

УДК 517.9

MSC 35Q70

**OPTIMIZATION OF CHEMOTHERAPY OF MALIGNANT
TUMORS BASED ON DELIVERY OF DRUGS WITH
ENHANCED CONVECTION**

O. B. STELYA, D. A. KLYUSHIN

Faculty of Computer Science and Cybernetics, Taras Shevchenko National University of Kyiv,
Kyiv, Ukraine, E-mail: dokmed5@gmail.com

**ОПТИМІЗАЦІЯ ХІМІОТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН НА
ОСНОВІ ДОСТАВКИ ЛІКІВ ІЗ ПІДСИЛЕНОЮ
КОНВЕКЦІЄЮ**

О. Б. СТЕЛЯ, Д. А. КЛЮШИН

Факультет комп'ютерних наук та кібернетики, КНУ імені Тараса Шевченка, Київ,
Україна, E-mail: dokmed5@gmail.com

АБСТРАКТ. The article describes a numerical method for optimizing the chemotherapy of malignant tumors on the basis of drug delivery using increased convection. The problem of optimal control with point sources for reaching the desired intratumor distribution of drugs in macroscopic scale granting the properties of interstitial space and effects of convective diffusion is considered. The efficiency of proposed algorithm for optimal control is shown.

KEYWORDS: convective diffusion, drug transfer, gradient descent equation.

АНОТАЦІЯ. У статті описується чисельний метод оптимізації хіміотерапії злоякісних пухлин на основі доставки ліків за допомогою посиленої конвекції. Розглянуто задачу оптимального керування точковими джерелами для досягнення бажаного внутрішньопухлинного розподілу ліків у макроскопічному масштабі, що ураховує властивості міжклітинного простору і ефекти, що виникають при підсиленій конвективній дифузії. Показано ефективність побудованого алгоритму оптимального керування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: конвективна дифузія, перенесення ліків, градієнтний спуск.

1. ВСТУП

Однією з найскладніших проблем сучасної онкології є втрата ефективності ліків під час їхнього перенесення по кровоносній системі. Особливої гостроти ця проблема набуває при лікуванні пухлин головного мозку, оскільки гематоенцефалічний бар'єр перешкоджає проникненню молекул

протиухлинних ліків із кровоносної системи в головний мозок і тим самим знижує ефективність хіміотерапії. Для вирішення цієї проблеми нині застосовуються нанотехнології [1–3]. Тим не менш, хіміотерапія на основі наночастинок в даний час все ще носить експериментальний характер, оскільки залишаються невирішеними багато завдань управління цільовою доставкою цих частинок в пухлину, пов'язані з подолання гематоенцефалічного бар'єру [4, 5]. У зв'язку з цим робляться спроби винаходу нових способів лікування, що передбачають точкову та контрольовану дію на пухлину. Одним із таких методів є доставка з посиленою конвекцією через катетер (convection-enhanced delivery). Перші роботи в цьому напрямку були виконані в 1990-х роках при лікуванні неврологічних захворювань [6–10], але останніми роками цей метод привернув увагу провідних онкологічних клінік [11–15]. Математичні моделі фармакодинаміки, транспортування та розподілу протиракових ліків усередині пухлин вивчалися на роботах [16–21].

Перенесення молекул лікарської речовини у міжклітинному просторі всередині пухлини при доставці з посиленою конвекцією описується рівнянням конвекції-дифузії, записаним у сферичних координатах [13]:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \left(\frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left(r^2 \frac{\partial C}{\partial r} \right) + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin \theta \frac{\partial C}{\partial \theta} \right) + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2 C}{\partial \varphi^2} \right) - v_r \frac{\partial C}{\partial r} - \frac{v_\theta}{r} \frac{\partial C}{\partial \theta} - \frac{v_\varphi}{r \sin \theta} \frac{\partial C}{\partial \varphi} + R,$$

де r — відстань від центру катетера до центру пухлини, а θ та φ — це зенітній та азимутальні координати кінця катетера відповідно. Припускаючи для простоти, що розподіл геометричних та фізичних властивостей пухлини є осесиметричним, зведемо задачу до одновимірного випадку перенесення вздовж радіальної осі.

2. ОБЕРНЕНА ЗАДАЧА

Розглядається обернена задача для нестационарного рівняння конвекції-дифузії, що описує процес перенесення молекул ліків в міжклітинному просторі пухлини:

$$\frac{\partial(C)}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial C}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} (vC) + \sum_{m=1}^p q_m(t) \delta(x - r_m), \quad (1)$$

$$0 < x < L, \quad 0 < t \leq T,$$

де C — концентрація ліків, D — коефіцієнт дифузії, v — швидкість середовища, $q_m(t)$ — потужність джерел ліків ($0 \leq q_m(t) \leq Q_m$), $\delta(x - r_m)$ — дельта-функція Дірака в точці r_m , точки $x = r_m$, $m = \overline{1, p}$ визначають місця розташування джерел ліків (шукані точки розташування кінця катетера в пухлині).

Рівняння (1) розглядається при крайових умовах

$$C(0, t) = \phi(t), \quad \frac{\partial C(L, t)}{\partial x} = 0, \quad 0 < t \leq T \quad (2)$$

та початкової умові

$$C(x, 0) = C_0(x), \quad 0 \leq x \leq L, \quad (3)$$

Вважається, що спостереження з концентрацією ліків відбувається в точці $x = L$ протягом всього проміжку часу T . З огляду на необхідність обмежувати дозу ліків внаслідок його токсичності необхідно знайти параметри джерел ліків, за яких концентрація в точці спостереження не перевищує заданого значення протягом усього періоду спостереження. Задача визначення параметрів джерел ліків зводиться до мінімізації функціонала

$$J(q) = \int_0^T (C_q(L, t) - Z(t))^2 dt, \quad (4)$$

де $Z(t)$ — деяка задана функція $0 \leq Z(t) \leq Z_0$, Z_0 — гранично допустима концентрація ліків в точці спостереження. Мінімум (4) знаходиться за умови, що функція $C_q(L, t)$ задовольняє задачі (1) – (3) при заданих потужностях джерел $q_m(t)$. Існування та єдиність розв'язку цієї задачі розглянуті в роботі [22].

3. ОПТИМАЛЬНЕ КЕРУВАННЯ

Для знаходження мінімуму функціонала (4) використовується метод проєкції градієнта. Градієнт функціонала знаходиться через розв'язок задачі, спряженої до задачі (1) – (3). Для цього запишемо приріст функціонала (4)

$$\begin{aligned} \Delta J(q) &= J(q + h) - J(q) = \\ &= \int_0^T (C(L, t; q + h) - Z(t))^2 dt - \\ &\quad - \int_0^T (C(L, t; q) - Z(t))^2 dt = \\ &= \int_0^T (C(L, t; q + h) - C(L, t; q) + C(L, t; q) - Z(t))^2 dt - \\ &\quad - \int_0^T (C(L, t; q) - Z(t))^2 dt = \\ &= 2 \int_0^T \Delta C(x, t)(C(L, t; q) - Z(t)) dx + \int_0^T (\Delta C(x, t))^2 dt, \end{aligned}$$

де $\Delta C(x, t)$ — приріст функції $C(x, t)$, який відповідає приросту h функції $q(t)$.

Функція ΔC задовольняє крайову задачу:

$$\frac{\partial \Delta C}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \Delta C}{\partial x} \right) - \frac{\partial (v \Delta C)}{\partial x} + \sum_{m=1}^p \Delta q_m \delta(x - r_m), \quad (5)$$

$$0 < x < L, 0 < t \leq T,$$

$$\Delta C(0, t) = 0, 0 < t \leq T, \quad (6)$$

$$\frac{\partial \Delta C(L, t)}{\partial x} = 0, 0 < t \leq T, \quad (7)$$

$$\Delta C(x, 0) = 0, 0 < x < L. \quad (8)$$

Запишемо:

$$\begin{aligned} \int_0^T \int_0^L \frac{\partial \Delta C}{\partial t} \Psi dx dt &= \int_0^T \int_0^L \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \Delta C}{\partial x} \right) \Psi dx dt - \\ &\quad - \int_0^T \int_0^L \frac{\partial (v \Delta C)}{\partial x} \Psi dx dt + \int_0^T \int_0^L h \Psi dx dt. \end{aligned}$$

Далі перетворимо цей вираз, використовуючи формулу Гріна. Маємо

$$\int_0^T \int_0^L \frac{\partial \Delta C}{\partial t} \Psi dx dt = \int_0^L \Delta C \Psi|_0^T dx dt - \int_0^T \int_0^L \Delta C \frac{\partial \Psi}{\partial t} dx dt.$$

Використаємо умову (8) і покладемо $\Psi(x, T) = 0$. Отримаємо

$$\begin{aligned} \int_0^L \Delta C \Psi|_0^T dx - \int_0^L \int_0^T \frac{\partial \Psi}{\partial t} \Delta C dt dx &= \\ &= \int_0^T D \frac{\partial \Delta C}{\partial x} \Psi|_0^L dt - \int_0^L \int_0^T D \frac{\partial \Delta C}{\partial x} \frac{\partial \Delta \Psi}{\partial x} dx dt - \\ &\quad - \int_0^T v \Delta C \Psi|_0^T dt + \int_0^L \int_0^T v \Delta C \frac{\partial \Psi}{\partial x} dx dt + \int_0^L \int_0^T h \Psi dx dt, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 & \int_0^L \Delta c(x, T) \Psi(x, T) dx - \int_0^L \int_0^T \frac{\partial \Psi}{\partial t} \Delta c dt dx = \\
 & = \int_0^T D \frac{\partial \Delta c}{\partial x} \Psi|_0^L dt - \int_0^L D \Delta c \frac{\partial \Psi}{\partial x} |_0^L dt + \\
 & + \int_0^L \int_0^T \Delta c \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \Psi}{\partial x} \right) dt dx - \int_0^T v \Delta c(L, t) \Psi(L, t) dt + \int_0^T v \Delta c(0, t) \Psi(0, t) dt + \\
 & + \int_0^L \int_0^T v \frac{\partial \Psi}{\partial x} \Delta c dx dt + \int_0^L \int_0^T h \Psi dx dt \pm \int_0^T 2(C_L - C_P) \Delta c dt = 0, \\
 & - \int_0^T D \Delta c \frac{\partial \Psi}{\partial x} |_L dt - \int_0^T v \Delta c(L, t) \Psi(L, t) dt - \int_0^T 2(C_L - C_P) \Delta c dt = 0, \\
 & D \frac{\partial \Psi}{\partial x} + v \Psi = -2(C_L - C_P)|_L.
 \end{aligned}$$

Для знаходження компонентів градієнта функціонала використовується спряжена задача. Задача, спряжена до крайової задачі (5)–(8), записується наступним чином:

$$- \frac{\partial \psi}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D \frac{\partial \Psi}{\partial x} \right) + v \frac{\partial \Psi}{\partial x}, \quad (9)$$

$$0 < x < L, \quad 0 < t \leq T. \quad (10)$$

Крайові та початкові умови для рівняння (1) записуються у вигляді:

$$\psi(0, t) = 0, \quad T < t \leq 0, \quad (11)$$

$$D \frac{\partial \psi(L, t)}{\partial x} + v \Psi(L, t) = -2(C(L, t) - Z(t)), \quad T < t \leq 0, \quad (12)$$

$$\psi(x, T) = 0, \quad 0 \leq x \leq L. \quad (13)$$

Градієнт функціонала визначається через розв'язок спряженої задачі як

$$J'(q) = -\Psi,$$

де $\Psi(t) = (\psi(r_1, t), \psi(r_2, t), \dots, \psi(r_p, t))$ — значення вектор-функції спряженого стану в точках r_m . Уточнення значень $q_m(t)$ здійснюється за формулою

$$q^{s+1}(t) = P_U(q^s(t) - \alpha J'(q^s(t))),$$

де $s = 0, 1, 2, \dots, \alpha > 0$ — множник, який вибирається з міркувань збіжності,

$$U = \{q(t) = (q_1(t), q_2(t), \dots, q_p(t)) \mid 0 \leq q_m(t) \leq Q_m, m = \overline{1, p}\}.$$

Алгоритм. Для розв'язання прямих та спряжених крайових задач використовуються монотонні різницеві схеми. Ітераційна процедура визначення параметрів джерел складається з наступних кроків:

1. Задаються початкові значення $q_m^s(t_k), m = \overline{1, p}$, де $s = 0$, t_k — моменти часу, що визначаються дискретизацією задачі за часовою змінною;
2. Заходиться розв'язок прямої задачі (1)–(3) при заданих потужностях джерел ліків.
3. Обчислюються значення функції

$$Z^s(t_k) = \begin{cases} C^s(L, t_k), & \text{if } C^s(L, t_k) \leq Z_0, \\ Z_0, & \text{if } C^s(L, t_k) > Z_0, \end{cases} \quad (14)$$

де $C^s(L, t_k)$ — знайдені значення розв'язків в точці $x = L$ в дискретні моменти часу t_k .

- 4 . Знаходиться розв'язок задачі (10)–(13) при обчисленій за формулою (14) функції спостереження $Z^s(t_k)$.
- 5 . Уточнюються $q_m^{s+1}(t_k)$ за формулою:

$$q_m^{s+1}(t_k) = \begin{cases} 0, & (q_m^s(t_k) - \alpha \Psi^s(r_m, t_k)) < 0, \\ q_m^s(t_k) - \alpha \Psi^s(r_m, t_k), & 0 \leq (q_m^s(t_k) - \alpha \Psi^s(r_m, t_k)) \leq Q_m, \\ C_m, & (q_m^s(t_k) - \alpha \Psi^s(r_m, t_k)) > Q_m, \end{cases}$$

$s = 0, 1, 2, \dots$, де $\Psi^s(r_m, t_k)$ — чисельний розв'язок задачі (10)–(13) в точках r_m в моменти часу t_k , до того ж вважається, що точки r_m збігаються з вузлами різницевої сітки. Ітераційна процедура повторюється доти, поки не виконується умова $\max_q |J'(q)| < \varepsilon$.

4. РЕЗУЛЬТАТИ ОБЧИСЛЕНЬ

У відповідності до наведеного алгоритму розроблено програмне забезпечення, для демонстрації працездатності якого розглядалася задача, в якій параметри набували такі значення: $v = 0.25$, $D = 0.01$, $L = 10$, $T = 50$. Початкова концентрація ліків, а також концентрація ліків на лівій межі області дорівнювали нулю: $\phi(t) = 0$, $0 < t \leq T$, $C_0(x) = 0$, $0 \leq x \leq L$. Розглядалися три точкових джерела ліків $q_1(t)$ в точці $x = 0.4$, $q_2(t)$ в точці $x = 2.4$ і $q_3(t)$ в точці $x = 4.4$, які набували ненульові значення при $0.05 \leq t \leq 0.9$. Для цих джерел в розрахунках були використані такі початкові значення: $q_1(t) = 100$, $q_2(t) = 50$, $q_3(t) = 150$. В розрахунках використана рівномірна різницева сітка з кроком 0.1, часовий крок дорівнював 0.05. Також були використані такі параметри алгоритму: $\varepsilon = 0.000001$, $\alpha = 0.3$. Результати розрахунків наведені на рис. 1–4. Для досягнення заданої точності знадобилось 799 ітерацій.

5. ВИСНОВОК

Розроблено ефективний чисельний метод оптимізації хіміотерапії злоякісних пухлин на основі доставки ліків за допомогою посиленої конвекції. Розглянуто задачу оптимального керування точковими джерелами для досягнення бажаного внутрішньопухлинного розподілу ліків у макроскопічному масштабі, що ураховує властивості міжклітинного простору і ефекти, що виникають при підсиленій конвективній дифузії. Показано точність

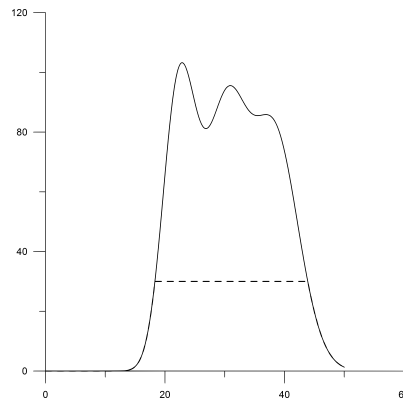


РИС. 1. Розв'язок в точці $x = L$, $0 < t \leq T$ (суцільна лінія) при початкових потужностях джерел. Початкова функція $Z^0(t)$ показана пунктирною лінією.

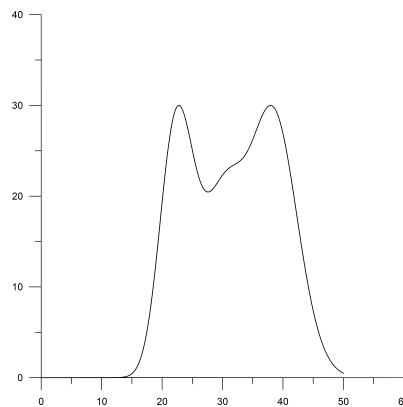


РИС. 2. Розв'язок в точці $x = L$, $0 < t \leq T$, обчислений при знайдених потужностях джерел $q_m(t)$, $m = \overline{1, p}$.

і швидко збіжність побудованого алгоритму оптимального керування на підставі обчислювального експерименту.

ЛІТЕРАТУРА

1. Gregory J. V., Kadiyala P., Doherty R. et al. Systemic brain tumor delivery of synthetic protein nanoparticles for glioblastoma therapy. *Nat. Commun.* 2020, 11, 5687.
2. Ganipineni L. P. et al. Paclitaxel-loaded multifunctional nanoparticles for the targeted treatment of glioblastoma. *Drug. Target.* 2019. Vol. 27. No 5-6. P. 614–623.
3. Erel-Akbaba G. et al. Radiation-induced targeted nanoparticle-based gene delivery for brain tumor therapy. *ACS Nano*, 2019. Vol. 13, P. 4028–4040.
4. Li Q., Li X., Zhao C. Strategies to Obtain Encapsulation and Controlled Release of Small Hydrophilic Molecules. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020. Vol. 8. 437.

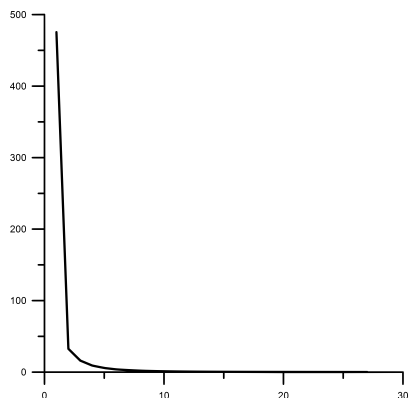


РИС. 3. Поведінка максимуму градієнта на перших 30 ітераціях.

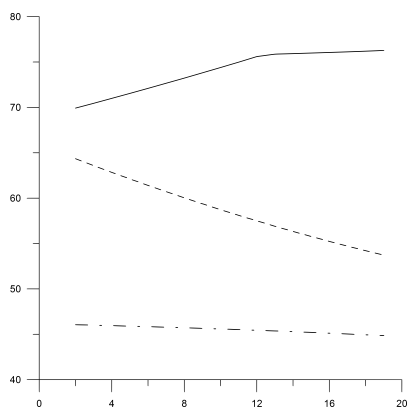


РИС. 4. Обчислені значення $q_i(t)$.

5. Nam L., Coll C., Erthal L., de la Torre C., Serrano D., Martinez-Miez R. et al. Drug delivery nanosystems for the localized treatment of glioblastoma multiforme. *Materials*. 2018. Vol. 11. P. 779.
6. Bobo R. H., Laske D. W., Akbasak A., Morrison P. F., Dedrick R. L., Oldfield E.H. Convection-enhanced delivery of macromolecules in the brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1994. 91(6). P. 2076–2080
7. Langer R. New methods of drug delivery. *Science*. 1990. V. 249. P. 1527–1533.
8. Pardridge W. M. Drug delivery to the brain. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 1997. V. 17. P. 713–731.
9. Lesniak M. S., Brem H. Targeted therapy for brain tumours. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2004. V. 3., P. 499–508.
10. Yun J., Rothrock R. J., Canoll P., Bruce J. N. Convection-enhanced delivery for targeted delivery of antiangioma agents: the translational experience. *J. Drug. Deliv.* 2013. V. 2013. 107573.
11. Zhou Z., Singh R., Souweidane M. M. Convection-enhanced delivery in diffuse intrinsic pontine glioma. *Curr Neuopharmacol.* 2017. V. 15. P. 116–128.
12. Mehta A. M., Sonabend A. M., Bruce J. N. Convection-Enhanced Delivery. *Neurotherapeutics*. 2017. V. 14, No. 2. P. 358–371.

13. Stine C. A., Munson J. M. Convection-Enhanced Delivery: Connection to and Impact of Interstitial Fluid Flow. *Front Oncol.* 2019. V. 9, No. 966.
14. Ivasyk I., Morgenstern P. F., Wembacher-Schroeder E., Souweidane M. M. Influence of an intratumoral cyst on drug distribution by convection-enhanced delivery: case report. *J. Neurosurg Pediatr.* 2017. V. 20, No. 3. P. 256–260.
15. Saito R., Tominaga T. Convection-enhanced Delivery of Therapeutics for Malignant Gliomas. *Neurol. Med. Chir.* 2017. V. 57, No. 1. P. 8–16.
16. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection. *Microvasc. Res.* 1989. V. 37. P. 77–104.
17. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. II. Role of heterogeneous perfusion and lymphatics. *Microvasc. Res.* 1990. V. 40, P. 246–263.
18. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. III. Role of binding and metabolism. *Microvasc. Res.* 1991. V. 41. P. 5–23.
19. Baxter L. T., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. IV. A microscopic model of the perivascular distribution. *Microvasc. Res.* 1991. V. 41, No. 2. P. 252–272.
20. Jain R. K. Transport of molecules, particles and cells in solid tumors. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 1999. V. 1. P. 241–263.
21. Jang S. H., Wientjes M. G., Lu D., Au J. L. S. Drug delivery and transport in solid tumors. *Pharm. Res.* 2003. V. 20, P. 1337–1350.
22. Klyushin D. A., Lyashko S. I., Lyashko N. I. et al. Generalized Optimization of Processes of Drug Transport in Tumors. *Cybern. Syst. Anal.* 2020. V. 56, No. 4. P. 758–765.

Надійшла: 07.06.2022 / Прийнята: 28.06.2022