

Krzysztof ŁAKOMIEC, Krzysztof FUJAREWICZ
Politechnika Śląska

WYZNACZANIE CZASOPRZESTRZENNEGO PLANU LECZENIA DLA RADIOTERAPII FRAKCJONOWANEJ PRZY UŻYCIU SPRĘŻONEJ ANALIZY WRAŻLIWOŚCI

Streszczenie. Niniejsza praca przedstawia wynik zastosowania metod modelowania matematycznego i sprzężonej analizy wrażliwości do wyznaczania planu leczenia dla radioterapii frakcjonowanej. Do symulacji wzrostu guza jak i jego odpowiedzi na promieniowanie jonizujące wykorzystano literaturowy model opisany cząstkowym równaniem różniczkowym, natomiast do optymalizacji planu leczenia wykorzystano metodę gradientową i sprzężoną analizę wrażliwości.

FINDING THE SPATIOTEMPORAL TREATMENT PLAN FOR FRACTIONATED RADIOTHERAPY USING ADJOINT SENSITIVITY ANALYSIS

Summary. This paper presents the result of applying mathematical modeling and adjoint sensitivity analysis to determine treatment plan for fractionated radiotherapy. A literature model described by a partial differential equation was used to simulate tumor growth and its response to ionizing radiation, while the gradient method and adjoint sensitivity analysis were used to determine the treatment plan.

1. Wprowadzenie

Radioterapia jest jedną z głównych metod leczenia choroby nowotworowej [7]. Polega na podawaniu do ciała pacjenta określonej dawki promieniowania jonizującego w celu zniszczenia guza nowotworowego. Najczęściej w praktyce stosuje się tzw. radioterapię frakcjonowaną gdzie założona w danym przypadku całkowita dawka promieniowania jest podawana w mniejszych porcjach (frakcjach), dając zdrowym tkankom czas na regenerację i zmniejszając ryzyko poważnych powikłań [6]. Nowoczesne metody radioterapii, takie jak radioterapia z modulacją intensywności dawki (ang. *Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT*) pozwalają na precyzyjne manipulowanie dawką promieniowania w czasie i przestrzeni aby zmaksymalizować efekt terapeutyczny [8]. Problemem w tego typu metodach radioterapii jest zadanie wyznaczanie planów leczenia dla konkretnego przypadku.

Szeroko wykorzystywane systemy planowania leczenia dla metody IMRT opierają się głównie na wykorzystaniu różnych algorytmów optymalizacji (takich jak np. symulowane wyżarzanie, metody gradientowe) celem minimalizacji odpowiednio zdefiniowanej funkcji celu. Dodatkowo, dobór odpowiedniego planu leczenia dla konkretnego pacjenta wiąże się często z analizą w czasie rzeczywistym różnych danych obrazowych pozyskanych w trakcie terapii [2].

Pojawiające się coraz częściej w literaturze prace dotyczące planowania radioterapii zwracają uwagę na rosnącą potrzebę wykorzystania w tym celu metod modelowania matematycznego [9]. Niniejsza praca przedstawia sposób w jaki można wykorzystać literaturowy model rozwoju guza i sprzężoną analizę wrażliwości do wyznaczenia protokołu leczenia radioterapią frakcjonowaną dla symulowanego modelu guza. W pracy [4] rozważano podobny problem, jednak przy założeniu braku frakcjonowania (założono promieniowanie działające w całym analizowanym czasie terapii). Celem niniejszej pracy jest uwzględnienie dodatkowych ograniczeń wynikających z radioterapii frakcjonowanej.

2. Model matematyczny rozwoju guza i odpowiedzi na promieniowanie

Jednym z modeli często wykorzystywanych w badaniu wzrostu glejaka wielopostaciowego i jego odpowiedzi na promieniowanie jest tzw. model PIRT (ang. *Proliferation Invasion RadioTherapy*) [3]. W niniejszej pracy wykorzystano jeden z wariantów tego modelu opisany w pracy [1]. Analizowany model składa się z jednego cząstkowego równania różniczkowego:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) + \rho c \left(1 - \frac{c}{k_t}\right) - Rc \quad (1)$$

gdzie

$$R = \begin{cases} 0, & \text{pomiędzy frakcjami promieniowania (brak promieniowania)} \\ \alpha I + 2\beta I^2 \tau, & \text{podczas dostarczania frakcji promieniowania} \end{cases} \quad (2)$$

c oznacza gęstość guza, D to parametr odpowiedzialny za inwazyjność guza, ρ to współczynnik wzrostu guza, a parametr k_t to pojemność środowiska dla komórek nowotworowych. W członie R stałe α i β to parametry modelu liniowo-kwadratowego odpowiedzi guza na promieniowanie, τ oznacza czas dostarczania frakcji promieniowania, a I to intensywność dawki (moc) podawanego promieniowania jonizującego.

2.1. Dyskretyzacja modelu i wartości parametrów

W celu symulacji modelu wykorzystano metodę różnic skończonych opartą o schemat FTCS (ang. *Forward Time Centered Space*), która przy założeniu jednowymiarowej domeny przestrzennej daje w przypadku modelu (1) następujące równanie różnicowe:

$$c_i^{j+1} = c_i^j + \Delta t \left(D \frac{c_{i-1}^j - 2c_i^j + c_{i+1}^j}{\Delta x^2} + \rho c_i^j \left(1 - \frac{c_i^j}{k_t}\right) - R_i^j c_i^j \right), \quad (3)$$

gdzie c_i^j oznacza gęstość komórek nowotworowych w dyskretnej chwili czasu $j = 1, 2, \dots, j_{max}$ i w dyskretnym punkcie przestrzennym $i = 1, 2, \dots, i_{max}$. Krok dyskretyzacji analizowanej domeny przestrzennej Δx jest równy 2, końcowy punkt analizowanej domeny przestrzennej wynosi 200, z tego powodu $i_{max} = 100$. Krok dyskretyzacji czasu Δt jest równy 0.01 i końcowy czas wynosi 1.5, co daje $j_{max} = 150$. Wartości parametrów modelu (w jednostkach umownych) są następujące $D = 8.9$, $\rho = 4$, $k_t = 0.15$. Jako warunek początkowy dla modelu założono pewien normalny rozkład komórek nowotworowych w centrum analizowanej domeny przestrzennej. W trakcie

działania radioterapii człon R_i^j równa się $\alpha I_i^j + 2\beta I_i^{j^2} \tau$, gdzie I_i^j to mapa intensywności dawki podawanego promieniowania. Założone wartości parametrów modelu liniowo-kwadratowego wynoszą $\alpha = 3$, $\beta = 1$.

3. Sformułowanie problemu

W niniejszej pracy w celu wyznaczenia planu radioterapii zastosowano gradientową minimizację funkcji celu przy zadanych ograniczeniach. Wynikiem optymalizacji jest czasoprzestrzenna mapa intensywności dawki promieniowania I_i^j dla trzech frakcji radioterapii. Założono następujące czasy podawania kolejnych frakcji promieniowania: $j_{1s} = 52$, $j_{2s} = 92$, $j_{3s} = 132$. Każda frakcja trwa jedną dyskretną chwilę czasu, więc czasy końca podawania kolejnych frakcji to: $j_{1e} = 53$, $j_{2e} = 93$, $j_{3e} = 133$.

3.1. Definicja funkcji celu i czasoprzestrzennego gradientu

Funkcja celu jest zdefiniowana jako całkowita ilość komórek guza w chwili j_{max} :

$$J = \sum_{i=1}^{i_{max}} c_i^{j_{max}} \quad (4)$$

gdzie $j_{max} = 150$, $i_{max} = 100$.

Czasoprzestrzenny gradient $\nabla_I J$:

$$\nabla_I J = \begin{bmatrix} \frac{\partial J}{\partial I_1^1} & \frac{\partial J}{\partial I_2^1} & \cdots & \frac{\partial J}{\partial I_{i_{max}}^1} \\ \frac{\partial J}{\partial I_1^2} & \frac{\partial J}{\partial I_2^2} & \cdots & \frac{\partial J}{\partial I_{i_{max}}^2} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial J}{\partial I_1^{j_{max}}} & \frac{\partial J}{\partial I_2^{j_{max}}} & \cdots & \frac{\partial J}{\partial I_{i_{max}}^{j_{max}}} \end{bmatrix} \quad (5)$$

został wyznaczony przy użyciu sprzężonej analizy wrażliwości opisanej w pracach [4, 5].

3.2. Zastosowane ograniczenia

Podczas procesu wyznaczania mapy intensywności dawki I_i^j zastosowano następujące ograniczenia:

(a) Maksymalna skumulowana energia E_{max}

$$E_{tot} = \sum_{j=1}^{j_{max}} \sum_{i=1}^{i_{max}} I_i^j, \quad E_{tot} \leq E_{max} \quad (6)$$

(b) Maksymalna dawka w każdej frakcji q_{kmax}

$$q_i(k) = \sum_{j=j_{ks}}^{j_{ke}} I_i^j, \quad q_i(k) \leq q_{kmax}, \quad k = 1, 2, \dots, N, \quad i = 1, 2, \dots, i_{max} \quad (7)$$

gdzie N całkowita liczba frakcji, j_{ks} , j_{ke} to czasy startu i końca podawania k -tej frakcji.

(c) Maksymalna dawka w czasie całej terapii q_{max}

$$q_i = \sum_{j=1}^{j_{max}} I_i^j, \quad q_i \leq q_{max}, \quad i = 1, 2, \dots, i_{max} \quad (8)$$

3.3. Optymalizacja

W celu minimalizacji J przy ograniczeniach (6,7,8) użyto iteracyjnej metody gradientu prostego

$$I_i^j = \bar{I}_i^j - \alpha \nabla_I J_i^j \quad (9)$$

gdzie $\bar{I}_i^j$ oznacza mapę intensywności dawki z poprzedniej iteracji, a α jest pewną pozytywną stałą zmniejszającą się w trakcie optymalizacji. Jako kryterium stopu wybrano maksymalną liczbę iteracji równą 10000.

4. Wyniki

Wyniki optymalizacji frakcjonowanej mapy intensywności dawki promieniowania I_i^j , wraz z symulacją modelu (1) dla różnych kombinacji aktywnych ograniczeń (6,7,8) przedstawiają rysunki 1,2,3.

4.1. Dyskusja

Wprowadzanie kolejnych ograniczeń drastycznie zmienia strukturę wyznaczonego planu leczenia:

- Ograniczenie energii całkowitej (E_{max} - rysunek 1). Gdy jedynym ograniczeniem jest maksymalna skumulowana energia to podawana intensywność dawki osiąga najwyższe wartości szczytowe w czasie ostatniej frakcji ($j = 132$).
- Ograniczenie dawki we frakcji (q_{kmax} - rysunek 2). Nałożenie limitu na pojedynczą frakcję (ścięcie dawki maksymalnej do 30) wymusza na algorytmie zmianę strategii – dawka nie może być już tak wysoka w centrum, przez co "rozlewa się" bardziej na boki, aby maksymalnie wykorzystać dostępny limit energii.
- Ograniczenie dawki całkowitej w całej terapii (q_{max} - rysunek 3). Dodanie limitu skumulowanej dawki w całym czasie terapii ($q_{max} = 70$) sprawia, że w późniejszych frakcjach (np. przy $j = 92$) algorytm drastycznie ogranicza dawkę w miejscach, które zostały silnie napromienione we wcześniejszej frakcji ($j = 52$), co widać po charakterystycznym "wytlumieniu" środka profilu dawki na prawym panelu dla czasu $j = 92$.

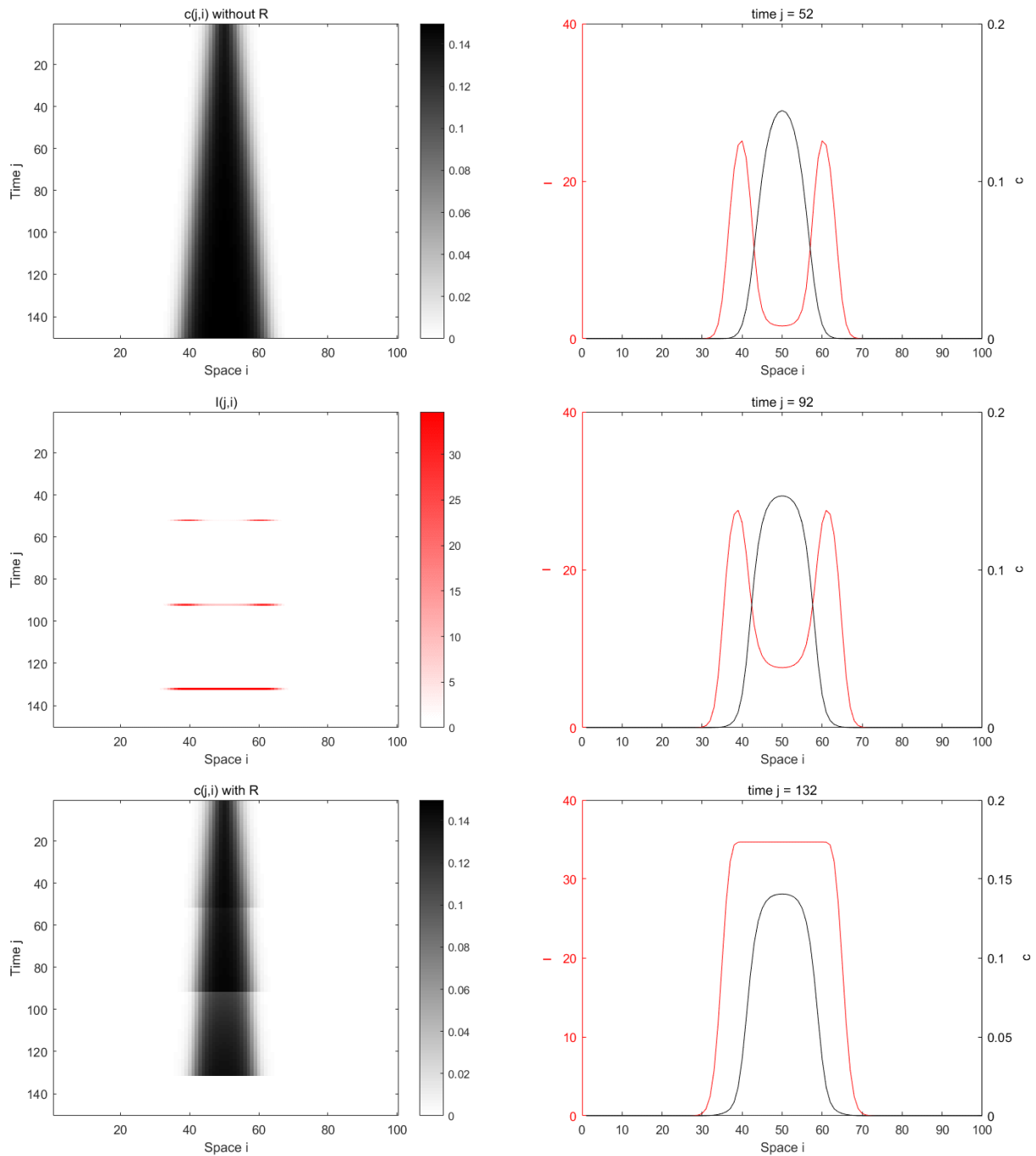
4.2. Wnioski

Zastosowanie modelowania matematycznego pozwala na symulowanie zarówno rozwoju guza nowotworowego, jak i jego bezpośredniej odpowiedzi na promieniowanie jonizujące. Narzędzia te mogą stanowić cenne wsparcie dla nowoczesnych technik radioterapii (takich jak IMRT).

Metoda gradientu prostego połączona ze sprzężoną analizą wrażliwości jest skutecznym narzędziem do wyznaczania planów leczenia dla symulowanego guza. Zaproponowane podejście pokazuje potencjał wykorzystania metod matematycznych do planowania radioterapii spersonalizowanej.

- Aktywne ograniczenia:

(a) $E_{max} = 2e3$

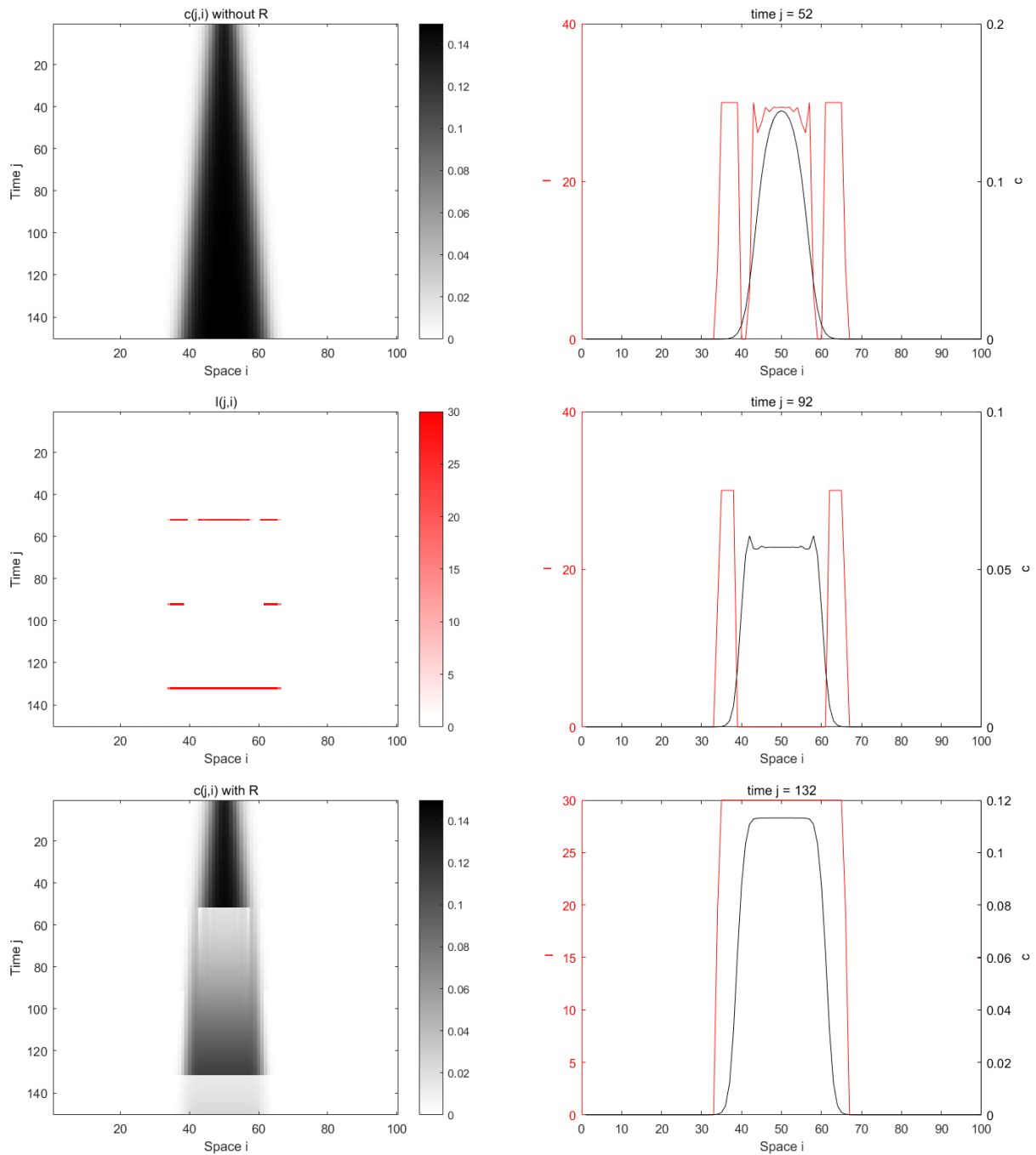


Rys. 1. Wyniki optymalizacji i symulacji modelu (3). Lewe panele: symulacja modelu bez promieniowania, wyznaczona mapa intensywności dawki promieniowania I_i^j i symulacja modelu z wyznaczoną mapą intensywnością dawki I_i^j . Prawe panele: Symulacja modelu i rozkład intensywności dawek promieniowania dla każdej frakcji wyznaczonego planu.

• Aktywne ograniczenia:

(a) $E_{max} = 2e3$,

(b) $q_{kmax} = 30$.



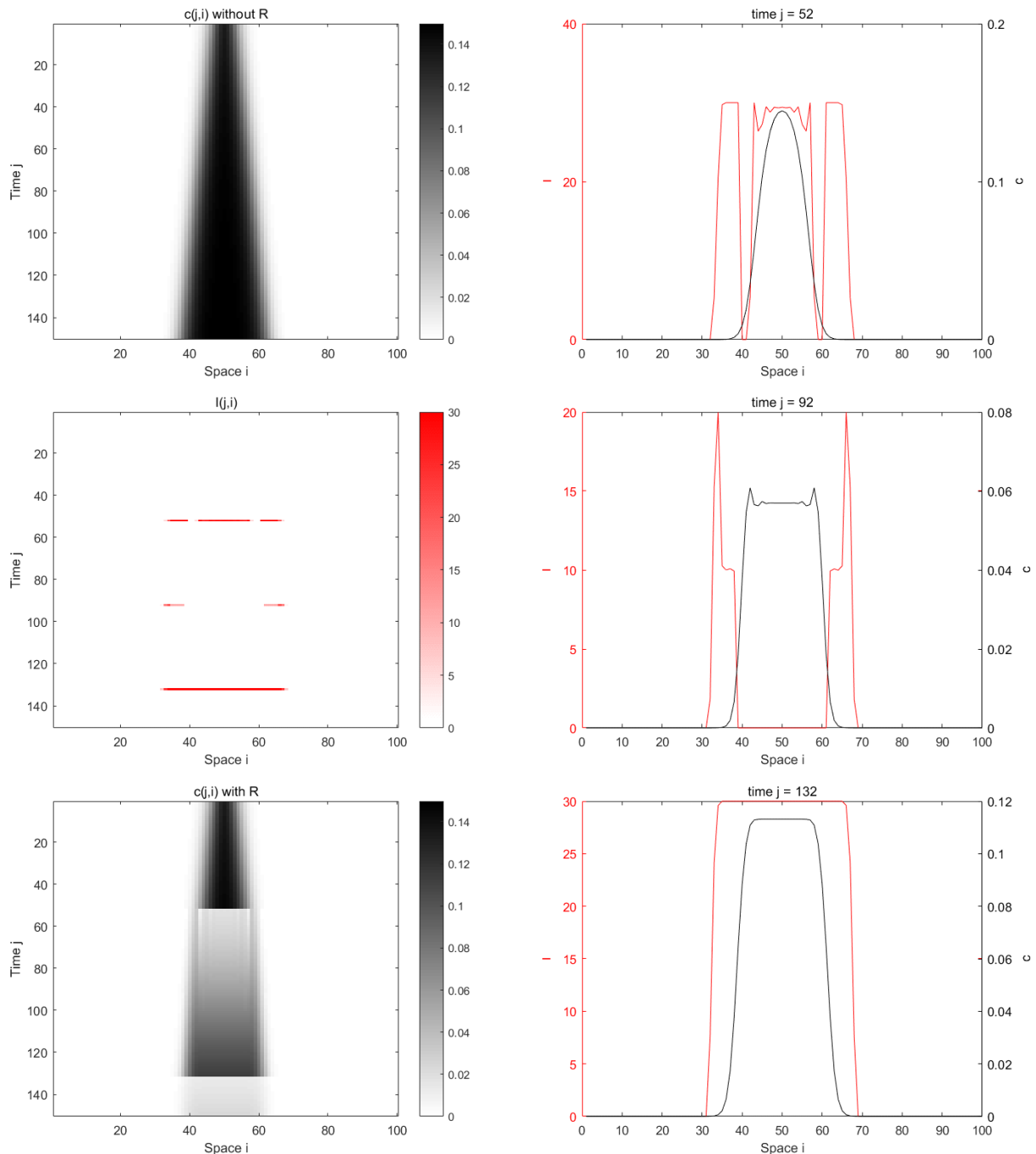
Rys. 2. Wyniki optymalizacji i symulacji modelu (3). Lewe panele: symulacja modelu bez promieniowania, wyznaczona mapa intensywności dawki promieniowania I_i^j i symulacja modelu z wyznaczoną mapą intensywności dawki I_i^j . Prawe panele: Symulacja modelu i rozkład intensywności dawek promieniowania dla każdej frakcji wyznaczonego planu.

• Aktywne ograniczenia:

(a) $E_{max} = 2e3$,

(b) $q_{kmax} = 30$,

(c) $q_{max} = 70$.



Rys. 3. Wyniki optymalizacji i symulacji modelu (3). Lewe panele: symulacja modelu bez promieniowania, wyznaczona mapa intensywności dawki promieniowania I_i^j i symulacja modelu z wyznaczoną mapą intensywności dawki I_i^j . Prawe panele: Symulacja modelu i rozkład intensywności dawek promieniowania dla każdej frakcji wyznaczonego planu.

LITERATURA

1. Borasi G. Nahum A.: Modelling the radiotherapy effect in the reaction-diffusion equation, *Physica Medica*, 2016, vol. 32(9) p. 1175–1179.
2. Bortfeld T., Neve W., Schmidt-Ullrich R., Wazer D. E.: *Image-guided IMRT*, Springer 2006.
3. Corwin D., Holdsworth C., Rockne R. C., Trister A. D., Mrugala M. M., Rockhill J. K., Stewart R. D., Phillips M., Swanson K. R.: Toward patient-specific, biologically optimized radiation therapy plans for the treatment of glioblastoma, *PLOS ONE*, 11 2013, vol. 8(11) p. 1–9.
4. Fujarewicz K. Łakomiec K.: Adjoint sensitivity analysis of a tumor growth model and its application to spatiotemporal radiotherapy optimization, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 2016, vol. 13(6) p. 1131–1142.
5. Fujarewicz K. Łakomiec K.: Spatiotemporal sensitivity of systems modeled by cellular automata, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 2018, vol. 41(18) p. 8897–8905.
6. Ghaderi N., Jung J., Brüningk S. C., Subramanian A., Nassour L., Peacock J.: A century of fractionated radiotherapy: How mathematical oncology can break the rules, *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, vol. 23(3).
7. Leszczynski K. Boyko S.: On the controversies surrounding the origins of radiation therapy, *Radiotherapy and Oncology*, 1997, vol. 42(3) p. 213–217.
8. Webb S. *Intensity-modulated radiation therapy*, CRC Press 2015.
9. Zheng D., Preuss K., Milano M. T., He X., Gou L., Shi Y., Marples B., Wan R., Yu H., Du H., others : Mathematical modeling in radiotherapy for cancer: a comprehensive narrative review, *Radiation Oncology*, 2025, vol. 20(1) p. 49.