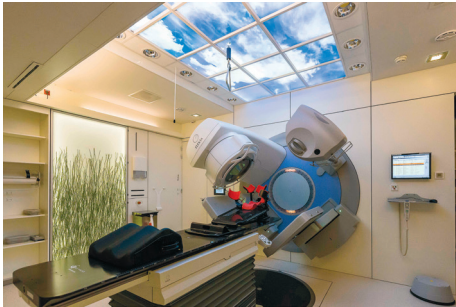


NKI wil maatwerk bij bestraling

Bij bestralingen wordt niet alleen de tumor, maar ook een rand van gezond weefsel intensief bestraald. Dat is om kleine veranderingen in vorm en positie van de tumor op te vangen. Het Nederlands Kanker Instituut wil die marge graag verkleinen. Dat kan mogelijk door de bestraling aan te passen als de tumor verandert.

De helft van de kankerpatiënten krijgt radiotherapie, ook wel bestraling genoemd. Het DNA in de kankercellen sneuvelt door de ioniserende straling. Er zijn meerdere manieren van bestralen, de meest gebruikte is uitwendige bestraling. Tijdens de behandeling draait het toestel om de patiënt heen. Door de straling vanuit verschillende hoeken toe te dienen, wordt het gezonde weefsel zo min mogelijk belast, terwijl de tumor de volle lading krijgt.



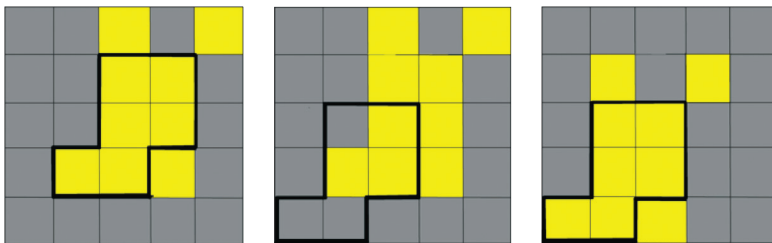
Bestralingstoestel NKI
Beeld:René Tielenburg

Radiotherapie duurt veelal meerdere weken, waarbij de patiënt dagelijks wordt bestraald. Zo krijgt het gezonde weefsel tussendoor tijd om te herstellen. Een radiotherapeut maakt voor iedere patiënt een persoonlijk behandelplan, waarin wordt bepaald onder welke hoek en met welke dosis hij wordt bestraald. “Dat plan maakt de radiotherapeut bij de start van de behandeling, op basis van een gedetailleerde CT-scan. Maar in die paar weken dat de behandeling duurt, kunnen er dingen veranderen”, vertelt Simon van Kranen, als onderzoeker verbonden aan het Nederlands Kanker Instituut. Zo verschuiven organen in het lichaam, kan een patiënt afvallen, of ontwikkelt hij misschien oedeem. Ook kan de tumor groeien,

of - hopelijk - juist sterk slinken door de behandeling. Van Kranen: “Kortom, de tumor is halverwege de behandeling anders van vorm dan aan het begin. En hij zit ook niet meer precies op de dezelfde plek.”

Om te voorkomen dat de tumor hierdoor ‘wegglipt’ uit de bundel van de bestraling, wordt bij het inplannen van de bestraling een marge rond de tumor meegenomen. Die regio wordt ook intensief bestraald. “Die veiligheidsmarge willen we graag zo klein mogelijk maken, zodat zo min mogelijk gezond weefsel wordt behandeld”, legt Van Kranen uit. “De patiënt wordt nu met allerlei trucs al heel precies op de tafel gepositioneerd, om die marge klein te houden. Maar we willen nog nauwkeuriger. Daarvoor is adaptieve radiotherapie, ART, in opkomst.”

Het idee van adaptieve radiotherapie is dat het bestralingsplan tijdens de behandeling wordt aangepast aan de nieuwe vorm of positie van de tumor. Van Kranen: “Het toestel maakt nu al voor iedere bestraling een scan, waarmee wordt gecontroleerd of de patiënt goed ligt. De kwaliteit van die scan is toegenomen.” Wanneer de scan vooraf goed genoeg wordt om de locatie en vorm van de tumor met precisie vast te stellen, wordt het mogelijk om de bestraling ter plekke aan te passen. “Dan verander je de vorm en richting van de bundel zo, dat de ingeplande dosis alsnog netjes in de veranderde tumor belandt.”



Zwart omljnd de tumor, in geel de bestralingsdosis. Links de oorspronkelijke tumor en de bijpassende dosis. Midden de verschoven tumor, de geplande stralingsdosis sluit niet meer aan. Rechts: de bestraling is aangepast aan de nieuwe positie van de tumor.

Het Nederlands Kanker Instituut (NKI) heeft een grote radiotherapieafdeling. Jaarlijks worden in het Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis, waar het NKI bij hoort, ruim 4000 patiënten bestraald. Het NKI doet ook onderzoek om radiotherapie te verbeteren; er werken 56 onderzoekers bij radiotherapie, waarvan Van Kranen er een is. Adaptief bestralen is een belangrijk onderzoeksthema.

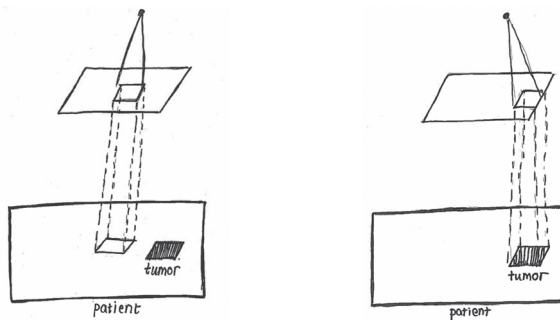
Het onderzoek naar adaptief bestralen zit in de verkennende fase. Het leek Van Kranen een goed idee om de Studiegroep Wiskunde met de Industrie te vragen mee te denken. “Ik wilde graag weten hoe zij dit probleem te lijf zouden gaan. Het principe van adaptief bestralen is niet moeilijk. Je hebt twee scans, één van de oude en één van de nieuwe situatie. Je weet dus de geometrische vervorming van de tumor. Vervolgens moet de oorspronkelijke bundel voor de bestraling zó worden aangepast, dat ieder element in de tumor de geplande dosis krijgt. Maar hoe bereken je die aanpassingen zo snel mogelijk?”

De venijnigheid van het probleem zit hem vooral in de tijdsdruk: de berekening moet goed zijn, maar ook snel gebeuren. De patiënt ligt immers al op het toestel te wachten op de behandeling. “Hoe sneller, hoe beter, maar vijf minuten is echt de bovengrens”, vertelt Van Kranen. Daarnaast moet er rekening worden gehouden met kwetsbare delen in het lichaam, die niet bestraald mogen worden. Die mogen door de veranderingen niet ineens toch in de bundel terecht komen.

KaYin Leung was een van de wiskundigen, die met de vraag van het NKI aan de slag ging. “Ik heb de maandag pas besloten, ik vond Simons presentatie goed. En het maatschappelijk nut is ook meteen duidelijk.”

De groep vereenvoudigde het probleem om het behapbaar te maken. Leung: “Die hele machine met al zijn settings hebben we teruggebracht tot twee gradaties: één vaste kop waar de straling vertrekt, en een tweedimensionale tumor die wat verschoof of slonk. Dat kon niet moeilijk zijn, dachten we, en daarna zouden we uitbreiden naar ingewikkeldere scenario’s.” Ze lacht: “Zover zijn we dus niet gekomen, die week was zo voorbij. Zo hadden we ons verkeken op de tijd die al het programmeren kost.”

De wiskundigen beschreven de vraag als een minimalisatieprobleem. Leung: “Je weet de nieuwe vorm van de tumor en daarmee ook de stralingsdosis die de tumor moet krijgen. Je wilt de juiste instellingen van het toestel vinden om die stralingsdosis te kunnen toepassen. In het minimalisatieprobleem vind je de instellingen die ervoor zorgen dat je zo dicht mogelijk bij de juiste stralingsdosis terecht komt. Bij elke instelling van de machine hoort een bepaalde dosis. Wiskundig gezien wil je instellingen van de machine vinden, zodat het verschil tussen de bijbehorende dosis en de gewilde dosis zo klein mogelijk is.”



Schets van het minimalisatieprobleem: welke nieuwe toestelinstellingen passen bij de juiste stralingsdosis?

25

In de analyse keken de wiskundigen eerst naar een tumor, die wat verschoven was. De groep onderzocht twee methoden om het minimalisatieprobleem aan te pakken. “De eerste was met hulp van het Gauss-Newton algoritme, de tweede met een deeltjeszwerm”, aldus Leung. Gauss-Newton is een methode waarmee iteratief nietlineaire minimalisatieproblemen worden opgelost. “De aanpak met Gauss-Newton is vrij eenvoudig, het algoritme wordt veel gebruikt. De berekening was ook best snel”, vertelt Leung. Maar de aanpak heeft een nadeel. “Het algoritme is niet geschikt voor hele ‘heuvelachtige’ functies. Het blijft soms hangen in een lokaal minimum, terwijl verderop het echte minimum ligt.”

Dus besloot de groep nog een tweede aanpak te proberen, met hulp van PSO: *particle swarm optimization*. Die methode is rekenintensiever, maar heeft als voordeel dat ze niet in lokale minima belandt. “PSO is een methode, waarbij je als het ware met een heleboel deeltjes de oplossingsruimte verkent”, zo legt Leung uit.

Ook deze methode is iteratief. “De zwerm waaiert eerst breed uit voor een globale verkenning: ieder deeltje berekent ergens een minimum. Daarna gaat de zwerm naar de meest veelbelovende punten om te kijken of er daar in de buurt nog een dieper minimum te vinden is.”

Leung vertelt dat deze methode goed werkt, maar waarschijnlijk voor het NKI-probleem te rekenintensief is. “We hadden als oefenvoorbeeld een tweedimensionale tumor genomen, die wat opgeschoven was. We namen een zwerm van tien deeltjes, en lieten die in 50 stappen naar het minimum zoeken. Om een idee te geven, dat duurde anderhalf uur.” Ter vergelijking: de Gauss-Newtonmethode was in twee-en-een-halve minuut klaar. Leung: “Je zou dus liever het Gauss-Newtonalgoritme gebruiken. Een belangrijke vraag is dus of dat probleem met die lokale minima in de praktijk ook echt speelt.” Van Kranen denkt dat het mee kan vallen: “Ik denk dat er niet zoveel lokale minima in de kostfunctie zitten.”

De waarde van de studiegroep zat hem volgens Van Kranen vooral in terloopse opmerkingen, die hem nieuwe inzichten gaven. “Zo suggereerde iemand dat je die lokale minima misschien kan vermijden door de verandering van de tumor in - zeg vijf - kleinere stappen op te delen. Je gebruikt dan wel gewoon Gauss-Newton, maar doordat de verandering iedere keer maar klein is, zal je niet zomaar in een verkeerd minimum terecht komen. Je neemt het algoritme eigenlijk aan de hand en leidt hem in kleine stapjes van de oude naar de nieuwe tumor.” Er was geen tijd meer om dit idee nog in de studiegroep uit te proberen, maar Van Kranen verwacht dat deze aanpak zeker succesvol kan zijn.

Nog zo'n terloops idee was de opmerking dat een aantal berekeningen misschien vooraf kan worden gedaan. Van Kranen: “Dat vond ik echt een slim idee. Er zit een tijdsintensieve stap in de Gauss-Newton-methode; het zou veel tijd schelen als je die vooraf al kan doen. Gauss-Newton heeft de afgeleide van de kostfunctie nodig om snel naar een optimum te itereren. Die afgeleide moet je natuurlijk eigenlijk in de nieuwe scan berekenen, maar misschien is het ook goed genoeg als je daar de oude scan voor gebruikt. Die lijkt immers behoorlijk op de nieuwe, de tumor gaat niet ineens van je hoofd naar je tenen.” Dat idee wil Van Kranen zeker uitproberen: “Als het werkt, zou dat de berekening veel sneller maken.”

Leung geeft toe dat ze had gehoopt dat de groep nog verder was gekomen. “Ik had graag nog naar andere algoritmen gekeken. We hebben ook met een heel simpel model gewerkt. Een tumor is natuurlijk niet twee-dimensionaal. Donderdagavond hebben we pas de stap gezet van een verschoven naar een gekrompen tumor, ik had verwacht dat we dat allemaal veel sneller zouden doen.” Waarschijnlijk is ze te kritisch: Van Kranen is namelijk wél tevreden. “Je kan niet alles in die paar dagen. De oplossingen die de studiegroep aandroeg, lagen in de richting waarin we zelf ook hadden gedacht. Niet verrassend misschien, maar voor ons wel een bevestiging dat onze ideeën hout snijden. Bovendien hebben de wiskundigen veel dieper naar de details gekeken dan ik zelf zou doen. Dit helpt zeker bij het schrijven van een nieuw projectvoorstel voor verder onderzoek naar adaptieve bestraling.”
