

Bram Gorissen

Faculteit FEW
Vrije Universiteit, Amsterdam
b.l.gorissen@vu.nl

Column Proefschrift

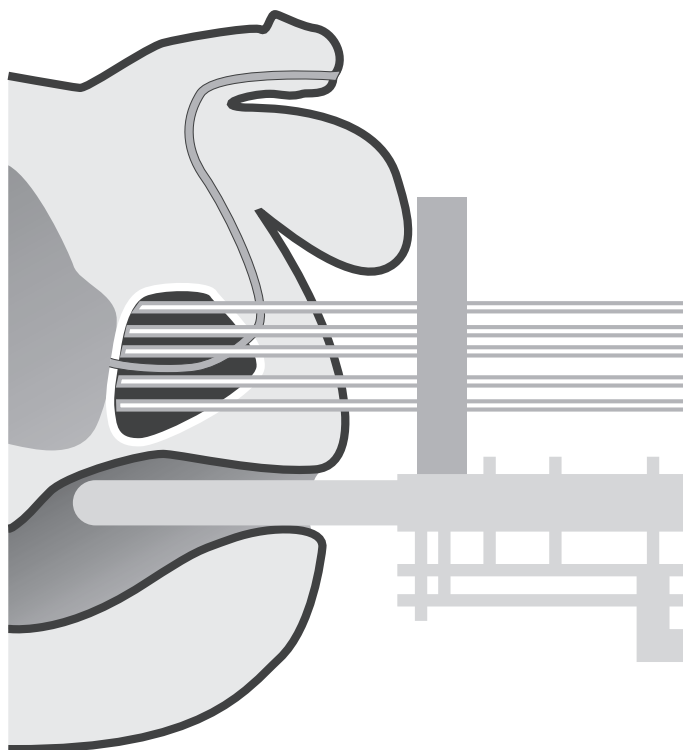
Robuuste optimalisatie en brachytherapie

Op 2 november 2015 ontvingen Ziyang Gao en Bram Gorissen afzonderlijk de Stieltjesprijs voor hun promotieonderzoek. In dit artikel bespreekt Bram zijn onderzoek op het gebied van robuuste optimalisatie en brachytherapie dat hij aan de Universiteit van Tilburg heeft verricht.

Bij het lezen van de titel werd uw aandacht wellicht getrokken door een onbekend woord. *Brachytherapie* is een vorm van radiotherapie waarbij een radioactieve bron in de buurt van de tumor wordt gebracht ('brachýs' is Grieks voor 'dichtbij'). Met wiskundige modellen wordt bepaald waar de bron geplaatst dient te worden en voor hoelang, opdat de tumor een zo hoog mogelijke dosis straling krijgt terwijl het omliggende weefsel gespaard blijft. Bij de behandeling zijn er veel onzekerheden die het resultaat van de behandeling nadelig beïnvloeden. Zo is het lastig om de radioactieve bron nauwkeurig te positioneren, en ligt de patiënt gedurende de behandeling niet compleet stil. Bij de aanvang van mijn promotieonderzoek was het de bedoeling om deze onzekerheden mee te nemen in het optimalisatieprobleem.

Brachytherapie

Ik heb me beperkt tot brachytherapie van de prostaat. Bij deze vorm van brachytherapie wordt de radioactieve bron met behulp van katheters (holle naalden) in de prostaat geleid (Figuur 1). De prostaat is met zwart weergegeven. De katheters worden met behulp van een template (de verticale rechthoek) gepositioneerd, en onder real-time visualisatie van een rectaal ingebrachte echosonde in de prostaat gestoken. De katheters worden aangesloten op een zogeheten afterloader, die de radioactieve bron achtereenvolgens door elke katheter geleidt en op bepaalde posities (dwellposities) in de prostaat gedurende een in te stellen tijdsduur (dwelltijd) laat



Figuur 1 De behandeling.

stoppen. Bij elke patiënt worden er twee behandelplannen gemaakt: een pre-plan en een live-plan. Bij het pre-plan worden de katheterposities gekozen en worden bij die posities de dweltijden geoptimaliseerd. Bij het live-plan worden alleen de dweltijden geoptimaliseerd voor de gerealiseerde katheterposities.

Het wiskundig model

Ik beperk me hier tot het model voor het live-plan. Ik neem dus aan dat de dwellposities bekend zijn, en dat enkel de dweltijden t_j ($j \in J$) nog gekozen moeten worden. Ter evaluatie van het behandelplan worden de prostaat en de relevante omliggende organen gediscrèteerd in calculatiepunten $i \in I$. Voor elke dwellpositie j kan berekend worden hoeveel dosis per seconde elk calculatiepunt i ontvangt. Dit wordt de dose rate \dot{d}_{ij} genoemd. De dosis in een calculatiepunt is lineair in t_j : $\sum_{j \in J} \dot{d}_{ij} t_j$. Een veelgebruikt optimalisatiemodel is het lineaire penaltymodel. Hierin krijgt elke dwellpositie een voorgeschreven onder- en bovengrens op de dosis (L_i en U_i) en een bijbehorende gewichtsfactor (α_i en β_i , respectievelijk). Voor elk calculatiepunt i is de doelfunctiebijdrage 0 wanneer de dosis tussen L_i en U_i ligt, α per Gy onderdosering, en β per Gy overdosering. Dit model kan als volgt worden geformuleerd:

$$\min_{t \geq 0} \sum_{i \in I} \max \left\{ 0, \alpha_i \left(L_i - \sum_{j \in J} \dot{d}_{ij} t_j \right), \beta_i \left(\sum_{j \in J} \dot{d}_{ij} t_j - U_i \right) \right\}.$$

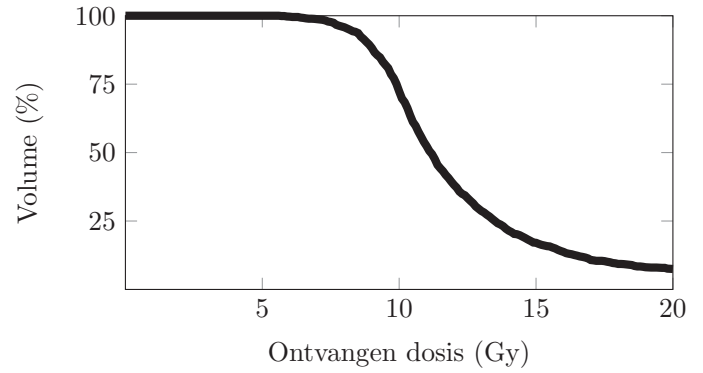
Dit model wordt klinisch veelvuldig gebruikt, waar het met heuristische als simulated annealing wordt geoptimaliseerd. Het gebruik van heuristieken is opmerkelijk omdat het model als lineair optimalisatieprobleem (LO) kan worden geschreven en als zodanig efficiënt kan worden opgelost. Hoewel daarbij een betere doelfunctiewaarde wordt behaald dan met heuristieken, blijkt dat klinisch geen voordeel te bieden [1]. Er is derhalve geen monotoon verband tussen de doelfunctiewaarde in het lineaire penaltymodel en de kwaliteit van het plan.

De juiste doelfunctie

Bij het beoordelen van de kwaliteit van een behandelplan is het noodzakelijk om naar de 3D-dosisverdeling te kijken. Op de computer kan de dosis in elk deel van de tumor worden geïnspecteerd. Dit leent zich niet direct voor optimalisatie. De 3D-dosisverdeling kan worden samengevat in dosis-volumehistogrammen (DVH's, zie Figuur 2). In een DVH kun je aflezen welk deel van het volume welke hoeveelheid dosis ontvangt. Op basis van DVH's is een ruwe inschatting te maken van de kans op genezing of complicaties. Punten op de DVH zijn te modelleren met behulp van binaire variabelen. In plaats van het lineaire penaltymodel heb ik daarom een model opgesteld dat direct op DVH-punten optimaliseert. Zulke modellen zijn in het verleden met behulp van heuristieken opgelost omdat MIP-solvers zoals CPLEX te traag zouden zijn [3]. Met bepaalde instellingen heb ik uit CPLEX behandelplannen gekregen die weliswaar suboptimaal zijn, maar toch beter zijn dan de oplossingen die met heuristieken worden verkregen. Een wereldleider op het gebied van brachytherapie doet momenteel onderzoek om deze nieuwe technieken op te nemen in hun software.

Robuuste optimalisatie

Er zijn verschillende manieren om onzekerheden mee te nemen in een optimalisatieprobleem. Robuuste optimalisatie (RO) is zo'n methode, die populair is vanwege de eenvoud waarmee een robuust model kan worden verkregen, dat bovendien niet wezenlijk moeilijker is dan het oorspronkelijke probleem. De robuuste tegenhanger (RT) van een LO waarbij de onzekerheid met een polyeder wordt beschreven, is bijvoorbeeld ook een LO. In het algemeen



Figuur 2 Een dosis-volumehistogram. De voorgeschreven dosis van 8,5 Gy wordt door 94 procent van het volume ontvangen.

heeft een optimalisatieprobleem $\min_{\mathbf{x}} \{f(\mathbf{a}, \mathbf{x}) : f_k(\mathbf{a}, \mathbf{x}) \leq 0, k \in K\}$ met onzekere parameter \mathbf{a} de volgende RT:

$$\min_{\mathbf{x}} \sup_{\mathbf{a} \in \mathcal{U}} f(\mathbf{a}, \mathbf{x})$$

$$f_k(\mathbf{a}, \mathbf{x}) \leq 0 \quad \forall \mathbf{a} \in \mathcal{U} \quad \forall k \in K,$$

waarbij \mathcal{U} het onzekerheidsgebied modelleert. RO is dus een 'worst case' aanpak waarbij voorwaarden niet mogen worden overschreden en waarbij de slechtst mogelijke doelfunctiewaarde wordt geoptimaliseerd, zolang \mathbf{a} in het onzekerheidsgebied valt. Deze keuze valt te verdedigen vanuit het standpunt van een patiënt die eenmalig een behandeling ondergaat.

Aanvankelijk was het mijn doel om het lineaire penaltymodel robuust te optimaliseren. De meeste onzekerheid komt tot uitdrukking in de parameters \dot{d}_{ij} . De doelfunctie is convex in deze parameters, terwijl in de theorie van RO vaak concaviteit wordt aangenomen. Dit heeft tot gevolg dat de RT niet meer efficiënt oplosbaar is. Veel optimalisatieproblemen hebben een soortgelijke structuur. Een som over uitdrukkingen met een $\max\{\cdot\}$ operator komt bijvoorbeeld voor bij voorraadproblemen, waarbij in elke tijdsperiode kosten zijn voor opslag of gemiste vraag. In de literatuur wordt bij zulke problemen vaak de RT genomen van de gebruikelijke herformulering van de max-operator:

$$\min_{t \geq 0, y \geq 0} \sum_{i \in I} y_i,$$

$$y_i \geq \alpha_i \left(L_i - \sum_{j \in J} \dot{d}_{ij} t_j \right) \quad \forall \mathbf{d} \in \mathcal{U}, \quad (1)$$

$$y_i \geq \beta_i \left(\sum_{j \in J} \dot{d}_{ij} t_j - U_i \right) \quad \forall \mathbf{d} \in \mathcal{U}.$$

Hierin bevat \mathcal{U} de matrices \mathbf{d} waartegen de oplossing robuust moet zijn. Zonder de ' \forall ' herkent u hierin de LO-herformulering van het lineaire penaltymodel. In de literatuur werd veelal niet gesignaleerd dat (1) niet equivalent is aan de RT van het lineaire penaltymodel. De RT (1) is conservatief, wat betekent dat het toegelaten gebied een (stricte) deelverzameling is van dat van de exacte RT. De reden hiervoor is dat de oplossing bestaat uit één vector \mathbf{y} , terwijl de optimale \mathbf{y} van \mathbf{d} afhangt.

In mijn proefschrift heb ik een systematisch overzicht gemaakt van exacte methoden en benaderingen om de RT op te lossen. De exacte methoden gebruiken bijvoorbeeld de observatie dat het maximum van een convexe functie wordt aangenomen in een extreem punt van het domein, of de observatie dat een ongelijk-

heid met een max-operator herschreven kan worden in een exponentieel aantal lineaire ongelijkheden. Hoewel deze methoden ogenschijnlijk verschillen, heb ik een verband blootgelegd door de $\max\{\cdot\}$ operator te schrijven als een RT met de standaardsimplex als onzekerheidsgebied. Bij benaderingen wordt y afhankelijk gemaakt van d , waarbij de afhankelijkheid omwille van de numerieke oplosbaarheid wordt beperkt tot een lineaire of kwadratische parameterisatie. De kwaliteit van de benadering kan worden vergroot door eerst groepjes van $\max\{\cdot\}$ termen te combineren. Ten slotte heb ik twee iteratieve methoden geïdentificeerd die gebruikmaken van snijvlakken. Op basis van numerieke resultaten heb ik geconcludeerd dat de effectiviteit van de verschillende methoden sterk afhankelijk is van het probleem. Geen enkele methode verdient duidelijk de voorkeur. De beste keuze hangt af van de grootte en de structuur van het probleem en de beschikbare rekentijd. Het combineren van $\max\{\cdot\}$ termen of het expliciet modelleren van de afhankelijkheid van y met een lineaire of kwadratische parameterisatie heeft niet altijd het gewenste effect. De doelfunctiewaarde wordt weliswaar beter, maar dit geldt niet noodzakelijkerwijs voor

de kwaliteit van de oplossing. Wanneer de oplossing wordt ingevuld in de doelfunctie van de exacte RT, kan een ogenschijnlijk betere oplossing toch slechter presteren.

Tot slot

Mijn onderzoek naar optimalisatie van brachytherapie werd gestuurd door de wens om dat robuust te doen. Daarom was het noodzakelijk om een betere doelfunctie te definiëren dan de tot dan toe gebruikelijke functie, en om te onderzoeken hoe functies die geschreven kunnen worden als de som van $\max\{\cdot\}$ operatoren robuust geoptimaliseerd kunnen worden. Ik heb hierin de eerste stappen gezet. Mijn onderzoek is voortgezet door promovenda Marleen Balvert. Zij heeft gekeken naar onnauwkeurigheden bij het intekenen van de tumor. Niet alleen is er variatie tussen artsen onderling, ook dezelfde arts blijkt een tumor niet tweemaal hetzelfde in te kunnen tekenen omdat het beeldmateriaal teveel ruis bevat. Marleen heeft een model ontwikkeld om behandelplannen te optimaliseren die robuust zijn tegen zulke intekenfouten, gebaseerd op DVH-punten [2].

Referenties

- 1 R. Alterovitz, E. Lessard, J. Pouliot, I.J. Hsu, J. F. O'Brien en K. Goldberg, Optimization of HDR brachytherapy dose distributions using linear programming with penalty costs, *Medical Physics* 33(11) (2006), 4012–4019.
- 2 M. Balvert, D. den Hertog en A. Hoffmann, Robust optimization of dose-volume metrics for prostate HDR-brachytherapy incorporating target delineation uncertainties, *Optimization Online* (2015).
- 3 T. Siau, A. Cunha, A. Atamtürk, I.-C. Hsu, J. Pouliot en K. Goldberg, IPIP: A new approach to inverse planning for HDR brachytherapy by directly optimizing dosimetric indices, *Medical Physics* 38(7) (2011), 4045–4051.