

החלפת כליות - kidney exchange

מחלת כליות היא בעיה רפואית קשה. חולי כליות צריכים להיות מחוברים לדיאליזה במשך שעות רבות - אלא-אם-כן משתילים להם כליה חדשה. ברוב המדינות, התור להשתלת כליות ארוך הרבה יותר ממספר הכליות הנתרמות. פתרון אפשרי לבעיה היה לאפשר מסחר בכליות, אלא שהחוק ברוב המדינות אוסר סחר באיברים (יש מדינה אחת שבה החוק מתיר סחר בכליות והיא איראן. זו גם המדינה היחידה שאין בה תור להשתלת כליות...).

החוק כן מתיר תרומת איברים בחינם, ואכן לחולים רבים יש חבר או קרוב המוכן לתרום להם כליה. הבעיה היא, שבמקרים רבים התורם לא מתאימה לחולה מבחינה רפואית. הסיבה העיקרית היא **סוג הדם**. כידוע, יש ארבעה סוגי דם. הטבלה הבאה מתארת מי יכול לתרום למי (למשל, סוג-דם O יכול לתרום לכולם):

תורם V	נתרם <	O	A	B	AB
O	כן	כן	כן	כן	כן
A	לא	כן	כן	לא	כן
B	לא	לא	כן	כן	כן
AB	לא	לא	לא	לא	כן

בנוסף לסוג דם ישנם עוד גורמים - נוגדנים מסויימים שנמצאים אצל התורם ולא אצל הנתרם יכולים לגרום לדחיית השתל.

עכשיו תארו לעצמכם שיש שני זוגות תורמים: תורם א מתאים לחולה ב (למשל שניהם עם דם סוג A), ותורם ב מתאים לחולה א (למשל שניהם עם דם סוג B). במצב זה אפשר לבצע **החלפת כליות**: הארבעה מסכמים ביניהם, שתורם א יתרום לחולה ב ובתמורה תורם ב יתרום לחולה א. "מסחר" מסוג זה הוא חוקי ברוב המדינות.

כדי לעודד החלפות כאלו, הוקמו מאגרי-מידע של זוגות חולים ותורמים, למשל מאגר Kidney Paired Donation בארה"ב. ניתן לייצג מאגר-מידע כזה כגרף מכוון שבו:

- הצמתים הם הזוגות;
 - יש קשת מזוג א אל זוג ב, אם התורם בזוג א יכול מבחינה רפואית לתרום כליה לחולה בזוג ב. עקרונית, יכולנו להשתמש כאן באלגוריתם "מעגלי המסחר" (וכך אכן עשו בהתחלה - בשנת 2004 - כשהקימו את המאגר הראשון). אולם יש שתי בעיות:
 - בהחלפת כליות ה"העדפות" הן בינאריות: או שזוג מסויים מתאים, או שלא. לכן לכל זוג יכולות להיות הרבה קשתות יוצאות. באלגוריתם מעגלי המסחר, לכל צומת היתה קשת יוצאת אחת.
 - החלפת כליות היא תהליך בלתי הפיך. לכן, כדי לוודא שאף תורם לא יתחרט באמצע, חשוב שכל ההשתלות יתבצעו בדיוק באותו זמן. ככל שהמעגלים גדולים יותר, זה יותר מסובך מבחינה לוגיסטית. לכן באופן פרקטי המעגלים צריכים להיות קצרים - באורך 2 או לכל היותר 3. אלגוריתם מעגלי המסחר לא מבטיח שום דבר לגבי אורך המעגלים.
- במצב זה, נראה שהפתרון של מציאת מעגלים אינו מתאים. אבל אפשר להשתמש בפתרון אחר.

החלפת כליות בזוגות

ראשית, נניח שאנחנו מסתפקים במעגלים באורך 2. במצב זה אפשר להפוך את הגרף לגרף לא-מכוון, שבו יש קשת בין זוג א לזוג ב, אם גם תורם א מתאים לחולה ב וגם תורם ב מתאים לחולה א. המטרה שלנו היא לבצע כמה שיותר החלפות. לאיזו בעיה בתורת הגרפים זה מתאים? **מציאת שידוך גדול ביותר בגרף**.

בקורס אלגוריתמים למדתם למצוא שידוך גדול ביותר בגרף דו-צדדי בעזרת אלגוריתם הזרימה של Ford-Fulkerson. הגרף שלנו הוא גרף כללי - לא בהכרח דו-צדדי. לכן צריך אלגוריתם כללי יותר. ואכן קיים אלגוריתם אשר מוצא שידוך גדול ביותר בגרף כללי בזמן פולינומיאלי. האלגוריתם הראשון שהוצג לבעיה זו היה של ג'ק אדמונדס (Jack Edmonds). הוא נקרא אלגוריתם הפרחים (Blossom algorithm). זמן הריצה שלו: $O(|E||V|^2)$.

א. צבע את כל הקשתות באדום (צבע אדום מסמל שהקשת לא בשידוך; ירוק יסמל שהקשת בשידוך).

ב. מצא **מסלול שיפור** (augmenting path): מסלול המתחיל ומסתיים בצומת שאינו בשידוך (סמוך רק לקשתות אדומות), והקשתות שבו מתחלפות בצבען: אדום--ירוק--אדום--...--ירוק--אדום.

ג. הפוך את צבע הקשתות במסלול השיפור: כל אדומה לירוקה וכל ירוקה לאדומה (שימו לב שמספר הקשתות הירוקות גדל ב-1 ומספר הצמתים בשידוך גדל ב-2).

ד. בצע את שלבים ב, ג כל עוד יש מסלול שיפור.

לפי הלמה של ברג' (Berge), שלא נוכיח כאן, שידוך הוא מקסימלי אם-ורק-אם אין בו מסלולי שיפור. לכן האלגוריתם הנ"ל עובד. החלק הקשה באלגוריתם הוא חלק ב - מציאת מסלול שיפור (כאן נכנס הקטע של הפרחים). מפאת קוצר הזמן לא נתאר שלב זה כאן; המעוניינים מוזמנים להסתכל בויקיפדיה https://en.wikipedia.org/wiki/Blossom_algorithm.

מעגלים באורך 3

עד עכשיו דיברנו על החלפה בזוגות. אבל במקרים מסוימים אפשר לבצע החלפה במעגל באורך 3. איך אפשר למצוא את מספר המעגלים הגדול ביותר באורך (לכל היותר) 3? מתברר שזו בעיה הרבה יותר קשה מלמצוא הכי הרבה מעגלים באורך 2 - הבעיה ידועה כבעיה NP-שלמה. מה עושים כשמגלים שבעיה היא NP-שלמה? שתי אפשרויות:

- מפתחים אלגוריתמי קירוב. אולי אי אפשר למצוא הכי הרבה מעגלים, אבל אפשר למצוא נניח חצי ממספר המעגלים הגדול ביותר. פתרון זה אפשרי בבעיות רבות שהן NP-שלמות, אבל במקרה שלנו הוא לא כל כך מושך - כל מעגל שמפספסים, עלול להיות גזר-דין מוות לשלושה אנשים.
- מפתחים אלגוריתמי חיפוש היוריסטי. עוברים על כל מרחב האפשרויות, אבל עושים את זה בצורה חכמה - מקצצים אפשרויות שאינן יכולות להוביל לפתרון טוב ביותר. אברהם (Abraham) ושותפיו בנו אלגוריתם כזה, אלגוריתם בשם branch-and-price, המבצע חיפוש חכם במרחב המעגלים, ומצליח לפתור בעיות עם 10,000 זוגות במשך מספר שעות.

נקודה מעניינת - אם אנחנו מוכנים למצוא מעגל בכל אורך שהוא, הבעיה נעשית קלה יותר, וניתן לפתור אותה בזמן פולינומיאלי.

האם האלגוריתם אמיתי?

השלב הבא הוא לברר האם האלגוריתם אמיתי. צריך קודם להגדיר מה זה בכלל "אמיתי" בהקשר של החלפת כליות. הרי התאמה בין תורם לנתרם אינה קשורה להעדפות של המשתתפים - היא אובייקטיבית וניתנת לבדיקה רפואית. עדיין יש שני דברים שזוגות יכולים לעשות:

- חולים שיש להם כמה תורמים תואמים במאגר, יכולים להסתיר תוצאות של בדיקות המראות על התאמה (או לא לבצע את הבדיקות), וכך להסתיר קשתות עם תורמים תואמים.
- חולים שיש להם כמה חברים לא-תואמים שמוכנים לתרום לזכותם, יכולים להסתיר אותם (או להגיד להם לא לבוא), וכך להסתיר קשתות עם חולים תואמים.

בשני המקרים המניפולציה מתבטאת בהסתרה של קשת בגרף ההתאמות. נגדיר שאלגוריתם להחלפת כליות הוא **אמיתי** אם אף זוג לא יכול להרוויח ע"י הסתרת קשת. "להרוויח" הכוונה, שבמצב הרגיל הוא לא ישתתף בהחלפה, וע"י ההסתרה הוא כן ישתתף בהחלפה.

האם אלגוריתם "שידוך גדול ביותר" הוא אמיתי לפי הגדרה זו? זה תלוי בפרט טכני-לכאורה באלגוריתם למציאת שידוך גדול ביותר -- באופן שבירת השוויון שלו (tie-breaking) -- מה האלגוריתם עושה כשיש **כמה** שידוכים גדולים ביותר? איך הוא מחליט איזה מהם להחזיר?

בדרך-כלל, כשמפתחים אלגוריתם אופטימיזציה, הדבר היחיד שחשוב לנו הוא שהאלגוריתם יחזיר תוצאה אופטימלית כלשהי. אם יש שתיים - שיחזיר אחת מהן, מה אכפת לנו איזה? אבל כשמדברים על **מנגנון**, לפרטים האלה יש חשיבות. תארו לכם שמישהו ייכנס לקוד של האלגוריתם ויבין איך הוא עובד, ויגיע למסקנה שאם הוא יסתיר אחת מהקשתות שלו - הוא יגדיל את הסיכויים שלו להיכנס לשידוך (עם קשת אחרת). זה יגרום לאנשים להסתיר קשתות ועלול לפגוע ביעילות של האלגוריתם!

כדי לפתור את הבעיה צריך להגדיר את המנגנון בצורה מדויקת יותר. הנה דרך אפשרית לעשות זאת.

מנגנון שידוך-גדול-ביותר-עם-עדיפויות:

- קבע סדר-עדיפות כלשהו על הצמתים (למשל לפי זמן המתנה בתור להשתלה, דחיפות רפואית, גיל, וכד').
- מצא את כל השידוכים הגדולים ביותר בגרף (אפשר לעשות זאת ע"י שיפור של אלגוריתם אדמונדס).
- מכל השידוכים הגדולים ביותר, בחר את השידוך עם וקטור-העדיפויות הגדול ביותר בסדר מילוני.

משפט: מנגנון שידוך-גדול-ביותר-עם-עדיפויות הוא אמיתי.

הוכחה: נניח בשלילה שצומת צ מסתיר קשת ומרויח. כלומר:

- בלי הסתרה (מצב א) - נבחר שידוך א בלי צ.
 - עם הסתרה (מצב ב) - נבחר שידוך ב עם צ.
- אבל, שידוך א זמין במצב ב (כי צ יכול להסתיר רק קשתות סמוכות לו), ושידוך ב זמין במצב א (כי יש יותר קשתות). כיוון שהבחירה בין שידוכים היא לפי סדר מילוני קבוע על וקטורי העדיפויות שלהם, בשני המצבים ייבחר אותו שידוך - וזו סתירה. מש"ל.

מה המסר? שכשאלגוריתם עובד עם בני-אדם, גם פרטים טכניים-לכאורה כמו אופן שבירת השוויון עלולים להשפיע באופן מפתיע.

תמריצים של מרכזים רפואיים

ראינו שהמנגנון למציאת שידוך גדול ביותר הוא אמיתי ביחס לזוגות - זוגות לא מרויחים מכך שהם מסתירים קשתות.

אבל בעולם ההשתלות יש עוד שחקן עם אינטרסים משלו - המרכז הרפואי. האינטרס של מרכז רפואי הוא להשיג כמה שיותר השתלות לחולים שלו. נניח שבמרכז רפואי מסויים יש מאגר פרטי של זוגות, והוא יכול לעשות ביניהם התאמות ולבצע השתלות. האם כדאי לו לשתף את המאגר שלו עם המאגר הכללי? לא תמיד. לפעמים הוא "להרוויח" (כלומר להשיג יותר השתלות עבור חולים שלו) ע"י הסתרת זוגות!

ראינו קודם מנגנון יעיל פארטו שהוא אמיתי עבור הזוגות.

משפט: לא קיים מנגנון יעיל פארטו שהוא אמיתי עבור מרכזים רפואיים!

הוכחה: נניח בשלילה שקיים מנגנון כזה. נראה מצב שבו, לכל שידוך-גדול-ביותר שהמנגנון בוחר, קיים מרכז רפואי שיכול להסתיר זוגות ולהרוויח (ראו דוגמה למצב כזה במצגת). ***

מה עושים כשאי-אפשר למצוא מנגנון המקיים את כל התכונות הרצויות? - מתפשרים. דרך אחת להתפשר היא לחפש מנגנון אמיתי שהוא לא לגמרי יעיל פארטו - הוא לא מוצא את השידוך הגדול ביותר אלא שידוך שהוא "כמעט" גדול ביותר.

משפט: כשיש שני מרכזים רפואיים, קיים מנגנון שהוא אמיתי עבור המרכזים, ומחזיר שידוך בגודל לפחות 1/2 מהאופטימלי.

רעיון ההוכחה: מחשבים, עבור כל מרכז רפואי, את מספר הקשתות הפנימי הגדול ביותר. מחשבים את השידוך הגדול ביותר מבין כל השידוכים המבטיחים לכל מרכז רפואי את אותו מספר של קשתות פנימיות. אשלגי ושותפיו (2013) הראו, שמנגנון מעין זה (קצת יותר מורכב) הוא אמיתי, ומשיג שידוך גלובלי שגודלו לפחות 1/2 מהשידוך הגדול ביותר. הם גם הראו איך להרחיב את הרעיון לשלושה מרכזים רפואיים או יותר.

תורמים חסידים

עד עכשיו דיברנו על תורמים שמוכנים לתרום כליה בתמורה לכליה אחרת. אולם יש גם תורמים חסידים (=אלטרואיסטים, "שלי שלך ושלך שלך") המוכנים לתרום כליה בלי כל תמורה. איך הם משפיעים על מנגנון ההחלפה שלנו? בשתי דרכים:

א. כשיש תורמים חסידים, יש במאגר לא רק מעגלים, אלא גם **שרשראות**. צריך לשנות את האלגוריתם כך שימצא, לא את מספר המעגלים הגדול ביותר, אלא את השילוב המקסימלי של מעגלים+שרשראות. האלגוריתם מסובך למדי ולא נלמד אותו כאן.

ב. אורך השרשראות לא מוגבל, כי התרומות לא חייבות להתבצע בו-זמנית. בשנת 2011 בוצעה שרשרת של 30 השתלות (60 ניתוחים בו-זמנית) בזכות תורם חסיד אחד!

החלפת כליות בישראל

ממש לאחרונה נפתחה בישראל תוכנית להשתלת כליות. תוכלו לקרוא עליה באתר של משרד הבריאות: https://www.health.gov.il/English/Topics/organ_transplant/live_donors/Pages/intersection_plan.aspx

מקורות

- Parkes and Seuken, "Economics and Computation" (2018), chapter 12

סיכום: אראל סגל-הלוי.