

УДК 53.043:616-006+004.422

## АСПЕКТЫ РАВНОВЕСНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ В ЗАДАЧАХ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЧАСТИЦАМИ

А. Е. Чернуха<sup>1</sup>, В. О. Сабуров<sup>1</sup>, А. И. Адарова<sup>1</sup>, Н. А. Скотникова<sup>1</sup>,  
О. Ю. Голованова<sup>1</sup>, А. И. Шестопапов<sup>2,3</sup>, А. Е. Шемяков<sup>2,3</sup>,  
С. Н. Корякин<sup>1,4</sup>, И. А. Гулидов<sup>1</sup>, С. А. Иванов<sup>1,5</sup>,  
И. Н. Завестовская<sup>6,7,8</sup>, А. Н. Соловьев<sup>1,4</sup>

*В статье рассматриваются нарушения монотонности и полусходимости обратной задачи оптимизации к равновесным итерационным решениям в условиях разрывов физической плотности в техниках планирования терапии, а также аспекты квазиньютоновских итераций полученного решения в воксельном представлении и непрерывном приближении. В качестве примеров приведены планы облучения пациентов, прошедших лечение методами протонной терапии на комплексе «Прометеус» в г. Обнинске. Приводимые аспекты теории и ее приложения составляют основу программы дозно-анатомического планирования.*

**Ключевые слова:** обратная задача, итерационные решения, планирование лучевой терапии, протонная терапия, многокритериальная оптимизация.

<sup>1</sup> Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения РФ, 249031 Россия, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

<sup>2</sup> АО «Протом», 142281 Россия, Московская обл., г. Протвино, Академический пр., 2.

<sup>3</sup> Филиал «Физико-технический центр» ФГБУН Физического института имени П. Н. Лебедева РАН, 142281 Россия, Московская обл., г. Протвино, Академический пр., 2.

<sup>4</sup> Обнинский институт атомной энергетики – филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»», 249039 Россия, Калужская обл., г. Обнинск, тер. Студгородок, 1.

<sup>5</sup> РУДН имени Патриса Лумумбы, 117198 Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

<sup>6</sup> ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», 123182 Россия, Москва, пл. Академика Курчатова, 1.

<sup>7</sup> ФИАН, 119991 Россия, Москва, Ленинский пр-т, 53.

<sup>8</sup> НИЯУ «МИФИ», 115409 Россия, Москва, Каширское ш., 31; e-mail: salonf@mrrc.obninsk.ru.

*Введение.* Лучевая терапия в современном мире является одним из ведущих методов лечения широкого круга заболеваний, в первую очередь, онкологических [1]. Протонная терапия, в свою очередь, всё больше входит в число передовых методов радиотерапии, обеспечивая высококонформное облучение и лучшее сохранение здоровых органов и тканей [2]. Первый комплекс протонной терапии клинического размещения в России построен на базе отечественного синхротрона производства компании АО “Протом” [3] и успешно показывает клинические результаты по лечению опухолей головы-шеи [4], в частности, хордом и хондросарком [5], астроцитом [6], глиом [7], при повторном облучении [8]. Комплекс оснащён дополнительными средствами контроля, в том числе конусным рентгеновским томографом [9], а также средствами оптимизации вывода пучков с учётом синхронизации дыхательной функции для обеспечения задачи терапии подвижных мишеней [10].

Ввиду ранее обозначенной [2, 11] проблематики подведения доз к целевому объёму, актуальной становится задача обеспечения оптимального распределения дозы с учётом множества критериев качества терапии [12]. В настоящей работе мы приводим более детальное описание использованных алгоритмов и подходов к планированию лучевой терапии, нашедших своё применение в системе дозно-анатомического планирования комплекса “Прометеус”, а также иллюстрируем ряд сложных клинических случаев среди пациентов, прошедших лучевую терапию на пучке в МРНЦ им. А. Ф. Цыба, г. Обнинск, с точки зрения анализа подводимого дозного распределения по критериям гистограммы доза-объём и характеристик покрытия.

*Теоретический анализ.* Определяющим направлением исследований в радиационной терапии традиционно выделяют задачи дозно-анатомического планирования. К аспектам выполнения этой задачи обычно относят и задачи оптимизации. При этом к этапам этой задачи относят следующие:

- выбор типа облучающих частиц (включая  $\gamma$ -излучение, пучки электронов, протонов или нейтронов, иных тяжёлых заряженных частиц);
- выбор оптимальной последовательности воздействия, напр., время между фракциями и продолжительность облучения, а также их сочетаний;
- выбор оптимальных спектральных характеристик излучения;
- выбор комбинации углов, ракурсов облучения;
- выделение профилей подведения доз внутри ракурсов.

Ключевой задачей здесь является именно последняя – *обратная задача оптимизации*, в данной работе – в виде параметризуемой свёртки на проксимальном операторе.

Для постановки задач оптимизации подобного рода выделяют два класса (или рода) целевых функций – так называемые физические целевые функции [13, 14], и биологические [15] целевые функции. К физическим относят такие функции, которые в явном виде представляют меру “расстояния” от желаемого уровня дозового распределения до фактически реализуемого. Дополнительные ограничения на отдельные компоненты дозового распределения при этом могут оказывать существенное влияние на характер профилей подводимых пучков. Биологические целевые функции, в свою очередь, имеют вполне определенную биологическую трактовку. В частности, такие целевые функции обычно конструируют на основе вероятностей наступления разнородных событий, связанных с состоянием пациента после облучения. Сюда относят, напр., вероятность контроля над опухолью (англ. Tumor Control Probability, TCP) или вероятность отсутствия осложнений со стороны здоровых тканей (англ. Normal Tissue Complication Probability, NTCP). Следует отметить, что вне зависимости от конкретного вида целевых функций (в том числе, включая биологические), конечной целью оптимизации является *равномерное дозовое распределение* в опухоли с одновременным выполнением ограничений сверху и снизу на уровни подводимых доз в целевом объёме облучения и в органах риска. Было показано [16], что при отсутствии априорных ограничений на дозовые распределения или их значительном ослаблении, задачи оптимизации всегда имеют решения.

*Методика.* При решении задачи равновесного программирования требуется определить неподвижную точку  $v^*$ , которая удовлетворяет экстремальному включению с ограничениями  $g(w)$  [17]

$$v^* \in \operatorname{Argmin} \{ \Phi(v^*, w) | g(w) < 0, w \in \Omega \}$$

$w \in \Omega, v \in \Omega$ , где функция  $\Phi$  определена на квадрате  $\Omega \times \Omega$  и  $\Omega \in R^n$ . Здесь  $v^*$  – параметр,  $w$  – переменная оптимизации. Теорема Какутани – о существовании неподвижной точки выполняется, если  $\Omega$  – выпуклый компакт,  $\Phi$  – полунепрерывна снизу по  $v$  и выпукла по  $w$ ,  $R^n$  – пространство арифметических векторов, допускающее сложение и умножение. Поведение целевой функции в окрестности решения определяется типом равновесия. Можно ввести параметрическую шкалу равновесий [16], определяемую семейством неравенств

$$\Phi(w, w) - \Phi(v^*, w) \geq \gamma |w - v^*|^\sigma.$$

При  $\sigma = 1$  равновесие острое, при  $\sigma = 2$  сильно выпуклое, при  $\sigma > 2$  степенное, при  $\sigma = \infty$  вырожденное.

Таким образом, при решении обратной задачи требуется выбрать неотрицательные коэффициенты параметризованной линейной свертки  $\lambda^*$  так, чтобы соответствующее решение – точка минимума:

$$x^* \in \operatorname{Argmin}\langle \lambda^*, f(x) \rangle | g(x) \leq d, x \in Q \subseteq R^n$$

принадлежала наперед заданному множеству из пространства арифметических векторов, в частных случаях, трехмерного Евклидова пространства [18]. Итерации свертки указанного выше решения проводятся согласно схеме

$$f^{(k+1)}(x) = f^{(k)}(x) + [\bar{f} - \min_x f(x)]^{(k)} \cdot f_0^{(k)}(x_0, x^*)$$

путём добавления к целевой функции в точке минимума  $x^*$  последовательности ( $k$ ) пучков с весами  $\lambda^* = [\bar{f} - \min_x f(x)]^{(k)}$  [11, 12]. В данных обозначениях:  $\bar{f}$  – среднее значение целевой функции,  $f_0$  – дозовое распределение пучка частиц из точки  $x_0$  (положение источника частиц) в точку  $x^*$ , нормированное на единицу, а  $[\bar{f} - \min_x f(x)]$  – имеет смысл числа частиц.

Необходимые условия в форме проксимального оператора [19] могут быть выражены следующим образом: пусть  $f(x) \in Q$  – выпуклая функция, а  $Q$  – выпуклое замкнутое множество, тогда, если  $x^*$  – точка минимума  $f(x)$  на  $Q$ , то она останется ею и для регуляризованной функции

$$x^* = \operatorname{argmin}[f(x)] = \operatorname{argmin} \left[ \alpha f(x) + \frac{1}{2} |x - x^*|^2 \right].$$

Если же вершина параболоида  $|x - x^*|^2$  не совпадает с минимумом  $f(x)$ , то проксимальный оператор реализует сдвиг (аналогичный градиентному шагу) в направлении минимума  $f(x)$ . Таким образом итеративно осуществляется эффективное заполнение покрытия целевого объёма мишени.

После завершения итеративного заполнения мишени, начиная с версии 2019 года, в систему планирования добавлен функционал оптимизатора. Алгоритм является собственной разработкой МРНЦ им. А. Ф. Цыба и АО “Протом” и представляет собой реализацию квазиньютоновского градиентного спуска, выполняемого с целью минимизации весовой функции общего рода, путём обращения матрицы Гессiana с использованием так называемой дамп-функции, описывающей распределение весов пучков. В качестве параметризации весовой функции выступают, в том числе, ограничения на среднеквадратичное отклонение дозы в целевом объёме от заданной, а также ограничения на максимальную и среднюю дозу в областях интереса. Базовая реализация

алгоритма выполнена в соответствии с [20], формулировка вида дамп-функции взята с дополнениями, описанными в [21]. Первоначально алгоритм был реализован на центральном процессоре, позднее использовались технологии CUDA для графических плат. Ведутся работы по улучшению производительности выполняемых операций. Для анализа качества планирования использовались традиционные представления вида кумулятивной гистограммы доза-объём (англ. Dose-Volume Histogram, DVH) [22].

*Экспериментальная часть.* К настоящему моменту на комплексе протонной терапии “Прометеус” прошли лечение более 800 пациентов. В данном разделе представлены некоторые интересные случаи, на которых явно видны преимущества использованных схем оптимизации. Подавляющему большинству пациентов при планировании первоначально осуществляется построение однополюсно-оптимизированных планов (англ. Single-Field Uniform Dose, SFUD) с использованием вышеописанной схемы, которые затем групповым образом оптимизируются методами многополюсной оптимизации (англ. Multi-Field Optimization, MFO). Такой подход позволяет эффективно обеспечивать превосходное покрытие целевого объёма мишени, а затем, не снижая качества покрытия, оптимизировать дозу в критических органах.

На рис. 1 представлен пациент с двумя зонами гетерогенности: во-первых, опухоль расположена в гортаноглотке, и зона мишени граничит с воздухом, а во-вторых, у пациента установлены металлические зубные имплантаты, видимые на томограмме как более высокая плотность. В данном случае начальный физический движок [12] системы планирования обеспечивает эффективный расчёт тормозных способностей протонов в сложной среде и потери флюенса пучка в ядерных столкновениях, а алгоритмы, рассмотренные в настоящей статье, обеспечивают равномерность покрытия и минимизацию повреждения здоровых тканей. Покрытие первичного объёма мишени  $D_{95\%}$  составляет 95%, максимальная доза не превышает 112%.

На рис. 2 представлен пациент, у которого как большой опухолевый объём, так и клинический и планируемый объём мишени находятся вокруг зоны негомогенности в носоглотке. Дополнительно у данного пациента применялся носимый болус, видимый в нижней части томографического снимка. Покрытие  $D_{95\%}$  составляет 95%, максимальная доза не превышает 110%.

На рис. 3 приведено распределение доз и гистограмма доза-объём пациента с опухолью в центральной зоне головного мозга, при этом зоны негомогенности наблюдаются как вблизи целевого объёма мишени, так и на пути пучка (ушные раковины). Покрытие  $D_{95\%}$  составляет 95%, максимальная доза не превышает 109%.

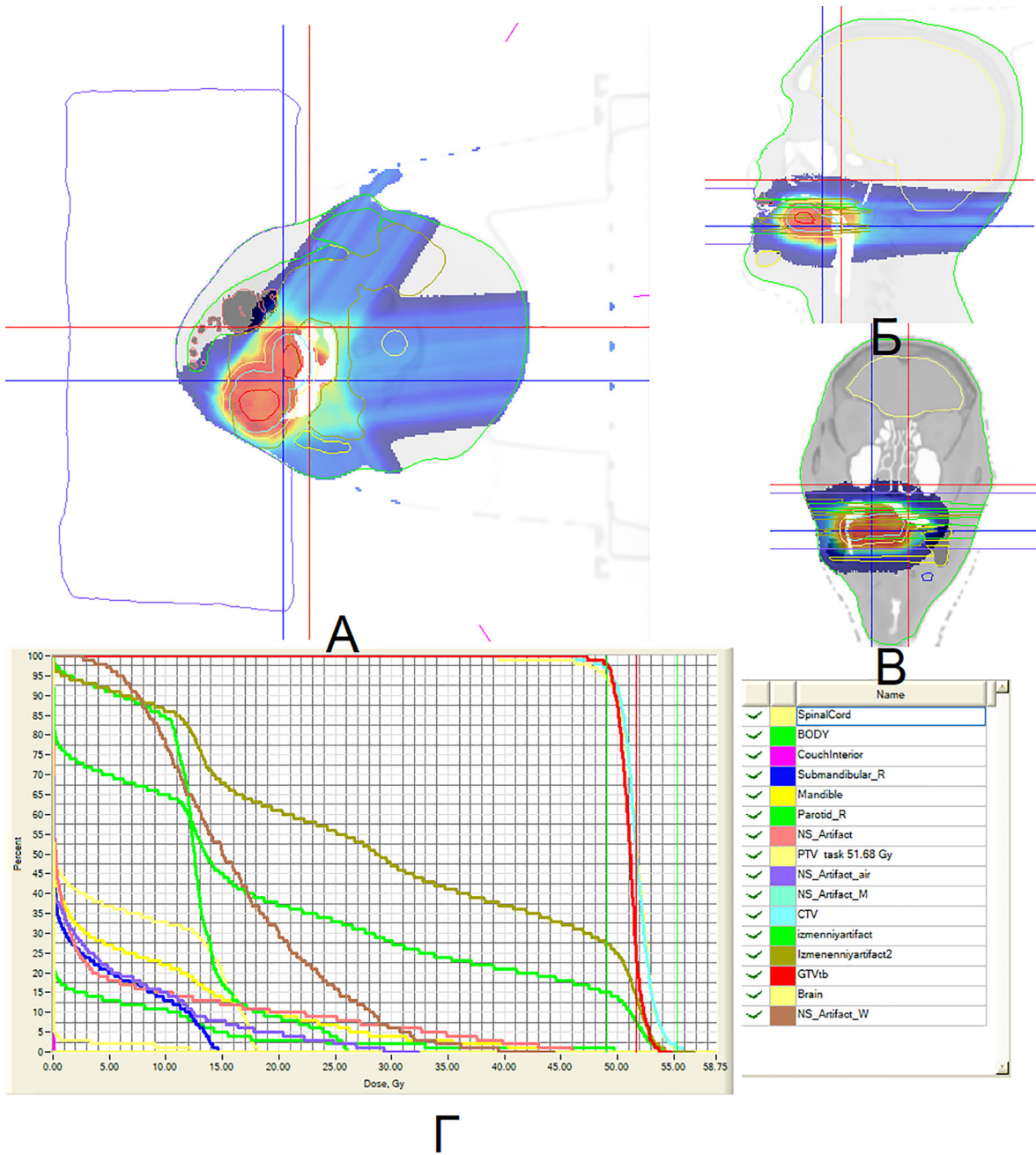


Рис. 1: Пример № 1 облучения пациента с гетерогенными плотностями в зоне облучения и по ходу пучка. Панель А – аксиальное распределение; панель Б – сагиттальное распределение; панель В – коронарное распределение; панель Г – гистограмма доза-объём.

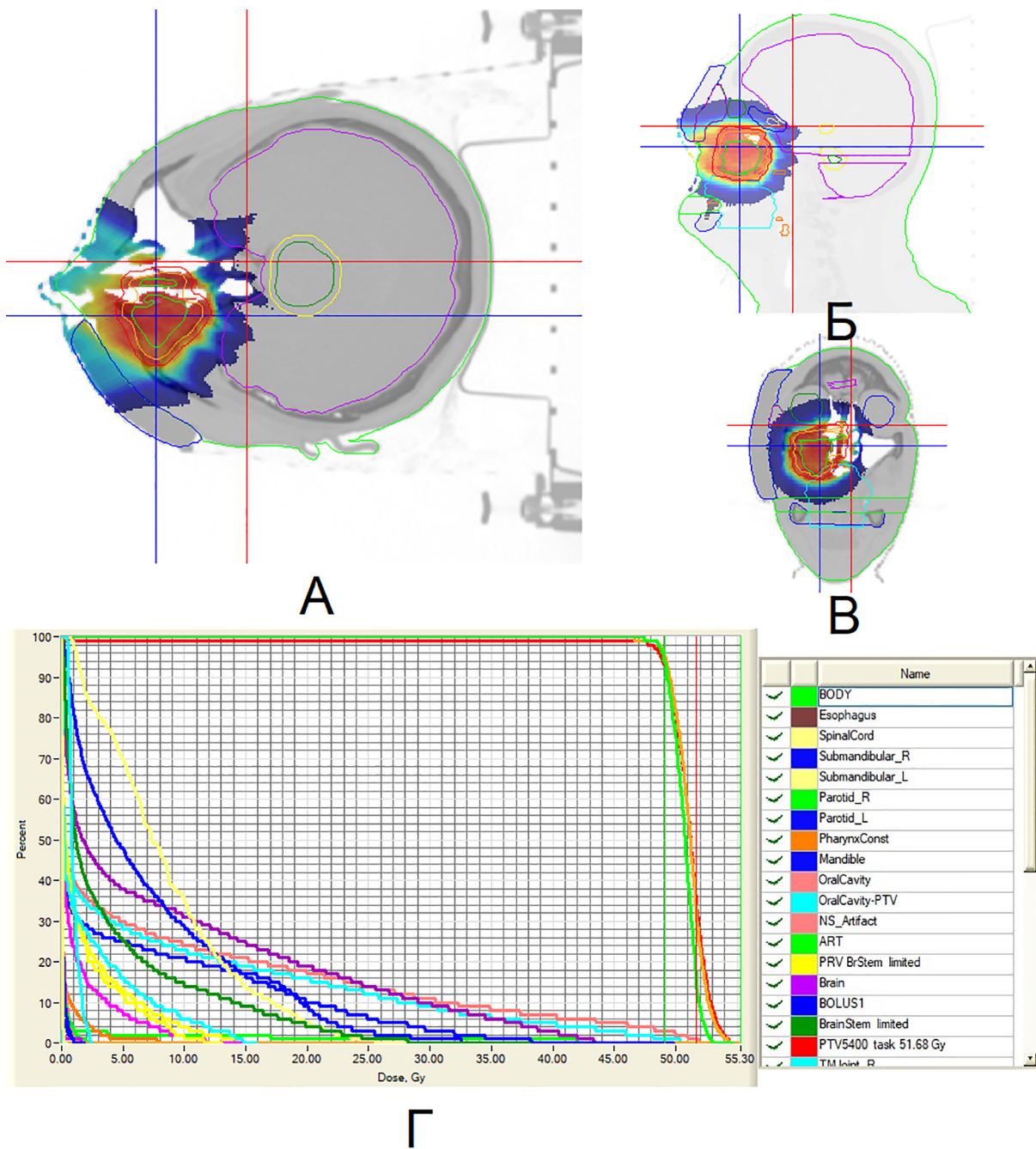


Рис. 2: Пример № 2 облучения пациента с опухолью, разделенной зоной воздуха. Панель А – аксиальное распределение; панель Б – сагиттальное распределение; панель В – коронарное распределение; панель Г – гистограмма доза-объём.

Представленные случаи иллюстрируют качество планирования и позволяют судить об успешной применимости использованных подходов.

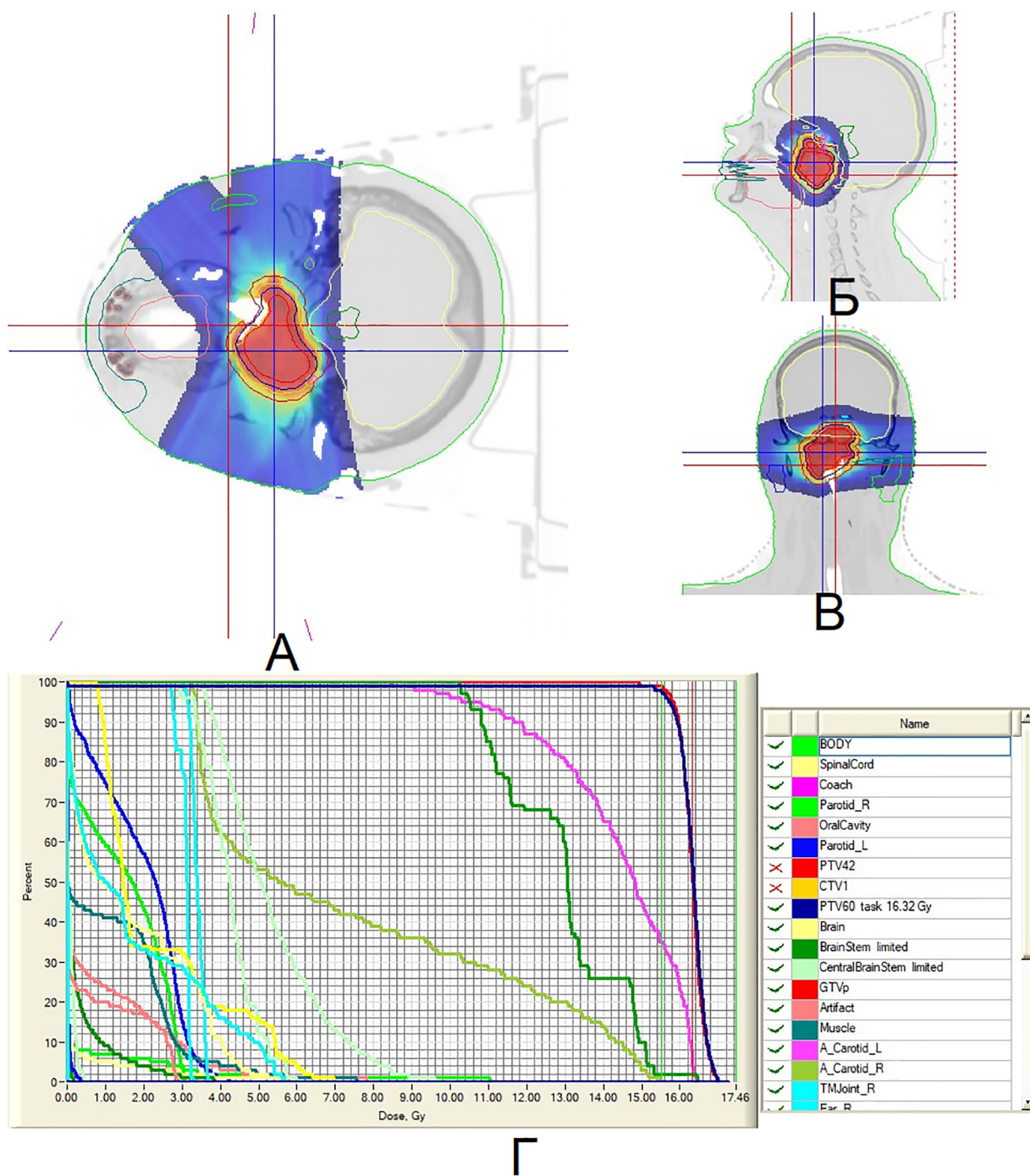


Рис. 3: Пример № 3 облучения пациента с опухолью в центральной зоне мозга. Панель А – аксиальное распределение; панель Б – сагиттальное распределение; панель В – коронарное распределение; панель Г – гистограмма доза-объём.



*Результаты и их обсуждение.* Как видно из результатов, представленных в экспериментальной части выше, предложенный подход равновесного программирования в оптимизации флюенса отдельных сканирующих пучков приносит хорошие результаты и позволяет получать планы терапии отличного качества. Впрочем, этот подход не является единственным. Наиболее близким аналогом метода первоначальной выгрузки пучков являются итеративные броски случайно расположенных карандашных пучков, рассмотренные, напр., в [23]. В последнее время стали рассматриваться дополнительные подходы по оптимизации, напр., с использованием генетических эволюционных алгоритмов [24], предсказательных моделей на основе машинного обучения [25] и систем на основе знаний (англ. Knowledge-based systems) [26]. В то же время, нельзя не отметить, что специфические методы использования протонных пучков и приближение к ротационному облучению (так называемые “арки”) обозначают NP-сложную задачу, как было показано в [27], то есть её оптимальное решение сопряжено с существенными вычислительными затратами. В этой связи выгодными могут стать решения, основанные на графических процессорах, которые уже успешно применяются как при построении планов протонной терапии на комплексе протонной терапии “Прометеус” в рамках рассмотренной системы дозно-анатомического планирования, так и апробированы в решении смежных задач [28]. В рамках дальнейшего развития использованных подходов и алгоритмов могут быть рассмотрены решения по внедрению робастной оптимизации [15], в том числе с поддержкой оптимизации по линейной передаче энергии [29] и схем фракционирования [30], а также наряду с оптимизацией по средним значениям – с поддержкой оптимизации по предписанным дозо-объёмным ограничениям.

*Заключение.* В настоящее время в Российской Федерации протонная терапия в клинической практике проходит фазу становления и закрепления репутации как эффективного метода лечения онкологических больных. Консервативные оценки зарубежных коллег свидетельствуют о том, что 15–50% контингента больных, которым показана лучевая терапия, могут получить выигрыш именно от использования протонной терапии [31]. Внедрение и развитие новых технологий в России [32] поможет вывести страну на передовые позиции, а сама протонная терапия может стать терапией будущего.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-1347).

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- [1] J. S. Vaidya, *Surgery (Oxford)* **42**(3), 139 (2024). DOI: 10.1016/j.mpsur.2023.12.001.

- [2] R. Mohan, *Precis Radiat Oncol.* **6**(2), 164 (2022). DOI: 10.1002/prob.1149.
- [3] А. А. Пряничников, В. В. Сокунов, А. Е. Шемяков, *Письма в ЭЧАЯ* **15**(7), 981 (2018). DOI: 10.1134/S1547477118070592.
- [4] К. Б. Гордон, Д. И. Смык, И. А. Гулидов, *Современные технологии в медицине* **13**(4), 70 (2021). DOI: 10.17691/stm2021.13.4.08.
- [5] K. Gordon, I. Gulidov, D. Smyk, et al., *Radiation Oncology* **16**(1), 238 (2021). DOI: 10.1186/s13014-021-01961-9.
- [6] Т. А. Киреева, Ю. В. Гуменецкая, Д. В. Гололин и др., *Сибирский онкологический журнал* **21**(1), 144 (2022). DOI: 10.21294/1814-4861-2022-21-1-144-150.
- [7] I. Gulidov, K. Gordon, A. Semenov, et al., *J BUON* **26**(3), 970 (2021). PMID: 34268961 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268961/>.
- [8] K. Gordon, A. Semenov, T. Makeenkova, et al., *Reports of practical oncology and radiotherapy* **26**(2), 203 (2021). DOI: 10.5603/RPOR.a2021.0029.
- [9] А. Е. Чернуха, А. И. Шестопалов, А. И. Адарова и др., *Краткие сообщения по физике ФИАН* **50**(10), 36 (2023). DOI: 10.3103/s1068335623100056.
- [10] М. А. Белихин, М. С. Григорьева, И. Н. Завестовская и др., *Краткие сообщения по физике ФИАН* **49**(5), 22 (2022). DOI: 10.3103/S1068335622050025.
- [11] С. Е. Ульяненко, А. А. Лычагин, С. Н. Корякин и др., *Медицинская физика* **1**(77), 68 (2018). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=34859575>.
- [12] В. Е. Балакин, А. И. Шестопалов, Ю. Л. Владыкин, А. Е. Шемяков, *Медицинская физика* **1**(81), 11 (2019). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37251770>.
- [13] J. U. Rehman, Zahra, N. Ahmad, et al., *Journal of Radiation Research and Applied Sciences* **11**(4), 361 (2018). DOI: 10.1016/j.jrras.2018.07.006.
- [14] M. Huiskes, W. Kong, M. Oud, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **119**(3), 968 (2024). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.12.034.
- [15] E. Thomas, O. Chapet, M. L. Kessler, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **62**(2), 571 (2005). DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.02.033.
- [16] С. Г. Климанов, В. А. Климанов, А. В. Крянев, *Математическое моделирование* **19**(10), 67 (2007). <https://elibrary.ru/item.asp?id=9556842>.
- [17] А. С. Антипин, *Ж. вычисл. матем. и матем. физ.* **35**(5), 539 (1995). <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=zyiopx>.
- [18] А. С. Антипин, *Автоматика и телемеханика* **8**, 125 (1997). <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=37223724>
- [19] А. С. Антипин, *Дифференц. уравнения* **28**(11), 1846 (1992). [https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=de&paperid=7952&option\\_lang=rus](https://www.mathnet.ru/php/archive.phtml?wshow=paper&jrnid=de&paperid=7952&option_lang=rus).

- [20] A. Lomax, *Phys. Med. Biol.* **44**(1), 185 (1999). DOI: 10.1088/0031-9155/44/1/014.
- [21] A. Francesca, *Doctoral Thesis. ETH Zurich*, 2011. DOI: 10.3929/ethz-a-006576001.
- [22] R. E. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, et al., *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **21**(1), 71 (1991). DOI: 10.1016/0360-3016(91)90168-4.
- [23] S. van de Water, A. C. Kraan, S. Breedveld, et al., *Phys. Med. Biol.* **58**(19), 6969 (2013). DOI: 10.1088/0031-9155/58/19/6969.
- [24] R. Cao, X. Li, W. Chen, et al., *Applied Soft Computing Journal* **151**, 111177 (2024). DOI: 10.1016/j.asoc.2023.111177.
- [25] X. Kui, F. Liu, M. Yang, et al., *Meta-Radiology* **2**(1), 100057 (2024). DOI: 10.1016/j.metrad.2024.100057.
- [26] A. R. Delaney, L. Dong, A. Mascia, et al., *An International Multicenter Benchmarking Study. Cancers.* **10**(11), 420 (2018). DOI: 10.3390/cancers10110420.
- [27] V. Wase, S. Wuyckens, J. A. Lee, et al., *Computers in Biology and Medicine* **171**, 108139 (2024). DOI: 10.1016/j.compbiomed.2024.108139.
- [28] К. Б. Гордон, В. О. Сабуров, С. Н. Корякин и др., *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* **173**(2), 281 (2022). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-2-263-267.
- [29] W. Deng, Y. Yang, C. Liu, et al., *International Journal of Particle Therapy* **8**(1), 36 (2021). DOI: 10.14338/IJPT-20-00049.1.
- [30] В. К. Иванов, Ю. С. Мардынский, А. Н. Меняйло и др., *Радиация и риск* **31**(3), 5 (2022). DOI: 10.21870/0131-3878-2022-31-3-5-12.
- [31] T. R. Bortfeld, J. S. Loeffler, *Nature* **549**(7673), 451 (2017). DOI: 10.1038/549451a.
- [32] М. В. Ковальчук, Ю. А. Дьякова, В. И. Максимов и др., *Российские нанотехнологии* **18**(4), 542 (2023). DOI: 10.56304/S199272232304009X.

Поступила в редакцию 4 июля 2024 г.

После доработки 31 июля 2024 г.

Принята к публикации 2 августа 2024 г.