

Методи дослідження

УДК 618.19-006.6-085.28:616.15-07]:61:375.826

Л.І.Бізер¹, Р.В.Сенютович¹, О.Г.Ушенко², В.П.Унгурян¹

ДОСЛІДЖЕННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОЇ СТРУКТУРИ КООРДИНАТНИХ РОЗПОДІЛІВ ІНТЕНСИВНОСТІ ЛАЗЕРНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЗРАЗКІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ НЕОАД'ЮВАНТНІЙ ХІМІОТЕРАПІЇ

Кафедра онкології та радіаційної медицини (зав. – проф. Р.В.Сенютович)
Буковинського державного медичного університету¹, м. Чернівці
Кафедра оптики та спектроскопії (зав. – проф. О.Г.Ушенко)
Чернівецького національного університету ім. Ю.Федьковича², м. Чернівці

Резюме. Встановлено, що координатна структура розподілу інтенсивності лазерних зображень зразків крові має самоподібний, фрактальний характер.

Ключові слова: рак, молочна залоза, лазерні зображення.

Вступ. В Україні місцево-поширений рак займає близько 40-50 % усіх випадків раку молочної залози. Такі хворі отримують після верифікації діагнозу неoad'ювантну хіміотерапію (НАХТ), оперативне лікування та післяопераційну або ад'ювантну хіміотерапію.

Незважаючи на те, що ефективність НАХТ чітко виявляється після першого курсу, сьогодні основні дослідження онкологів спрямовані на виявлення факторів прогнозу ефективності НАХТ до початку її проведення [4, 5, 7, 10].

Прогностичне значення НАХТ для загального виживання та тривалості безрецидивного періоду пов'язане із ступенем регресії пухлини і „очищенням” від метастазів пахових лімфатичних вузлів [6, 8, 9, 11, 12].

Питання прогнозування ефективності неoad'ювантної (доопераційної) хіміотерапії раку молочної залози залишається відкритим. Надійні та достовірні методи прогнозування на сьогодні відсутні.

Мета дослідження. Вивчити можливості методики щодо встановлення об'єктивних критеріїв регресії у хворих на рак молочної залози.

Матеріал і методи. Дана стаття містить матеріали експериментальних досліджень структури розподілів інтенсивності лазерних зображень зразків крові (нативні мазки) 57 жінок, хворих на рак молочної залози, які отримували НАХТ:

1. До початку лікування – група А; 2. Хворі, в яких отримано стабілізацію – група Б; 3. Хворі, в яких отримано часткову регресію пухлини – група В.

У дослідження включено 57 хворих на рак молочної залози, з них у 17 жінок рак молочної залози (РМЗ) IV стадії, у 26 жінок – III стадії, у 14 пацієнток – II стадії.

Розподіл по групах наступний: група А – 22 жінки, група Б – 19 осіб, група В – 16 осіб.

Методика обробки експериментальних даних.

Використовувалося автокореляційне порівняння координатної структури фотометричних розподілів $z(x, y)$ лазерних зображень зразків крові з використанням відомої функції $G(\Delta x, \Delta y)$ [1]

$$G(\Delta x, \Delta y) = \lim_{\substack{x \rightarrow 0 \\ y \rightarrow 0}} \frac{1}{X_0 Y_0} \int_0^x \int_0^y [z(x, y)] [z(x - \Delta x, y - \Delta y)] dx dy \quad (1)$$

Тут $(\Delta x, \Delta y)$ “кроки”, з якими змінюються координати (x, y) розподілу сукупності параметрів $z(x, y)$ лазерного зображення, досліджуваного зразку крові.

Для частотного аналізу сукупності розподілів $z(x, y)$ розраховувалися автокореляційні функції $G(\Delta x, \Delta y)$ і знаходилися відповідні спектри потужності [2]. Далі обчислювалися log-log залежності спектрів потужності $\log PSD(z) - \log(d^l)$, де d^l просторові частоти, що визначаються геометричними розмірами (d) структурних елементів лазерних зображень зразків крові. Наступним кроком була апроксимація $\log PSD(z) - \log(d^l)$ методом найменших квадратів у криві $Q(z)$.

Проводилася класифікація координатних розподілів параметрів Z , які характеризують лазерні зображення зразків крові [1]. Координатні розподіли $z(x, y)$ фрактальні (самоподібні) за умови лінійності кривих $Q(z)$. Множини $z(x, y)$ стохастичні за умови наявності декількох постійних кутів нахилу кривих $Q(z)$. Розподіли $z(x, y)$ випадкові або статистичні за умов відсутності стабільних кутів нахилу кривих $Q(z)$.

Класифікація log-log залежності спектрів потужності $\log PSD(z) - \log(d^l)$ проводилася шляхом оцінювання дисперсії D розподілу екстремумів $q = \log PSD(z)$ [3]

$$D = \sqrt{\frac{1}{N} (q^2_1 + q^2_2 + \dots + q^2_N)} \quad (2)$$

Експериментальна схема досліджень.

На рис. 1 показано традиційну оптичну схему досліджень лазерних зображень біологічних об'єктів [1-4].

Опромінювання проводилося колімованим пучком ($\varnothing=10^4$ мкм) He-Ne лазера ($\lambda=0,6328$ мкм) 1. За допомогою поляризаційного освітлювача (чвертьхвильова пластинка 3, 5 і поляризатор 4) формувалися різні стани поляризації освітлюючого пучка. Поляризаційні зображення біологічних тканин формувались у площині світлочутливої площадки (800×600) CCD камери 10 за допомогою мікрооб'єктива 7, роздільна здатність якої була достатньою для проведення вимірів у діапазоні розмірів структурних елементів тканин людини 2 мкм-2000 мкм.

Результати дослідження та їх обговорення.

На серії рис. 2 і рис. 3 приведені сумарні автокореляційні функції $G(x, y)$ координатних розподілів $I(x, y)$ інтенсивності лазерного випромінювання червоного ($\lambda_1 = 0,632 \mu\text{m}$) і синього ($\lambda_2 = 0,414 \mu\text{m}$) спектрального діапазонів, розсіяного трьома (А, Б, В) статистично достовірними групами зразків крові онкологічних хворих.

Аналіз структури серії автокореляційних функцій $G(x, y)$ для $\lambda_1 = 0,632 \mu\text{m}$ показує:

- незалежно від типу зразків крові онкологічних хворих різних груп всі вони являють собою досить швидко спадаючі (від 1,0 до 0,0) залежності;
- швидкість спадання значень автокореляційних функцій координатних розподілів інтенсивності в лазерних зображеннях зразків крові онкологічних хворих різних груп різна;
- найменша (найбільша півширина P ($G=0,5$)) швидкість для зображень зразків

крові хворих, в яких отримана часткова регресія (група В, фрагмент "в");

- найбільша (найменша півширина P ($G=0,5$)) швидкість для зображень зразків крові до НАХТ хворих на рак молочної залози (група А, фрагмент "а").

Для синього спектрального діапазону лазерного випромінювання мають місце аналогічні (але більш виразні) відмінності між автокореляційними функціями $G(x, y)$ координатних розподілів інтенсивності $I(x, y)$ лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих А ("а"), Б ("б") і В ("в") груп.

Кількісно кореляційну структуру відповідних зображень ілюструють результати дослідження усереднених значень півширини P , визначені в межах трьох (А, Б, В) статистично достовірних груп зразків крові, наведені в таблиці 1.

Експериментально визначені тенденції зміни півширини автокореляційних функцій лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих А, Б і В груп, зареєстрованих для різних довжин хвиль, можна пов'язати зі збільшенням розмірів структурних елементів крові у відповідних координатних розподілах [1].

З оптичної точки зору така трансформація структури зображень зразків крові виявиться у збільшенні координатних інтервалів (x, y) максимальної кореляції лазерного випромінювання, а відповідно в збільшенні параметра P (група А). Причому, чим більша довжина хвилі λ , тим більше значення півширини P автокореляційної функції відповідного зображення зразка крові.

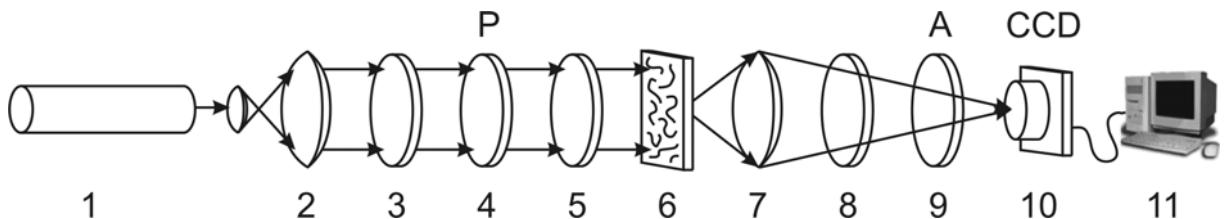


Рис. 1. Оптична схема поляриметра, де 1 – He-Ne лазер; 2 – колімоватор; 3, 5, 8 – чвертьхвильові пластівки; 4, 9 – поляризатор та аналізатор відповідно; 6 – об'єкт дослідження – зразки крові; 7 – мікрооб'єктив; 10 – CCD камера; 11 – персональний комп'ютер

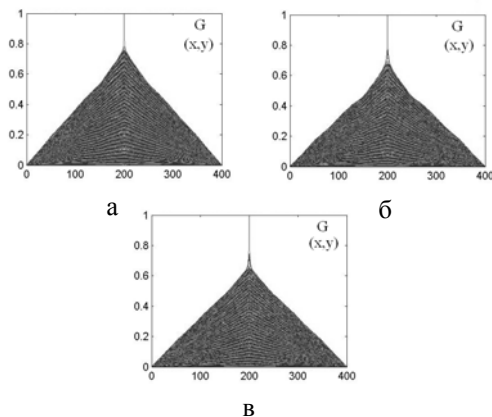


Рис. 2. Автокореляційні функції координатних розподілів інтенсивності $I(x, y)$ лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих А ("в"), Б ("б") і В ("а") груп для $\lambda_1 = 0,632 \mu\text{m}$

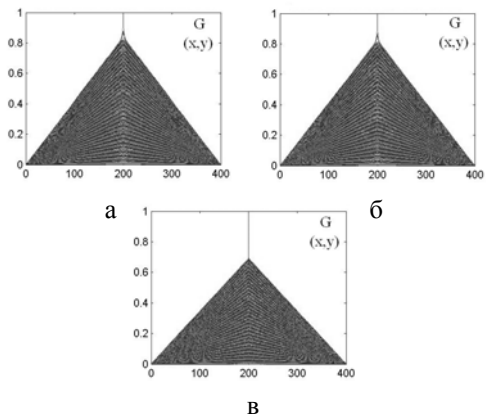


Рис. 3. Автокореляційні функції координатних розподілів інтенсивності $I(x, y)$ лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих А ("а"), Б ("б") і В ("в") груп для $\lambda_2 = 0,414 \mu\text{m}$

Таблиця 1

Кореляційна структура координатних розподілів інтенсивності у лазерних зображеннях зразків крові хворих на рак молочної залози, що отримували неoad'ювантну хіміотерапію в А, Б і В групах (n=57)

Зразок	А (22 зразки)		Б (19 зразків)		В (16 зразків)	
Півширина	λ_1	λ_2	λ_1	λ_2	λ_1	λ_2
P	$0,33 \pm 0,036$	$0,45 \pm 0,051$	$0,24 \pm 0,028$	$0,39 \pm 0,043$	$0,16 \pm 0,023$	$0,24 \pm 0,027$

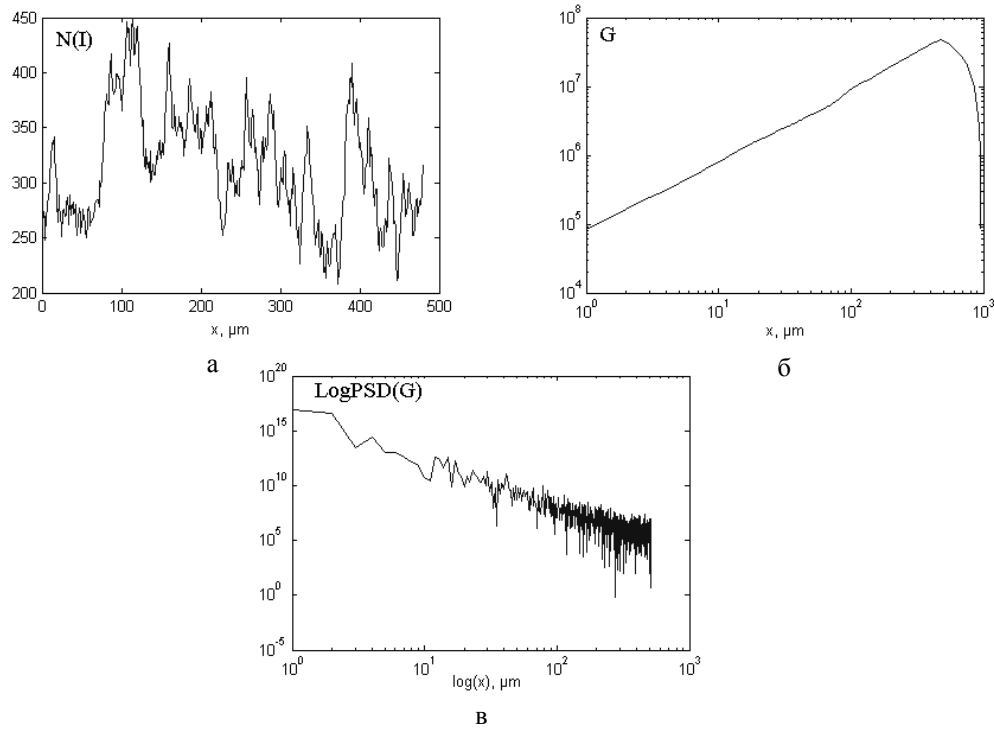


Рис. 4. Ступінь самоподібності координатного розподілу інтенсивності в лазерному зображенні зразків крові онкологічних хворих групи В

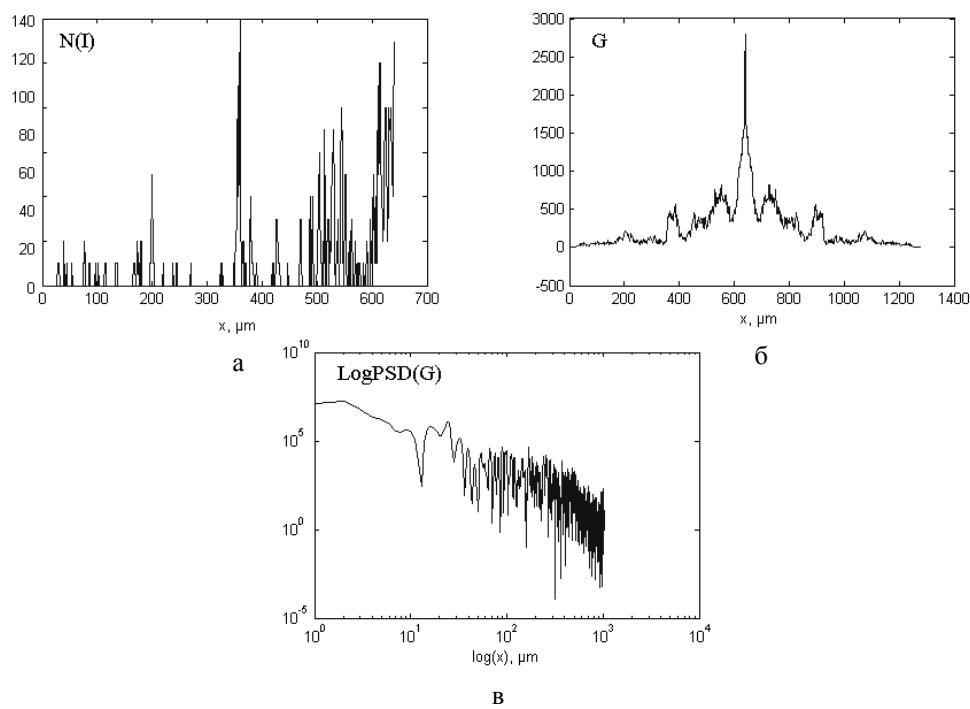


Рис. 5. Ступінь самоподібності координатного розподілу інтенсивності $I(x, y)$ у лазерному зображенні зразків крові онкологічних хворих групи Б

Для групи зразків крові хворих, у яких отримано стабілізацію пухлини при НАХТ (група Б), має місце зменшення розмірів формених елементів і зменшення (на 20-30 %) відповідних їм значень P .

Найменшу півширину P мають автокореляційні функції лазерних зображень зразків крові хворих з частковою регресією після НАХТ (група В). Даний факт також підтверджує оптимізацію до норми розмірів структурних елементів зразків крові даного контингенту онкологічних хворих.

Дослідження ступеня самоподібності координатних розподілів інтенсивності лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих А, Б і В груп

На серії рис. 4-6 наведені результати дослідження: розподілів $N(I)$ кількості точок у лазерних зображеннях зразків крові з різними рівнями інтенсивності (фрагменти "а"); автокореляційних функцій G розподілів $N(I)$ (фрагменти "б"); $\text{Log} - \text{log}$ залежностей $\text{LogPSD}(G)$ (фрагменти "в").

Аналіз статистичної і кореляційної структури координатного розподілу інтенсивності зображення зразків крові онкологічних хворих групи В виявив наступне:

- розподіл $N(I)$ кількості точок у лазерних зображеннях зразків крові являє собою статистичну складну криву;
- автокореляційна функція G розподілу $N(I)$ має асиметричну форму;
- $\text{Log} - \text{log}$ залежність спектра потужності $\text{LogPSD}(G)$ розподілу $N(I)$ має закономірність – одне стабільне значення кута нахилу апроксимуючої кривої.

Можна констатувати, що координатні розподіли інтенсивності лазерних зображень зразків

крові групи хворих, в яких відмічено часткову регресію при НАХТ, мають самоподібну або фрактальну структуру.

Результати аналогічних досліджень статистичної і кореляційної структури розподілів інтенсивності зображень зразків крові хворих групи Б наведені на рис. 5.

З одержаних експериментальних даних про координатні розподіли фотометричних параметрів лазерних зображень групи хворих, в яких при НАХТ отримано стабілізацію процесу, випливає, що вони являють собою стохастичні розподіли. Це ілюструє трансформація структури $\text{Log} - \text{log}$ залежностей спектрів потужності координатних розподілів інтенсивності. Видно (рис. 5, фрагмент "в"), що залежності $\text{Log-logPSD}(G)$ трансформуються з фрактальних (рис. 4, фрагмент "в") у стохастичні, для яких має місце декілька значень кута нахилу апроксимуючої кривої.

Таким чином, ступінь самоподібності координатної структури розподілів інтенсивності лазерних зображень зразків крові онкологічних хворих різних груп може слугувати як критерій диференціації їх стану.

Відомо, що оптичні параметри поля випромінювання, розсіяного зміненими біологічними тканинами онкологічного хворого прагнуть до фрактального розподілу. У нашому випадку такі дані корелюють з наведеною інформацією.

Дійсно, група зразків крові онкологічних хворих (А) характеризується фрактальними розподілами інтенсивності.

Друга група (Б) зразків крові хворих відрізняється типом самоподібності розподілів інтенсивності $I(x, y)$ – стохастичністю. Даний факт

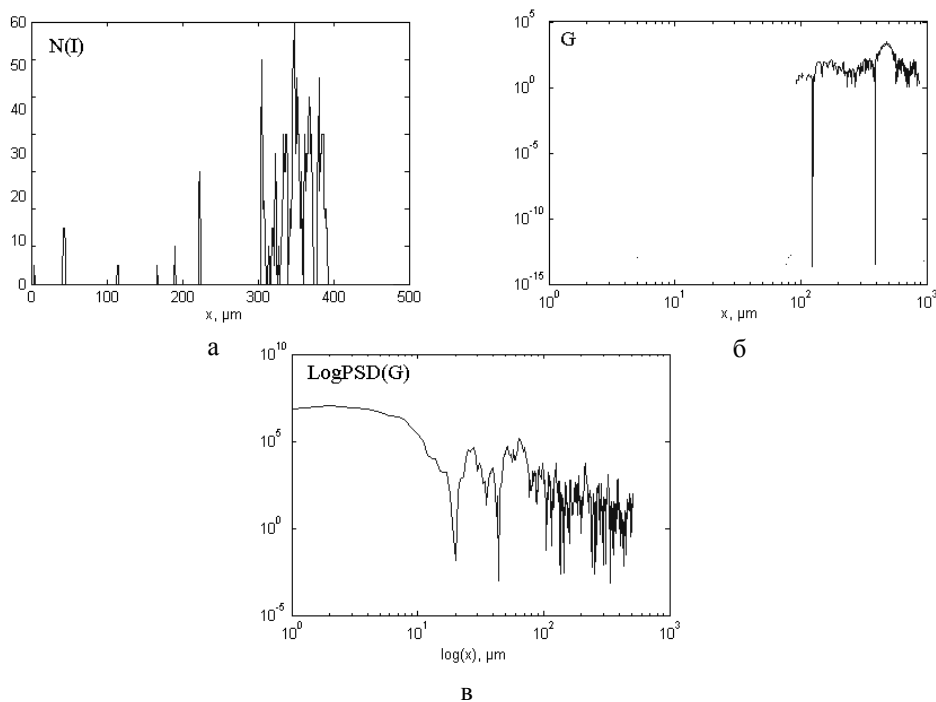


Рис. 6. Ступінь самоподібності координатного розподілу інтенсивності $I(x, y)$ у лазерному зображенні зразків крові онкологічних хворих групи А

свідчить, що оптичні властивості крові, пов'язані з її морфологічною структурою та біохімічним складом певною мірою нормалізуються.

Найбільш виразно даний процес виявляється шляхом дослідження ступеня самоподібності розподілів інтенсивності в зображеннях зразків крові онкологічних хворих групи В (рис. 6).

Порівняльний аналіз структури апроксимуючих кривих $\text{Log} - \log$ залежностей спектрів потужності координатних розподілів інтенсивності $I(x, y)$ зображень зразків крові хворих (група В) виявив, що всі розподіли мають статистичну структуру – відсутнє стабільне значення кута нахилу.

Таким чином, координатна структура розподілу інтенсивності лазерних зображень зразків крові хворих на рак молочної залози, що отримували НАХТ, має самоподібний, фрактальний характер. Ступінь регресії при НАХТ у таких хворих виявляється в статистизації розподілів інтенсивності на всіх досліджених рівнях, що може бути використано як прогностичний параметр ефективності лікування у хворих на рак молочної залози.

Література

1. Ушенко О.Г. Дослідження динаміки патологічних змін дисперсії та контрасту когерентних зображень кісткової тканини / О.Г.Ушенко, О.В.Пішак, В.П.Пішак // Укр. мед. альманах. – 2000. – Т. 3, № 4. – С. 170-173.
2. Ушенко О.Г. Дослідження мікроструктури кісткової тканини у поляризованому лазерному світлі / О.Г.Ушенко, В.П.Пішак, О.В.Пішак // Мед. перспективи. – 2000. – Т. 5, № 4. – С. 3-7.
3. Ушенко О.Г. Поляризаційно-фазова візуалізація і обробка когерентних зображень архітектонічної структури кісткової тканини / О.Г.Ушенко, О.В.Пішак, В.П.Пішак // Одес. мед. ж. – 2000. – № 3. – С. 6-7.
4. Abrial C. Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy / C.Abrial, F.Bouchet-Mishellany, I.Raoufils // Surgeon. – 2006. – Vol. 4, № 4. – P. 211-219.
5. Chintamani S. Role of p-glycoprotein expression in predicting response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer – a prospective clinical study / S.Chintamani, J.P.Singh, M.K.Mittal // World J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 61-63.
6. Kaufmann M. Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long? / M.Kaufmann, A.Rody // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 1, № 126. – P. 146-154.
7. Kuerer H.M. Integration of neoadjuvant chemotherapy and surgery in the treatment of patients with breast carcinoma / H.M.Kuerer, S.E.Singletary // Breast Dis. – 1998. – Vol. 12. – P. 69-81.
8. Kurosimi M. The outpatient management of low-risk febrile patients with neutropenia: risk assessment over the telephone / M.Kurosimi // J. Clin. Oncol. – 2006. – Vol. 29. – P. 156-159.
9. Meisamy S. Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced breast cancer: predicting response with in vivo $(1)H$ MR spectroscopy – a pilot study at 4 T / S.Meisamy, P.J.Bolan, E.H.Baker // Radiology. – 2004. – Vol. 233, № 2. – P. 424-231.
10. Pierga J.Y. The impact of expression profiling on prognostic and predictive testing in breast cancer / J.Y.Pierga, J.S.Reis-Filho, C.Westbury // J. Clin. Pathol. – 2006. – Vol. 59, № 3. – P. 225-231.
11. Rody A. Extended breast cancer treatment with an aromatase inhibitor (Letrozole) after tamoxifen: why, who and how long? / A.Rody, M.Kaufmann // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2006. – Vol. 1, № 126. – P. 146-154.
12. Rousseau D.Jr. HER-2/neu expression as a predictor of response to neoadjuvant docetaxel in patients with operable breast carcinoma / D.Jr.Rousseau, Mc N.Nutt, G.B.Chisholm // Cancer. – 2006. – Vol. 1, № 11. – P. 2252-2260.
13. Ushenko A.G. Laser Polarimetry of Biological Tissue. Principles and Applications / A.G.Ushenko, V.P.Pishak // Coherent-Domain Optical Methods. Biomedical Diagnostics, Environmental and Material Science. – 2004. – P. 67-69.

ИССЛЕДОВАНИЯ КОРРЕЛЯЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ КООРДИНАТНЫХ РАСПРЕДЕЛЕНИЙ ИНТЕНСИВНОСТИ ЛАЗЕРНЫХ ИЗОБРАЖЕНИЙ КРОВИ ПРИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Бизер, Р.В.Сениотвич, О.Г.Ушенко, В.П.Унгурян

Резюме. Установлено, что координатная структура распределений интенсивности лазерных изображений образцов крови больных раком молочной железы имеет самоподобный, фрактальный характер.

Ключевые слова: рак, молочная железа, лазерные изображения.

**INVESTIGATIONS OF THE CORRELATIVE STRUCTURE OF COORDINATE
DISTRIBUTIONS OF INTENSITY OF LASER IMAGES OF BLOOD SAMPLES OF
PATIENTS WITH BREAST CANCER IN CASE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY**

L.I.Bizer, R.V.Senjutovich, A.G.Ushenko, V.P.Ungurian

Abstract. It has been established that the coordinate structure of the distributions of intensity of laser images of blood samples of patients with breast cancer has a self-similar, fractal nature.

Key words: cancer, mammary gland, laser images.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. М.В.Шаплавський

Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, № 1 (53). – P. 162-167

Надійшла до редакції 6.04.2009 року

© Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, О.Г.Ушенко, В.П.Унгурян, 2010

Науково-практична конференція

**“Прикладні аспекти морфології”,
присвячена пам'яті професора Б.В.Шутки**

**20-21 травня 2010 року
м. Івано-Франківськ**

Адреса оргкомітету:

Івано-Франківський національний медичний університет,
кафедра анатомії людини
вул. Галицька, 2
м. Івано-Франківськ, 76000
тел. (0342) 24-51-24
факс: (0342) 22-42-95