

Д.А. Гиневский, П.В. Ижевский, Т.Н. Лашенова

СТОХАСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОЦЕССА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В ОПУХОЛЕВЫХ ТКАНЯХ

Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва

Контактное лицо: Д.А. Гиневский, e-mail: dgin@oits.ru

РЕФЕРАТ

Цель: Исследование кинетики пространственно-временного распределения цисплатина как агента, способного повысить эффективность химиолучевой терапии солидных опухолей.

Материал и методы: Материалом послужили данные литературы о результатах экспериментов различных групп авторов изучавших содержание платины в тканях на материалах биопсий. Применен метод имитационного математического моделирования (*in silico*), основанный на биологических закономерностях опухолевого роста, морфофункциональных изменений в структуре опухолевых клеток и тканей. Созданная на основе системы стохастических дифференциальных уравнений модель учитывает последовательность процессов от внутривенного введения цисплатина и его пространственного распределения в различных тканях, до момента выведения его аддуктов из клетки.

Результаты и обсуждение: Показана неоднородность распределения концентрации атомов платины в опухоли. Возможно, это связано с различной степенью васкуляризации тканей, скоростью метаболизма процессов, происходящих во внешнем слое опухоли и в гипоксичном ее ядре. Эти процессы приводят к значительным погрешностям при оценке получаемых в экспериментах данных биопсии и анализе содержания платины в биоптате.

Выводы: Расчетные оценки распределения атомов платины в опухоли согласуются с данными литературы о концентрации цисплатина в биопсийных пробах при карциноме. Результаты расчетов по описываемой модели справедливы с учетом морфологического типа, размера опухоли и схемы введения препарата. Для других условий (типов рака, схем лечения и т.д.) необходимо проведение новых расчетов. Для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии цисплатин следует вводить не менее чем за 72 ч до начала лучевой терапии.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, цисплатин, опухоли, математическое моделирование

Для цитирования: Гиневский Д.А., Ижевский П.В., Лашенова Т.Н. Стохастическая модель процесса распространения препаратов платины в опухолевых тканях // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2024. Т. 69. № 6. С. 77–81. DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-77-81

D.A. Ginevsky, P.V. Izhevskij, T.N. Laschenova

Stochastic Model of the Processe of the Spread of Platinum Drugs in Tumor Tissues

A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russia

Контактное лицо: D.A. Ginevsky, e-mail: dgin@oits.ru

ABSTRACT

Purpose: The study of the kinetics of the spatio-temporal distribution of cisplatin, as an agent capable of increasing the effectiveness of chemo-radiation therapy of solid tumors.

Material and methods: The material was the data of literature on the results of experiments of various groups of authors who studied the content of platinum in tissues on biopsy materials. The method of simulation mathematical modeling (*in silico*) is used, based on the biological patterns of tumor growth, morphofunctional changes in the structure of tumor cells and tissues. Model is based on reaction-diffusion equation system, coefficients of which are random functions of space and time. The model takes into account the sequence of processes from intravenous administration of cisplatin and its spatial distribution in various tissues, until the excretion of its adducts from the cell.

Results: The heterogeneity of the distribution of the concentration of platinum atoms in the tumor is shown. Perhaps this is due to the varying degree of vascularization of tissues, the rate of metabolism of the tumor occurring in the outer layer and in its hypoxic core. These processes lead to significant errors when evaluating the biopsy data obtained in the experiments and the analysis of platinum content in the biopsy.

Conclusions: The calculation assessments of the distribution of platinum atoms in the tumor are consistent with the literature on the concentration of cisplatin in biopsy samples for carcinoma. The results of the calculations on the described model are fair, taking into account the morphological type, the size of the tumor and the plan of the administration of the drug. For other conditions (cancer types, treatment regimens, etc.), new calculations are necessary. To increase the efficiency of combined chemo-radiation therapy, cisplatin should be introduced at least 72 hours before the start of radiation therapy.

Keywords: chemo-radiation therapy, cislatin, tumors, mathematical modeling

For citation: Ginevsky DA, Izhevskij PV, Laschenova TN. Stochastic Model of the Processe of the Spread of Platinum Drugs in Tumor Tissues. Medical Radiology and Radiation Safety. 2024;69(6):77–81. (In Russian). DOI:10.33266/1024-6177-2024-69-6-77-81

В Российской Федерации наблюдается высокая частота впервые в жизни выявленных случаев злокачественных новообразований. В 2022 г. впервые в жизни выявлено 624 835 случаев злокачественных новообразований (в том числе 283 179 и 341 656 у пациентов мужского и женского пола соответственно). Прирост данного показателя по сравнению с 2021 г. составил 7,6 %. Данные мировой статистики фиксируют неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) практически во всех регионах мира. Отмечается ежегодный темп прироста ЗНО около 2 %. По прогнозу Международного агентства по изучению рака (МАИР), к 2040 г. заболеваемость ЗНО увеличится с 19,3 млн заболевших в 2020 г. до 30,2 млн [1]. Значительную часть составляют новообразования, требующие применения комбинированных методов лечения. Основными методами лечения рака являются хирургия, химиотерапия и лучевая терапия. Новые методы, такие как гипертермия, гормональная терапия, фотодинамическая терапия, иммуно- и генотерапия, дают лишь незначительный вклад, поскольку находятся на стадии исследований.

Перспективным подходом к лечению онкозаболеваний является разрабатываемый в ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России метод фотон-захватной терапии. Для клинического применения метода необходимы: установки, обеспечивающие облучение опухолевой мишени фотонным излучением в требуемом диапазоне энергий; модифицирующие эффект облучения препараты и средства их доставки; компьютерные программы для планирования сеанса облучения.

В настоящее время повышение эффективности опухолевого воздействия излучения достижимо не только с помощью различных технологий доставки дозы, улучшением фокусировки пучка и применением бустов [2, 3], но и путем введения модифицирующих лучевое воздействие препаратов [4]. Например, при плоскоклеточном раке головы и шеи химиолучевая терапия является стандартным лечебным подходом [5]. Эффективность химиотерапии в сочетании с лучевой терапией, особенно в случаях нерезектабельных опухолей, можно существенно увеличить, если использовать цисплатину и другие препараты платины в качестве агента модифицирующего эффекты доставленной дозы излучения.

Фармакодинамическое действие цисплатины двухступенчатое. На первом этапе он тормозит синтез ДНК, РНК и белков в цитоплазме. На втором этапе атомы платины способны проникать в ядро клетки, где взаимодействуют с ДНК – образуют устойчивые метаболические продукты – хелаты с пуриновыми и пиримидиновыми основаниями. Сформированные связи внутри ДНК блокируют синтез ДНК, приводя клетку к гибели [6].

Если в дополнение к описанному цитотоксическому действию на опухоль воздействовать ионизирующим излучением, то в местах локализации атома платины возникают не реparable двойные разрывы ДНК. Образование разрывов цепей ДНК связано с селективным поглощением фотонов атомами платины. Вероятность захвата фотонов атомами платины в 20–200 раз превышает вероятность их захвата другими атомами (H, C, N, O, P) цепи ДНК. В результате фотоэффекта атом платины переходит в высокоэнергетическое состояние, что сопровождается эмиссией нескольких Оже-электронов с внешних орбиталей атома платины. Известно, что Оже-электроны способны вызвать локальный, не выходящий за пределы клетки, радиолиз и, в конечном итоге, к разрыву двойной ДНК и, как результат, к гибели опухолевой клетки [7].

Вероятность осуществления описанных процессов радиосенсибилизирующего эффекта цисплатина зависит от концентрации препарата в ткани опухоли на момент облучения. При этом обеспечить усиление повреждающего действия лучевой терапии на опухолевые клетки без существенного воздействия на нормальные можно только зная пространственно-временное распределение платины в тканях.

Для количественной оценки эффекта, находящегося в зависимости от дозы и продолжительности введения (времени инфузии) модифицирующего препарата, а также от времени начала и продолжительности облучения, необходимо знать кинетику его поступления в опухолевые клетки и в клетки окружающих тканей.

Цель работы – исследование кинетики распределения препарата платины – цисплатина как агента, способного повысить эффективность химиолучевой терапии солидных опухолей.

Материал и методы

Материалом послужили данные литературы о результатах экспериментов различных групп авторов изучавших распределение препаратов платины в клетках опухолей и в окружающих опухоль тканях. В общем виде стадии процесса, происходящего с цисплатином после его поступления в кровь при внутривенном введении, следующие:

1. Взаимодействие препарата с транспортирующими белками крови (альбумин).
2. Проникновение препарата в межклеточное пространство.
3. Распространение препарата по межклеточному пространству.
4. Взаимодействие на молекулярном уровне со средой межклеточного пространства.
5. Эндцитоз (см. рис. 1).
6. Взаимодействие с мембраной клеток и проникновение агента в цитоплазму.
7. Взаимодействие с молекулами в цитоплазме.
8. Взаимодействие с ДНК.
9. Репарация поврежденной агентом ДНК.
10. Вывод нереакционно-способной платины через мембрану из цитоплазмы.
11. Экзоцитоз (см. рис. 1).
12. Выведение агента из межклеточного пространства в лимфу и кровь.

Названные процессы схематично показаны на рис. 1 и 2. Применен метод имитационного математического моделирования (*in silico*). При имитационном математическом моделировании первичным является гипотеза, основанная на биологических закономерностях опухолевого роста, морфофункциональных изменений в структуре опухолевых клеток и тканей. Созданная модель учитывает вышеописанную последовательность процессов – начиная с внутривенного введения цисплатина, пространственного распределения в различных тканях (как внутри опухоли, так и в нормальных, ее окружающих), до момента выведения его аддуктов из клетки.

Модель создана на основе системы стохастических дифференциальных уравнений (СДУ), где коэффициенты модели являются случайными функциями пространства и времени. Мгновенные значения случайных функций, задаются через плотность вероятности, которая определяется на основе анализа процессов, протекающих как в тканях, так и внутри клеток. Подробное описание разработанного математического аппарата представлено в [8].

Модель позволяет оценить изменяемое во времени пространственное распределение препарата как в раз-

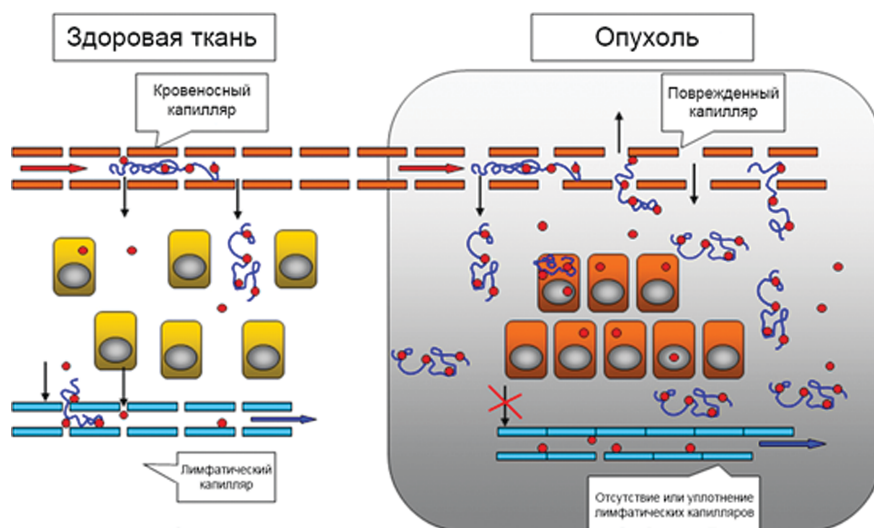


Рис. 1. Стадии процесса № 1–4, 12. Взаимодействие препарата с транспортирующими его далее белками крови (красные точки – «агент» и синие линии – белок) в кровеносных сосудах и в межклеточном пространстве здоровых (слева) и опухолевых тканей (справа)
Fig. 1. Processes No. 1–4, 12. Interaction of the drug with blood proteins transporting it further (red dots – «agent» and blue lines – protein) in blood vessels and in the intercellular space of healthy (left) and tumor tissues (right)

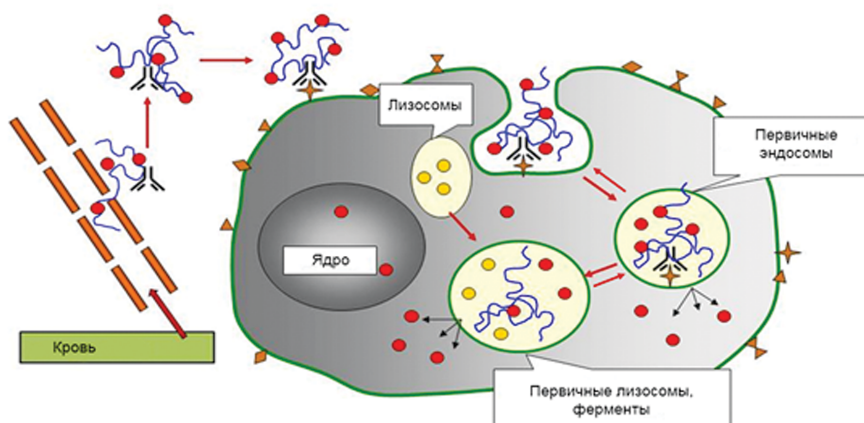


Рис. 2. Стадии процесса № 5–11. Взаимодействие с мембраной клеток, пиноцитоз и проникновение агента (красные точки) через клеточную мембрану в цитоплазму
Fig. 2. Processes No. 5–11. Interaction with the cell membrane, pinocytosis and penetration of the agent (red dots) through the cell membrane into the cytoplasm

личных слоях опухоли, так и в примыкающих к опухоли здоровых тканях. Динамика накопления и выведения платины рассчитывалась начиная с объема опухоли в 1 куб. см, но может быть масштабирована на большие изучаемые объемы, при этом может задаваться конкретная форма и расположение опухоли.

Результаты и обсуждение

Результаты моделирования показали неоднородность распределения концентрации препарата в опухоли. Возможно, это связано с различной скоростью процессов метаболизма, происходящих во внешнем слое опухоли и в гипоксичном ее ядре. Известно, что в свою очередь эти процессы зависят от степени васкуляризации тканей. Совокупность этих процессов приводит к значительным погрешностям при оценке получаемых в экспериментах данных биопсии и анализе содержания платины в биоптате [9, 10].

Впервые получены результаты расчетов концентрации платины в различных структурах опухоли (рис. 3). Поскольку модель позволяет получить оценку концентрации препарата в различных тканях, на рис. 3 представлены графики распределения плати-

ны в окружающих опухоль нормальных тканях (НТ), в пограничном слое опухоли (ПС) и во внутреннем гипоксическом слое опухоли (ВО). Также выделен временной интервал, указывающий на оптимальное время для лучевой терапии после введения цисплатина. Представляется очевидным, что этот временной интервал должен совпадать с периодом достижения максимальной концентрации платины в клетках. Как следует из графиков 1–3 на рис. 3, наибольшая концентрация платины (в мкг/г, ось ординат) в клетках опухоли достигается спустя 3–5 сут после начала внутривенного введения препарата. Оптимальное время облучения после введения цисплатина совпадает со временем достижения максимума концентрации платины в опухолевых клетках, составляя для цисплатина 3–5 сут. после начала введения препарата.

Как видно из графиков на рис. 3 (1–2), основная концентрация платины имеет место в эндосомах цитоплазмы клеток. Доля платины, попадающая непосредственно в ядро, очень мала, до ДНК доходят вообще считанные атомы (рис. 3 (3)). Для эффектов химиотерапии этого достаточно, поскольку ранее было определено, что для блокады процессов синтеза доста-

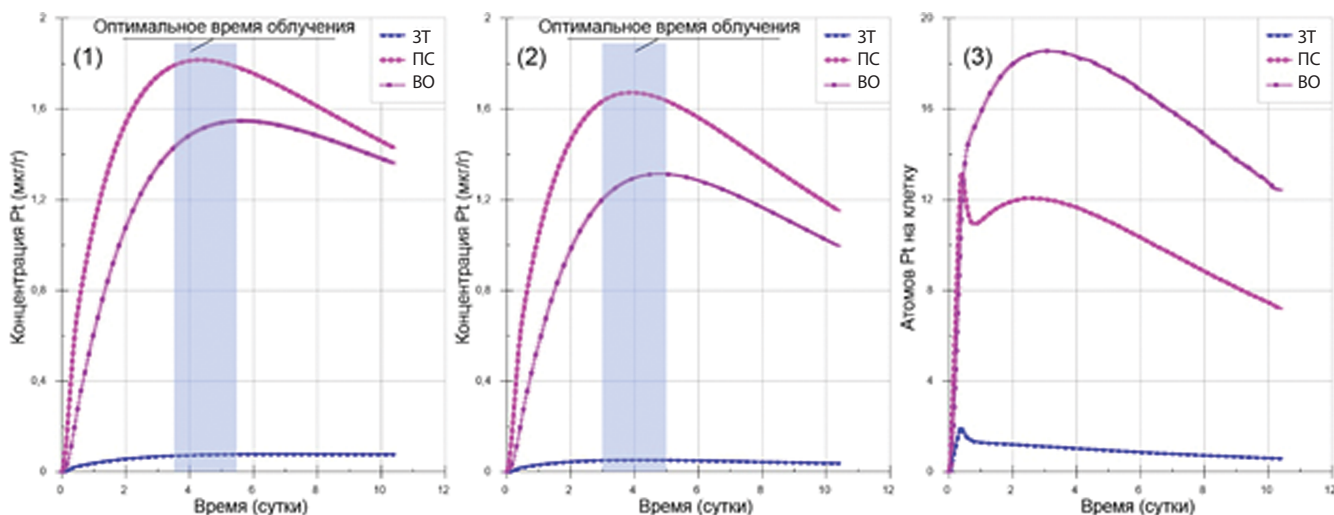


Рис. 3. (1) Средняя концентрация платины в клетках. (2) Средняя концентрация платины в эндосомах.

(3) Количество атомов платины связанных с ДНК в пересчете на одну клетку

Fig. 3. (1) The average concentration of platinum in cells. (2) The average concentration of platinum in endosomes.

(3) The number of platinum atoms bound to DNA per cell

точно порядка 9 атомов платины, связанного с ДНК [11, 12].

Основное химиотерапевтическое действие – блокада процессов синтеза нуклеиновых кислот – происходит в первые трое суток с начала введения препарата. Далее процессы репарации начинают преобладать над действием цисплатина. В то же время, расчеты показывают, что максимум концентрации платины в эндосомах клеток достигается на 4-е сутки после начала введения препарата. В случае воздействия излучения в этот момент времени с высокой вероятностью произойдет разрыв мембраны эндосом, что приведет значительному увеличению концентрации платины в цитоплазме. Освобожденные из эндосом атомы платины в значительном количестве будут связываться с нуклеиновыми кислотами. Фактически это приведет к тому, что помимо прямого воздействия излучения на клетки будет запущен вторичный процесс биологического отклика на химиотерапию, нового взаимодействия платины с РНК и ДНК.

Предлагаемый на основании проведенных расчетов подход к проведению химиолучевой терапии может дать

более значимые результаты, обеспечить избирательное воздействие на опухоль при облучении в дозах, достаточных для девитализации при максимальном щажении окружающих нормальных тканей.

Расчетные оценки распределения платины в опухоли согласуются с данными литературы [13] о концентрации цисплатина в биопсийных пробах при карциноме головы и шеи. Результаты расчетов по описываемой модели справедливы с учетом морфологического типа, размера опухоли и схемы введения препарата. Для других условий (типов рака, схем лечения и т.д.) необходимо проведение новых расчетов.

Заключение

Для повышения эффективности комбинированной химиолучевой терапии препараты платины следует вводить не менее чем за 72 ч до начала лучевой терапии. Результаты расчетов требуют проверки в ходе комплексной научно-клинического исследования, направленного на повышение доказательной базы и эффективности протоколов неoadьювантной терапии солидных опухолей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна и др. М.: МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
2. Bucci M.K., Bevan A., Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond // CA Cancer Clin. 2005. Vol.55. No.2. P.117–134.
3. Сухих Е.С., Сухих Л.Г., Аникеева О.Ю., Ижевский П.В., Шейно И.Н. Дозиметрическая оценка различных методик сочетанной лучевой терапии больных раком шейки матки // Мед. радиология и радиационная безопасность. 2019. Т.64. №1. С.45–52. doi: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
4. Дарьялова С.Л. и др. Использование противоопухолевых препаратов в качестве модификаторов реакции злокачественных опухолей на лучевую терапию // Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей. М., 1998. 76 с.
5. Болотина Л.В., Владимирова Л.Ю., Деньгина Н.В., Новик А.В., Романов И.С. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи // Злокачественные опухоли. 2016. №452. С. 55-63. doi: 10.18027/2224-5057-2016-452-55-63
6. <https://www.rlsnet.ru/drugs/cisplatin-ronc-58005> (дата обращения к сайту 25.05.2024).
7. Гроховский С.Л., Зубарев В.Е. Специфическое расщепление 2-спиральной ДНК, индуцированное ионизацией атома платины рентгеновским облучением // Доклады Академии наук СССР. 1990. Т.313. № 6. С.1500-1504.
8. Гиневский А.Ф., Гиневский Д.А., Ижевский П.В. Моделирование пространственно-временного распределения лекарственного агента в биологической ткани. Математическое моделирование. 2021. Т.33. №11. С. 3–17. doi: <https://doi.org/10.20948/mm-2021-11-01>
9. Biston M.-C., Joubert A., Adam JF, Elleaume H., Bohic H., Charvet A.-M., Estève F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher Rats Bearing Radioresistant F98 Glioma Treated with cis-Platinum and Irradiated with Monochromatic Synchrotron X-Rays // Cancer Research. 2004. April 1. No.64. P.2317-2323.
10. Zamboni WC, Gervais AC, Egorin MJ, Schellens JH, Hamburger DR, Delauter BJ, Grim A, Zuhowski EG, Joseph

- E, Pluim D, Potter DM, Eiseman JL. Inter- and Intratumoral Disposition of Platinum in Solid Tumors after Administration of Cisplatin // Clin Cancer Res. 2002. Sep. Vol.8. No.9. P.2992-9. PMID: 12231546.
11. Цюши Ч. Конформационные изменения молекулы ДНК при взаимодействии с координационными соединениями платины и серебра: Дис. ... канд. физ.-мат. наук: 02.00.06. СПб., 2015. 120 с.
 12. Akaboshi M., Kawai K., Maki H., Akuta K., Ujeno Y., Miyahara T. The Number of Platinum Atoms Binding to DNA, RNA and Protein Molecules of HeLa Cells Treated with Cisplatin at Its Mean Lethal Concentration // Jpn. J. Cancer Res. 1992. May. No.83. P. 522-526.
 13. Holding J.D., Lindup W.E., Bowdler D.A., Siodlak M.Z., Stell P.M. Disposition and Tumour Concentrations of Platinum in Hypoalbuminaemic Patients after Treatment with Cisplatin for Cancer of the Head and Neck // Br.J.Clin. Pharmac. 1991. Vol.32. P.173-179.
- ### REFERENCES
1. *Zlokachestvennyye Novoobrazovaniya v Rossii v 2022 Godu (Zabolevayemost' i Smertnost')*=Malignant Neoplasms in Russia in 2022 (Incidence and Mortality). Ed. A.D.Kaprin. Moscow, National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation Publ., 2023. 275 p. (In Russ.).
 2. Bucci MK, Bevan A, Roach M. Advances in Radiation Therapy: Conventional to 3D, to IMRT, to 4D and Beyond. CA Cancer Clin. 2005;55;2:117-34.
 3. Sukhikh E.S., Sukhikh L.G., Anikeyeva O.YU., Izhevskiy P.V., Sheyno I.N. Dosimetric Evaluation for Various Methods of Combined Radiotherapy of Cervical Cancer. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost'*= Medical Radiology and Radiation Safety. 2019;64;1:45-52 (In Russ.). doi: 10.12737/article_5c55fb4a074ee1.27347494
 4. Dar'yalova S.L., et al. The Use of Antitumor Drugs as Modifiers of the Reaction of Malignant Tumors to Radiation Therapy. *Sovremennyye Tendentsii Razvitiya Lekarstvennoy Terapii Opukholey* = Modern Trends in the Development of Drug Therapy for Tumors. Moscow Publ., 1998. 76 p. (In Russ.).
 5. Bolotina L.V., Vladimirova L.YU., Den'gina N.V., Novik A.V., Romanov I.S. Practical Recommendations for the Treatment of Malignant Tumors of the Head and Neck. Malignant Tumors. 2016;452;55-63. (In Russ.). doi: 10.18027/2224-5057-2016-452-55-63
 6. URL <https://www.rlsnet.ru/drugs/cisplatin-ronc-58005> (accessed date: 25.05.2024).
 7. Grokhovskiy S. L., Zubarev V. Ye. Specific Cleavage of 2-Helix Dna Induced by Ionization of Platinum Atom by X-Ray Irradiation. Reports of the Academy of Sciences of the USSR Publ., 1990;313;6:1500-4 (In Russ.).
 8. Ginevskiy A.F., Ginevskiy D.A., Izhevskiy P.V. Numerical Modeling of Space-time Distribution of a Drug Agent in Biological Tissue. Mathematical Modeling. 2021;33;11:3-17. <https://doi.org/10.20948/mm-2021-11-01>
 9. Biston M.C., Joubert A., Adam J.F., Elleaume H., Bohic H., Charvet A.M., Estève F., Foray N., Balosso J. Cure of Fisher Rats Bearing Radioresistant F98 Glioma Treated with cis-Platinum and Irradiated with Monochromatic Synchrotron X-Rays. Cancer Research. 2004;Apr 1;64:2317-23.
 10. Zamboni W.C., Gervais A.C., Egorin M.J., Schellens J.H., Hamburger D.R., Delauter B.J., Grim A., Zuhowski E.G., Joseph E., Pluim D., Potter D.M., Eiseman J.L. Inter- and Intratumoral Disposition of Platinum in Solid Tumors after Administration of Cisplatin. Clin Cancer Res. 2002;Sep;8;9:2992-9. PMID: 12231546.
 11. Tsyushi Ch. *Konformatsionnyye Izmeneniya Molekuly Dnk pri Vzaimodeystvii s Koordinatsionnymi Soyedineniyami Platiny i Serebra* = Conformational Changes in the DNA Molecule During Interaction with Coordination Compounds of Platinum and Silver. .Candidate's Thesis (Physical and Mathematical Sciences). St. Petersburg Publ., 2015. 120 p. (In Russ.).
 12. Akaboshi M., Kawai K., Maki H., Akuta K., Ujeno Y., Miyahara T. The Number of Platinum Atoms Binding to DNA, RNA and Protein Molecules of HeLa Cells Treated with Cisplatin at Its Mean Lethal Concentration. Jpn. J. Cancer Res. 1992;May;83:522-6.
 13. Holding JD, Lindup WE, Bowdler DA, Siodlak MZ, Stell PM. Disposition and Tumour Concentrations of Platinum in Hypoalbuminaemic Patients after Treatment with Cisplatin for Cancer of the Head and Neck. Br. J. Clin. Pharmac. 1991;32:173-9.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.07.2024. Принята к публикации: 25.09.2024.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study had no sponsorship.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Article received: 20.07.2024. Accepted for publication: 25.09.2024.