alternatief	3
Geen verbetering	9
TOTAAL	17

Tabel 1. Resultaten voor cohort van 17 leverpatiënten

Voor de tweede groep (3 patiënten) levert een gecombineerde behandeling geen beter klinisch resultaat, maar kunnen ten opzichte van de protonbehandeling wel een deel van de proton fracties vervangen worden door foton fracties, met een zeer minieme vermindering in tumor BED als gevolg. Met andere woorden: een gecombineerde proton-foton behandeling is grofweg klinisch gelijkwaardig, maar een stuk goedkoper. Voor de derde groep (9 patiënten) blijkt protonentherapie inderdaad betere resultaten op te leveren dan foton radiotherapie of gecombineerde proton-foton behandelingen. Voor deze patiënten is het vervangen van (een deel van) de protonfracties door fotonfracties onverstandig.

Conclusie

De beslissing om patiënten al dan niet te behandelen met protonentherapie hoeft geen beslissing tussen uitersten te zijn: bij een behandeling die bestaat uit meerdere dagen (fracties) behoren ook gecombineerde proton-foton behandelingen tot de mogelijkheden. Door toepassing van operations-researchtechnieken is de potentie van dergelijke behandelingen onderzocht. Zowel uit analytische resultaten als uit simulaties op basis van klinische data blijkt dat gecombineerde behandelingen voordelen kunnen hebben ten opzichte van behandelingen met enkel fotonen of proton kunnen opleveren. Deze voordelen zijn te halen uit de kosten, de behandelingskwaliteit, en soms zelfs uit beide.

STEFAN TEN EIKELDER is promovendus aan Tilburg University, waar hij onderzoek doet naar robuuste optimalisatie in radiotherapie. In 2017 rondde hij zijn master in Operations Research en Management Science af en in 2018 zijn research master in Operations Research. Hij ontving de VVSOR Hemelrijk Award 2017 voor zijn master scriptie *Optimal fractionation for combined photon-proton treatments in radiation therapy*. E-mail: S.C.M.tenEikelder@uvt.nl

LITERATUUR

- Audet, C., & Dennis Jr., J. E. (2002). Analysis of generalized pattern searches. *SIAM Journal on Optimization*, 13(3), 889-903.
- Bortfeld, T., & Loeffler, J. (2017). Three ways to make proton therapy affordable. *Nature*, 549, 451-453.
- Homann, A., & den Hertog, D. (2008). Optimalisatie van bestralingsbehandeling tegen kanker: Operations Research toegepast voor radiotherapie. *STAtOR*, 9(4).
- Saberian, F., Ghate, A., & Kim, M. (2016). Optimal fractionation in radiotherapy with multiple normal tissues. *Mathematical Medicine and Biology*, 33(2), 211-252.
- Ten Eikelder, S. (2017). *Optimal fractionation for combined photon-proton treatments* (Master Thesis). Tilburg University.