

А.Е. Михнин^{1,2}, Е.В. Левченко^{1,2}, П.С. Калинин¹, К.Ю. Сенчик¹,
О.Ю. Мамонтов¹, Чжан Вэнь¹, Ван Тин¹, А.В. Мясников³

Биофизическая модель изолированной химиоперфузии легкого и фармакокинетика цисплатина

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,

²СЗГМУ им. И.И. Мечникова,

³ФГБОУ «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

При изолированной химиоперфузии легкого актуальной проблемой является индивидуализация дозы цитостатика, которая до настоящего времени осуществляется на основе антропометрических показателей больного, в частности, площади поверхности тела. Предложена биофизическая модель ИХПЛ, основанная на диффузионном характере поступления цисплатина в легкое. Модель указывает на необходимость расчета индивидуальной дозы препарата на основании физического объема легкого, который может быть измерен по данным КТ-волюметрии. Фармакокинетика цисплатина и соответствие модели фактическим данным рассмотрено на материале 28 ИХПЛ. Получены оценки объемов интерстициального и сосудистого пространства легкого и диффузионная характеристика капиллярной мембраны.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия легкого, биофизическая модель, цисплатин, КТ-волюметрия легкого, диффузионная модель перфузии

Актуальность

Лечение больных с легочными метастазами является одной из важных проблем онкологии. При гематогенной диссеминации злокачественных опухолей различных локализаций легкие являются наиболее часто поражаемым органом [1]. У многих больных на определенном этапе заболевания изолированные метастазы в легких могут являться единственным проявлением генерализации опухолевого процесса. В этом случае метастазэктомия рассматривается в качестве основного метода оказания эффективной помощи. Однако результаты хирургического лечения не всегда являются удовлетворительными, и почти у трети больных после удаления всех определяемых легочных очагов развивается рецидив метастатического поражения, обусловленный наличием микрометастазов в ткани легкого уже на момент операции [2]. В таких случаях приходится выполнять повторные оперативные вмешатель-

ства, отличающиеся травматичностью и нередко осложненным послеоперационным течением.

Перспективным направлением комбинированного лечения изолированных легочных метастазов является сочетание метастазэктомии с изолированной химиоперфузией легкого (ИХПЛ) высокими дозами цитостатиков с целью подавления остающихся опухолевых клеток.

Дозы препаратов при системной химиотерапии обычно ограничиваются уровнем токсичности для критических органов и тканей. Например, для цисплатина характерна нефротоксичность, которая является основным лимитирующим фактором. Разовые дозы цисплатина при внутривенном введении обычно не превышают 150 мг/м².

Изолированная перфузия легкого с последующим отмыванием кровеносного русла органа от используемого препарата позволяет значительно увеличить дозу цисплатина без риска токсического повреждения почек. При технически правильной изоляции легкого в системный кровоток за время перфузии попадает не более 2-4% препарата [3].

Согласно данным литературы, ИХПЛ является эффективной, хорошо воспроизводимой и относительно безопасной процедурой, позволяющей существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов [3, 4, 5].

Вместе с тем, на сегодняшний день не существует биофизической модели ИХПЛ, которая давала бы адекватное математическое описание кинетики препарата в перфузионном растворе и паренхиме и могла бы являться основой для расчета индивидуальной дозы цитостатика.

Цель работы

Целью настоящей работы является разработка биофизической модели ИХПЛ, описывающей фармакокинетiku цисплатина в сосудистой системе и паренхиме легкого.

Материал и методы

Материалом исследования являются данные о концентрации цисплатина в перфузионном растворе и легочной

ткани у 28 пациентов, которым выполнялась метастазэктомия в сочетании с ИХПЛ по поводу изолированных легочных метастазов опухолей различных первичных локализаций. Всем больным до операции выполнялась КТ-волуметрия легких.

Измерения концентрации цисплатина в перфузионном растворе и легочной ткани проводили путем количественного определения платины методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермическим способом атомизации (ААС-ЭТА).

Биофизическая модель ИХПЛ

Технической целью изолированной перфузии является создание в легочной капиллярной сети на время процедуры максимальной лечебной экспозиции к цитостатику, не вызывающей опасных повреждений легкого.

При выполнении ИХПЛ легкое временно отключают от системы кровообращения, отмывают его сосудистое русло от крови и соединяют с перфузионным аппаратом. Таким образом, создается контур перфузии, состоящий из аппаратной части (насос, оксигенатор, магистрали) и сосудистого русла отключенного легкого, как это изображено на биофизической схеме ИХПЛ (рис. 1).



Рис. 1. Биофизическая схема изолированной перфузии легкого

Обозначения:

M_o — масса введенного в контур химиопрепарата,

$M_c(t)$ — масса химиопрепарата, находящегося в контуре в момент времени t ,

$M_i(t)$ — масса химиопрепарата, находящегося в интерстициальном пространстве легкого в момент времени t ,

dM_c/dt — мгновенный массоперенос препарата из контура в интерстициальное пространство,

V_a — объем аппаратной части контура, заполненной перфузионным раствором,

V_v — объем сосудистого русла легкого, содержащего физиологический раствор,

V_i — объем интерстициального пространства легкого,

C_o — начальная концентрация препарата в аппарате,

$C_c(t)$ — концентрация препарата в перфузионном контуре в момент времени t ,

$C_i(t)$ — концентрация препарата в интерстициальном пространстве в момент времени t .

Доза (масса) M_o введенного цитостатика до начала перфузии распределяется в фиксированном объеме физиологического раствора V_a , заполняющего аппаратную часть контура, и создает базовую концентрацию препарата:

$$C_o = \frac{M_o}{V_a} \quad (1)$$

С началом перфузии раствор цитостатика подается через канюлю в легочную артерию изолированного от системного кровотока легкого. Сосудистое русло отмытого от крови легкого, имеющее объем V_v , к началу перфузии заполнено физиологическим раствором. Таким образом, начальная концентрация препарата в перфузионном контуре C_c составляет:

$$C_c(t_0) = \frac{M_o}{V_a + V_v} = \frac{M_o}{V_c} \quad (2)$$

V_c — объем перфузионного контура

Перфузионный раствор поступает в сеть легочных капилляров, через стенку которых цитостатик диффундирует в тканевую жидкость интерстициального пространства легких. Поступающий препарат создает в тканевой жидкости нарастающую концентрацию:

$$C_i(t) = \frac{M_i(t)}{V_i} \quad (3)$$

Далее раствор возвращается по легочным венам в аппарат для обогащения кислородом и подогрева.

Известно, что диффузия вещества через биологические мембраны зависит от температуры, градиента концентрации препарата и коэффициента проницаемости мембраны. В практическом отношении важно, что превышение порога терапевтической концентрации цитостатика может приводить к токсическому повреждению мембраны, резкому возрастанию её проницаемости и немедленному или отсроченному развитию отека легкого.

Плотность потока диффундирующего вещества описывается известным уравнением Фика и, в случае диффузии через полупроницаемую мембрану (стенку капилляра), определяется разностью концентраций вещества на стенках мембраны и её коэффициентом проницаемости:

$$\frac{dM_c}{dt} = -\frac{DS}{l}(C_c - C_i) \quad (4)$$

M_c — масса препарата в перфузионном контуре

$\frac{dM_c}{dt}$ — мгновенный массоперенос препарата из перфузионного контура

D — коэффициент диффузии (для мембраны — коэффициент проницаемости),

S — площадь мембраны,

l — толщина мембраны

$C_c - C_i$ — разность концентраций вещества на стенках мембраны

Уравнение диффузии (4) можно записать в виде:

$$\frac{dM_c}{dt} = -\frac{DS}{l}\left(\frac{M_c}{V_c} - \frac{M_i}{V_i}\right) \quad (6)$$

Поскольку общая масса препарата ,

$$\frac{dM_c}{dt} = -\frac{DS}{l}\left(\frac{M_c}{V_c} - \frac{M_o - M_c}{V_i}\right) = -\frac{DS}{l}\left(M_c \frac{V_i + V_c}{V_i V_c} - \frac{M_o}{V_i}\right) \quad (7)$$

Масса препарата в перфузионном растворе описывается уравнением (8), являющимся решением уравнения (7).

$$M_c = \frac{M_o V_c}{V_i + V_c} \left[1 + \frac{V_i}{V_c} \cdot \exp\left(-\frac{DS}{l} \cdot \frac{V_i + V_c}{V_i V_c} t\right) \right] \quad (8)$$

Концентрация препарата в перфузионном растворе:

$$C_c(t) = \frac{M_c}{V_c} = \frac{M_o}{V_i + V_c} \left[1 + \frac{V_i}{V_c} \cdot \exp\left(-\frac{DS}{l} \cdot \frac{V_i + V_c}{V_i V_c} t\right) \right] \quad (9)$$

Концентрация препарата в интерстициальной тканевой жидкости:

$$C_i(t) = \frac{M_o}{V_i + V_c} \left[1 - \exp\left(-\frac{DS}{l} \cdot \frac{V_i + V_c}{V_i V_c} t\right) \right] \quad (10)$$

Соотношение концентраций препарата в перфузионном растворе и интерстициальной тканевой жидкости представлено на рис. 2.

При перфузии легкое подвергается экспозиции к препарату, которая определяется его концентрацией и продолжительностью процедуры. В фармакокинетике экспозицию оценивают по величине AUC (площадь под кривой концентрация-время), что геометрически соответствует интегралу функции, описывающей концентрацию препарата в сосудистой системе легкого (перфузионном растворе) за время процедуры:

$$AUC = \int_{t_0}^{t_p} C_c(t) dt \quad (11)$$

Экспозиция к препарату является важнейшим параметром при разработке схем системной химиотерапии, предусматривающих различные режимы введения цитостатика.

Поскольку изолированная перфузия осуществляется в условиях ишемии органа, её продолжительность не может превышать времени развития необратимых ишемических изменений. При нормотермической перфузии стандартная длительность процедуры, гарантирующая сохранность легкого, составляет 30 минут.

Концентрация препарата в сосудистой системе легкого (перфузионном растворе), как это следует из формулы (9), прямо пропорциональна применяемой дозе и обратно пропорциональна суммарному объему перфузионного контура и интерстициального пространства легкого, т.е. сумме объемов аппаратной части контура, сосудистого русла и интерстициального пространства легкого. Скорость падения концентрации зависит от свойств капиллярной мембраны, времени от начала процедуры, объемов интерсти-



Рис. 2. Динамика концентраций препарата в перфузионном контуре и интерстициальной жидкости легкого во время перфузии. C_0 — концентрация в перфузионном контуре к началу перфузии, C_b — равновесная концентрация при полной диффузии препарата, $C_c(t_p)$ — концентрация препарата в контуре к концу перфузии, $C_i(t_p)$ — концентрация препарата в интерстициальной тканевой жидкости к концу перфузии, t_p — время перфузии

циального пространства и перфузионного контура. Таким образом, терапевтическая экспозиция легкого к цитостатику (AUC) определяется длительностью перфузии и введенной дозой препарата, отнесенной к объему сосудистого русла, являющегося определенной частью физического объема легкого.

Концентрация препарата в интерстициальной тканевой жидкости связана с его концентрацией в перфузионном растворе и зависит от объема интерстициального пространства, которое также является частью физического объема легкого.

Таким образом, анализ биофизической модели ИХПЛ указывает на возможность индивидуализации дозы препарата на основе оценки объема сосудистого русла легкого, которое прямо связано с его физическим объемом. Это обстоятельство ставит под сомнение обоснованность общепринятой методики расчета индивидуальной дозы цитостатика, исходя из площади поверхности тела пациента.

Фармакокинетика цисплатина и параметры биофизической модели

Мы располагаем результатами количественного определения общего цисплатина у 28 пациен-

тов в пробах перфузионного раствора, отобранными на 5, 15 и 30 минутах ИХПЛ, и данными о концентрации цисплатина в легочной ткани на 30 минуте от начала перфузии (табл. 1).

Динамика средних значений концентрации цисплатина в перфузионном растворе представлена на рис. 3.

Уравнение регрессии для концентрации цисплатина в контуре:

$$C_c(t) = 157,71 * \exp(-0,0201t) \\ r = -0,9955; p = 0,0601 \quad (12)$$

Согласно уравнению регрессии, средняя экспозиция легкого к цисплатину за время перфузии $t=30$ мин:

$$AUC = 157,71 \int_0^{30} \exp(-0,0201 \cdot t) dt = 3553,24 \text{ мг/л*мин}$$

Объем сосудистого русла легкого

При подключении к аппаратной части контура сосудистого русла легкого, заполненного физиологическим раствором, отмечается падение концентрации химиопрепарата, которое позволяет рассчитать объем сосудистого русла легкого. Как следует из уравнения (12), к началу перфузии (в момент времени $t=0$) концентрация цисплатина в перфузионном контуре составляла мг/л.

Таблица 1. Среднее содержание цисплатина в перфузионном растворе и паренхиме легкого в ходе ИХПЛ, (n=28)

Исходная концентрация цисплатина в аппаратной части контура, мг/л	Средние концентрации цисплатина в перфузионном растворе, мг/л			Среднее содержание цисплатина в легочной ткани, мкг/г
	5 мин	15 мин	30 мин	30 мин
179,6±12,3	143,2±10,1	115,9±7,8	86,5±8,3	42,9±8,3
100%	79,7%	64,5%	48,1%	10-11%

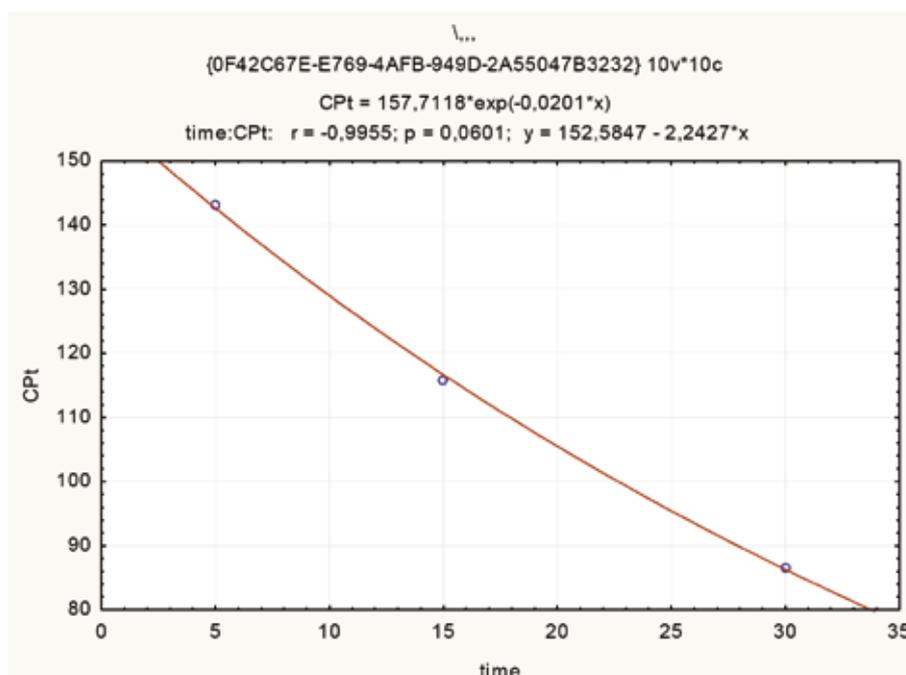


Рис. 3. Динамика средних значений концентрации цисплатина в перфузионном растворе

Скачкообразное падение концентрации цисплатина в перфузионном растворе к началу процедуры обусловлено включением в контур дополнительного объема сосудистого русла легкого Vv , который можно вычислить из уравнения (2):

$$Vv = \frac{M_0}{c_c(t_0)} - Va \quad (13)$$

Среднее количество цисплатина, введенное в аппаратную часть перфузионного контура, составляло $M_0 = 179,7$ мг. Стандартный объем аппаратной части контура Va равняется 1000 мл. По формуле (13) получаем объем сосудистого русла:

$$Vv = \frac{179,7 \text{ мг}}{157,71 \text{ мг/л}} - 1 \text{ л} = 0,139 \text{ л}$$

Таким образом, в нашей серии наблюдений средний объем сосудистого русла перфузируемого легкого равнялся 139 мл.

Объем интерстициального пространства легкого

Как следует из табл.1, к концу процедуры в перфузионном контуре общим объемом 1,139л остается в среднем $1,139 \text{ л} * 86,5 \text{ мг/л} = 98,52$ мг цисплатина.

Согласно данным Тимофеевой Е.С. [5], утечка цисплатина в системный кровоток составляет 2-4% введенной дозы, т.е. около 7мг ($179,7 \text{ мг} * 0,04 = 7,19 \text{ мг}$). С учетом утечки, в паренхиме легкого к концу перфузии в среднем поступает $179,7 - 98,52 - 7,19 = 74$ мг цисплатина.

Если предположить, что к концу процедуры концентрация препарата в перфузионном контуре и в интерстициальной тканевой жидкости практически выравниваются, т.е., то можно рассчитать объем интерстициального пространства перфузируемого легкого:

$$Vi = \frac{Mi}{Ci}$$

Vi — объем интерстициального пространства
 Mi — масса препарата в интерстициальном пространстве

Ci — концентрация препарата в интерстициальном пространстве

В нашей выборке пациентов средний объем интерстициального пространства равнялся

$$Vi = \frac{74 \text{ мг}}{0,9 * 86,5 \text{ мг/л}} = 0,951 \text{ л}$$

Подставляем средние значения Vi и Vc в уравнение (9) и получаем

$$Cc(t) = 85,88 + 71,71 \exp(-K1,929t) \text{ [мг/л]},$$

где $K = \frac{DS}{l}$ — диффузионная характеристика капиллярной сети легкого

Диффузионная характеристика капиллярной сети легкого (K) может быть вычислена, исходя из концентрации препарата в контуре, например, на 15 мин. перфузии:

откуда $K = 0,030096$ мг/мин.

Содержание цисплатина в легком

Как следует из табл.1, содержание цисплатина в легком к концу перфузии составляло 42,9 мкг/г (мг/кг) при общем количестве препарата, поступившего в легкое, равном 74 мг. Следовательно, общая масса легкого составляла

$$M = \frac{74 \text{ мг}}{42,9 \text{ мг/кг}} = 1,72 \text{ кг}$$

Средний объем легкого в изучаемой выборке, по данным КТ-волуметрии, равнялся 2830мл. Таким образом, к концу перфузии удельный вес легкого равнялся 0,607 г/мл при нормальных значениях 0,38-0,40г/мл, т.е. имел место заметный интерстициальный отек органа.

Обсуждение

Разработанная биофизическая модель правдоподобно описывает фармакокинетику цисплатина в перфузионном растворе, исходя из диффузионного характера перемещения препарата в легкое. Поскольку экспоненциальное уравнение для концентрации препарата (8) содержит ряд неизвестных параметров (объем интерстициального пространства, площадь капиллярной мембраны, её толщина и коэффициент проницаемости), соответствие модели фактическим данным не может быть оценено непосредственно, однако экспоненциальное уравнение регрессии (12) хорошо согласуется с фактическими данными в рабочем диапазоне концентраций ($r=0,0601$). Это свидетельствует об адекватности лежащих в основе модели представлений о диффузионном характере транспорта цисплатина через капиллярную мембрану.

При изолированной химиоперфузии легкого более важным параметром, чем AUC является тканевая концентрация препарата в легком, поскольку мелкие комплексы опухолевых клеток, находящиеся в интерстициальном пространстве, не имеют собственных питающих сосудов. Цитотоксическое воздействие на такие комплексы оказывает только свободный цисплатин, находящийся в интерстициальной жидкости.

Известно, что цисплатин быстро и необратимо связывается с тканевыми белками, покидая интерстициальную жидкость. Предложенная модель не учитывает это обстоятельство, поскольку мы не располагаем соответствующими фактическими данными. Вместе с тем, выход препарата из объема интерстициального про-

странства легкого может существенно влиять на фармакокинетику цисплатина.

Выводы

1. Разработана биофизическая модель ИХПЛ, базирующаяся на диффузионном характере перемещения цисплатина из перфузионного контура в интерстициальное пространство легкого.

2. Фармакокинетика цисплатина в перфузионном контуре соответствует предложенной биофизической модели.

3. Из анализа модели следует, что индивидуализация дозы цисплатина при ИХПЛ должна осуществляться на основе физического объема перфузируемого легкого, который может быть измерен по КТ грудной клетки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Паршин В.Д. Метастатические опухоли легких. — М.: ГЭОТАР-Медиа., 2009. — 160 с.
2. Van Schil, P.E. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases / P.E. Van Schil, J.M. Hendriks, B.P. Van Putte et al. // Eur. j. cardiothoracic. surg. — 2008. — Vol. 33. — P. 487–496.
3. Тимофеева, Е.С. Изолированная химиоперфузия лёгкого в комбинированном лечении метастатического поражения лёгких: Дисс. ... канд. мед. наук / Е.С. Тимофеева. — СПб., 2011. — 178 с.
4. den Hengst W.A., Hendriks J.M., Balduyck B. et al. Phase II multicenter clinical trial of pulmonary metastasectomy and isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable lung metastases // J. Thorac. Oncol. — 2014. — Vol. 9(10). — P. 1547-1553.
5. Hendriks J.M.H., Grootenboers M.J., Schramel F.M. et al. Isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases: a phase I clinical trial // Ann. Thorac. Surg. — 2004. — Vol. 78. — P. 1919-1926.

Поступила в редакцию 10.07.2018 г.

A.E. Mikhlin^{1,2}, E.V. Levchenko^{1,2}, P.S. Kalinin¹, K.Yu. Senchik¹, O.Yu. Mamontov¹, Zhang Wen¹, Wang Ting¹, A.V. Mjasnikov³

Biophysical model of isolated lung chemoperfusion and pharmacokinetics of cisplatin

¹N.N. Petrov National Medical Cancer Research Centre of Oncology,

²I.I. Mechnikov North-West State Medical University, ³Saint-Petersburg State University, St. Petersburg

The individualization of cytostatic agent dose is an actual problem in isolated lung chemoperfusion (ILP). Hitherto it has been carried out according to anthropometric data, in particular, the surface area of the body. A biophysical model of ILP based on diffusion cisplatin transfer in the lung is proposed. The model indicates to get the individual drug dose according to physical lung volume, which can be measured by CT-volumetry. Cisplatin pharmacokinetics and model compliance with actual data are considered on the material of 28 ILP. Estimates of lung interstitial and vascular space volumes and diffusion characteristic of capillary membrane are obtained.

Key words: isolated lung chemoperfusion, biophysical model, cisplatin, CT-volumetry of the lung, diffusion model of perfusion