

Теоретична медицина

УДК 618/19-07

Л.І.Бізер, Р.В.Сенютович, В.П.Унгурян

ОПТИЧНІ МЕТОДИ В ДІАГНОСТИЦІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. Оптичні методи діагностики ґрунтуються на аналізі різних характеристик світлового променя, найчастіше «майже інфрачервоного», після його проходження через тканини молочної залози. Метод виявляє функціональні параметри залози (насичення киснем, гемоглобіном), має високу дозвільну спроможність.

Застосування оптичних методів – скринінгова діагностика раку, моніторинг лікування.

Ключові слова: рак, молочна залоза, діагностика, оптичні методи.

Поширений метод скринінгової діагностики раку молочної залози – мамографія, має невелику чутливість і супроводжується у 60-80 % не завжди обґрунтованими діагностичними секторальними резекціями [11, 15].

Сучасні біофізичні методи дають можливість діагностувати рак до вивчення гістологічних препаратів, на основі фізичних характеристик світлового потоку. Методи, які описані в даній статті, близькі до тих, що розробляються кафедрою онкології та радіології БДМУ (лазерна поляриметрія біологічних тканин).

Робота ґрунтується на рефератах, одержаних із сайту Pubmed і Google. На сайті Google представлені, в основному, комерційні зразки апаратури. Ідея пропускання світла через живі тканини для виявлення патології з'явилася ще в 1900 році. У 1920 році запропоновано оптичну мамографію, яка оцінювалася неозброєним оком. Наше око може охопити світло довжиною 380-750 нанометрів. Блімаюче інфрачервоне світло Near-infrared (light (NIJ) має довжину 700-1000 нанометрів [8].

У 1980 році світловий потік NIJ вперше використаний для дослідження тканин молочної залози. Моделюючи проходження світла через біологічні тканини, Angelo Sassarof описує тканину молочної залози як щільну «хмаринку» (dance cloud), яка розсіює фотони світла в різних напрямках (scaffers).

Sassarofі розробив алгоритм, який дозволив виявити такі структури, як судини і пухлини. Ця методика виявляє метастази пухлини в молочної залозі за рівнем кисню в крові та інших показників [3].

Sergio Fantini пропонує методику, названу optical mammography (2010). Запропоновано прилад під назвою Comfort Scan. Світловий потік довжиною 640 нм, near-infrared. Камера пропускає світло через залозу і кожні 45 с фіксує зображення. Абсорбція світла залозою залежить від співвідношення гемоглобін/двоокисемоглобіну. Програма створює зорове мамографічне зображення. Comfort Scan є приладом, створеним спеціально для мамографії [5, 11, 26].

Steva McGanghas (2010) пропонує оптичну методику для діагностики раку у видаленому

секторі залози. Апарат діє на принципі оптичної когерентної томографії. Дозвільна спроможність приладу складає мікрони (high-resolution, micro-scale Images). Досліджено 37 хворих на рак молочної залози. Система має 100% чутливість і 82% специфічності. Система дозволяє хірургам оцінити стан країв видаленого препарату в реальному часі і цим зменшується число непотрібних, повторних операцій. При гістологічній діагностиці повторні операції виконуються через 5-6 днів після первинного втручання (якщо в краях препарату гістолог виявляє ракові клітини).

Група авторів, об'єднаних у групу Opto IQ [13, 19, 20, 21, 22], подають огляд оптичної діагностики різних захворювань під промовистою назвою «Optical diagnostics continue migration from benchtop to bedside». Поки, що оптичні прилади виготовлені для діагностики раку молочної залози використовуються в США. Оптично когерентна томографія (ОСТ) винайдена James Fujimoto. МІТ-технології офіційно ліцензовані фірмою Humphrey instruments. Сьогодні в США обсяг продажу цих приладів складає 1 млрд доларів, у найближчі 10 років – 10 млрд.

Подібну систему, названу Bio Telligent, основану на оптичному дифузному спектрі (ОДС), пропонують вчені Shakhova et al. (2010). Чутливість методу – 96 %, специфічність – 80 %.

David Hsiang з успіхом застосував photon migration spectroscopy (PMS) для моніторингу ефективності неoad'ювантної хемотерапії (2010) [6, 22].

Nguyen et al. (2008) запропонували оптично-когерентну томографію (ОСТ) для діагностики інтраопераційного дослідження країв видаленої пухлини на наявність ракової пухлини в реальному часі. Застосована діодна лампа, довжина світлової хвилі 1310 нм, ширина – 92 нм. Світловий промінь проникає на глибину 2-3 мм, що еквівалентно гістологічному дослідженню. Чутливість методу становила 82 % і специфічність – 100 % (дослідження проведено у 17 пацієнтів) [20].

Із 2008 року діє спеціальна оптична діагностична програма раку молочної залози (СІМІТ). Такі методи, як оптична когерентна томографія і

optical-frequencey domain imagination (OFDI) роблять можливим виявлення передракових захворювань на ранніх стадіях (Lester Wolfe Work shap (2008); Barbara Srith (2010)).

Kennedy et al. (2010) досліджували край видаленої пухлини на наявність злоякісних клітин методом diffuse reflectance spectra. Досліджено 595 нормальних і 35 препаратів, по краях яких були злоякісні клітини після 104 часткових видалень залози. Чутливість методу 100 %. Середній коефіцієнт scattering $\langle \mu_s \rangle$ і концентрація тотального гемоглобіну (THb) показували статистичну різницю між злоякісними процесами $\langle \mu_s \rangle$: $8,96 \text{ см}^{-1} \pm 2,24 \text{ МАД}$, THb: $42,7 \mu\text{г}^{-1}$ (нормальні показники $7,29 \text{ см}^{-1} \pm 2,15 \text{ МАД}$ і $32,09 \mu\text{г}^{-1} \pm 16,73 \text{ МАД}$ [25].

Eric Milne (2011) пропонує CT Laser Mammography system. За його даними чутливість звичайної X-ray мамографії дуже низька – 24,5-39 %. Із 100 мамограм, на яких, начебто, виявлено рак, у 69-90 % біопсії показують відсутність раку. Недолік X-ray мамографії полягає в тому, що вона показує тільки анатомічні дані і не дає функціональної інформації. Фірма Imaging Diagnostic Systems Inc (IDSI) – піонер у лазерній діагностиці захворювань молочної залози – розробила CT Laser Mammography (CTLM), система якої комбінує морфологічну та функціональну інформацію. Прилад виявляє рівень аргінази, створюючи (тримірні) 3Д томографічні зрізи молочної залози. Застосовується монохроматичний лазерний пучок, який не вимагає контрастної ін'єкції. Система робить зрізи залози від 1 до 4 мм. CTLM і прилад дозволений для вживання в Канаді, Європі, Азії. До цього часу зроблено 9000 сканувань. Система більш чутлива ніж система MRI.

Moesta T. (2010) запропонував оптично спрямовану біопсію молочної залози приладом під назвою IRO/CA 1000 559 Ramanujan (PI). Оптична система основана на оптичній спектроскопічній техніці, що міститься на біопсійній голці. Система розроблена на принципах ультразвукової флуоресценції і дифузійної рефлектуючої спектроскопії, має високу хомогенну специфічність, яка базується на photon migration techniques (FDPM). Автори розробили алгоритм, що описує фізичний транспорт світла в тканинах.

Jose et al. [12] з метою кращої візуалізації приєднали до cyanine фарбу 17- β естрадіол та іони соди. Збудження флуоресценції виявили на довжині хвилі 750-788 нм.

Xu et al. (2010) показали розподіл абсорбції світлового променя при оптичній томографії при раку молочної залози [31].

Srinivasan et al. (2010) застосовували «майже інфрачервону спектроскопію», яка імплементована в т.з. bourdry element meHud (BEM), реконструюючи тримірне оптичне зображення залози. Метод дає додаткову інформацію до характеристики пухлини [8].

Taroni et al. (2010) для оцінки ознак раку молочної залози застосовували time-resolve diffuse optical spectroscopy. Довжина хвилі 635-1060

нм. Метод виявляє оксигемоглобін, рівень води, ліпідів, колаген, амплітуду і силу променя. Розроблений оптичний індекс, який розділяє різні ступені ущільнення залози [18].

Kumar et al. (2011) використали ультразвукову лазерну пульсацію. Фотометричну камеру інтегрували з оптичною системою. Фіксували флуоресцентні протеїни [14].

Fine et al. (2010) проводили сканування методом SD-OCT – оптичної когерентної томографії – блоків тканин, одержували тривимірні гістологічні дані [5].

Wang et al. (2010) розробили т.зв. broadband diffuse optical tomography. Довжина хвилі 948 нм. При раку молочної залози кількість гемоглобіну в воді в пухлині збільшується у 2 рази. Wang et al. (2010) відкрили важливий факт – кольорова доплерографія може корелювати з показниками судинного ендотеліального фактору росту в молочної залозі [30].

Nguyen et al. (2010) застосували оптичну когерентну томографію для виявлення стану лімфатичних вузлів під час операції. Показані параметри для запальних реактивних та метастатичних вузлів [20].

Keshtgar et al. [21] застосували оптичне сканування для діагнозу метастазів у сторожові вузли. Досліджено 129 вузлів. Чутливість становила 76 %, специфічність – 96 %.

Bydion et al. (2010) сконструювали оптичну систему зі звуковими сигналами для виявлення залишків пухлини по краях препарату. Світловий промінь проникає на глибину 0,5-2,2 мм. Метод має 100 % чутливість [25].

За даними Zhu et al. (2010), чутливість, специфічність і позитивно предикативне значення оптичної томографії при раках Tis-T1 становила 92-93 %, 81 % і 97 % [31, 32, 33].

Cerussi et al. (2010) використали Diffuse Optical Spectroscopic (DOSI) для моніторингу неoad'ювантної хіміотерапії [6].

Knight et al. (2010) показали варіанти зміни оптичної мамографії залежно від віку і родової функції в жінок пременструального віку при оптичній спектроскопії [13].

Для покращання якості зображення при оптичній когерентній томографії Zhou et al. (2010) використали частки золота з наступним фотозбудженням.

Mo W. Chan et al. (2009) показали кількісні характеристики нормальних молочних залоз у 19 жінок Сингапуру при time-resolved spectroscopy [17].

Ramanujam et al. (2009) сконструювали reflectance special images - апарат для інтраопераційного оцінювання країв видаленої пухлини. Чутливість становила 79 % і специфічність – 67 % у виявленні рецидуальної пухлини [16].

Hawrysz et al. ще у 2000 році описали застосування т.зв. «майже інфрачервоного опромінення» з флуоресційними фарбами для виявлення раку молочної залози (т.зв. NIR). Основою методу є математичне вивчення ангиогенезу та збіль-

шеної абсорбції гемоглобіну. Метод неінвазивний. Світловий промінь пропускається через шкіру молочної залози і на протилежному боці фіксуються його зміни [7].

Wang et al. (2009) розробили Optimus систему (дифузна оптична томографія з ультразвуковим датчиком). Дослідження доповнюють УЗД. Із 118 жінок, діагностованих Optimus, діагноз раку підтверджено в 100 випадках. Несправжній позитивний рівень становив 30 % (18/60). Було 60 випадків доброякісних захворювань. Несправжньо негативний рівень був 0 %. Автори оцінюють чутливість методу як 100 % і специфічність – 70 % [9].

Rebekah Moan et al. (2010) провели дослідження з комбінованою (оптичної та + x-ray) томографією. Метод ґрунтується на лазерній техніці, яку називають дифузною оптичною томографією. Цей метод вимірює концентрацію гемоглобіну, насичення клітин киснем та інші клітинні характеристики, що ґрунтуються на near-infrared laser, який абсорбується і розсіюється в тканині пухлини. На відміну від методу MRI, метод не вимагає внутрішнього введення контрасту. Одержані тримірні зображення залози. Досліджено 189 молочних залоз у 125 жінок. У 51 жінки дані за патологією (28 злоякісних пухлини). Дослідження виключило традиційну біопсію. Рівень гемоглобіну в пухлині значно вищий.

Висновок

Оптичні методи - новий і перспективний напрям у скринінгу на рак молочної залози та моніторингу лікування. Методи дозволяють крім структури, виявляти деякі функціональні властивості молочної залози (насичення киснем, гемоглобіном). Продовжується технічна розробка приладів та клінічна оцінка методів.

Література

1. A Monte Carlo based inverse model for calculating tissue optical properties, part II: Application to breast cancer diagnosis / G.M.Palmer, C.Zhu, T.M.Breslin [et al.] // *Appl Opt.* – 2006. – Vol. 45, № 5. – P. 1072-1078.
2. Autofluorescence spectroscopy of normal and malignant human breast cell lines / G.M.Palmer, P.J.Keely, T.M.Breslin [et al.] // *Photochemistry and Photobiology.* – 2003. – Vol. 78, № 5. – P. 462-469.
3. Comparison of multiexcitation fluorescence and diffuse reflectance spectroscopy for the diagnosis of breast cancer / G.M.Palmer, C.Zhu, T.M.Breslin [et al.] // *Ramanujam, IEEE Trans BME.* – 2003. – Vol. 50, № 11. – P. 1233-1242.
4. Dershaw D.D. Nondiagnostic stereotaxic core breast biopsy: results of rebiopsy / D.D.Dershaw, E.A.Morris, L.Liberian // *Abramson radiology.* – 1996. – Vol. 198. – P. 323-325.
5. Direct scanning of pathology specimens using spectral domain optical coherence tomography: a pilot study / J.L.Fine, L.Kagemann, G.Wollstein [et al.] // *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* – 2010. – Vol. 41. – P. 58-64.
6. Frequent optical imaging during breast cancer neoadjuvant chemotherapy reveals dynamic tumor physiology in an individual patient / A.E.Cerussi, V.W.Tanamai, R.S.Mehta [et al.] // *Acad Radiol.* – 2010. – Vol. 17, № 8. – P. 1031-1039.
7. Hawrysz D.J. Developments toward diagnostic breast cancer imaging us near-infrared optical measurements and fluorescent contrast agents / D.J.Hawrysz, E.M.Sevick-Muraca // *Neoplasia.* – 2000. – Vol. 2, № 5. – P. 388-417.
8. Image guided near-infrared spectroscopy of breast tissue in vivo using boundary element method / S.Srinivasan, C.M.Carpenter, H.R.Ghadyani [et al.] // *Biomed Opt.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 61-73.
9. In vivo quantitative imaging of normal and cancerous breast tissue using broadband diffuse optical tomography / J.Wang, S.Jiang, Z.Li [et al.] // *Med. Phys.* – 2010. – Vol. 37, № 7. – P. 3715-3724.
10. Investigator/author publication article / T.Akkin, C.Joo, J.Biophys [et al.] // *Cancer Research.* – 2009. – Vol. 15, № 93 (4). – P. 1347-53.
11. Jackman R.J. Stereotactic, automated, large-core needle biopsy of nonpalpable breast lesions: false-negative and histologic underestimation rates after long-term follow-up / R.J.Jackman, K.W.Nowels, J.Rodriguez-Soto // *Radiology.* – 1999. – Vol. 210. – P. 799-805.
12. Jose I. Early Detection of Breast Cancer: Synthesis and Characteri of Novel Target Specific NIR-Fluorescent Estrogen Conjug Molecular Optical Imaging / I.Jose, K.D.Dcodhar, U.B.Desai // *J. Fluoresc.* – 2011, Jan 8.
13. Knight J.A. Optical spectroscopy of the breast in premenopausal women reveals tissue variation with changes in age and parity / J.A.Knight, K.M.Blackmore, J.Wong // *Med. Phys.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 419-426.
14. Kumar A.T. Fluorescence lifetime-based optical molecular imaging / A.T.Kumar *Methods MolBiol.* – 2011. – Vol. 680. – P. 165-80.
15. Large-needle core biopsy: nonmalignant breast abnormalities evaluated with surgical excision or repeat core biopsy / J.E.Meyer, D.N.Smith, S.C.Lester [et al.] // *Radiology.* – 1998. – Vol. 206. – P. 717-720.
16. Lubawy C. Endoscopically compatible near infrared photon migration probe / C.Lubawy, N.Ramanujam // *Optics Letters.* – 2004. – Vol. 29, № 17. – P. 2022-2024.
17. Mo W. Quantitative characterization of optical and physiological parameters in normal breasts using time-resolved spectroscopy: in vivo results of 19 Singapore women / W.Mo, T.S.Chan, L.Chen // *J. Biomed. Opt.* – 2009. – Vol. 14, № 6. – P. 64-74.
18. Noninvasive assessment of breast cancer risk using time-resolved diffuse optical spectroscopy / P.Taroni, A.Pifferi, G.Quarto [et al.] // *J. Biomed. Opt.* – 2010. – Vol. 15, № 6. – P. 51-60.

19. Optical breast cancer margin assessment: an observational study of the effects of tissue heterogeneity on optical contrast / K.Stephane, J.E.Goseph, Torre Bydlon [et al.] // Cancer Research. - 2010. - Vol. 12. - P. 91.
20. Optical coherence tomography: the intraoperative assessment of lymph nodes in breast cancer / F.T.Nguyen, A.M.Zysk, E.J.Chaney [et al.] // IEEE EngMedBiol Mag. - 2010. - Vol. 29, № 2. - P. 63-70.
21. Optical scanning for rapid intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer / M.R.Keshitgar, D.W.Chicken, M.R.Austwick [et al.] // Br. J. Surg. - 2010. - Vol. 97, № 8. - P. 1232-1239.
22. Opticalcoherencetomography (OCT) as a diagnostic tool for the real-time intraoperative assessment of breast cancer surgical margins / F.T.Nguyen, A.M.Zysk, E.J.Chaney [et al.] // Cancer Research. - 2009. - Vol. 69. - P. 2.
23. Palmer G.M. A Monte Carlo based inverse model for calculating tissue optical properties, part I: Theory and validation on synthetic phantoms / G.M.Palmer and N.Ramanujam // Appl Opt. - 2006. - Vol. 45, № 5. - P. 1062-1071.
24. Palmer G.M. Autofluorescence spectroscopy of normal and malignant human breast cell lines / G.M.Palmer, P.J.Keely, T.M.Breslin // Photochemistry and Photobiology. - 2003. - Vol. 78, № 5. - P. 462-469.
25. Performance metrics of an optical spectral imaging system for intra-operative assessment of breast tumor margins / T.M.Bydlon, S.A.Kennedy, L.M.Richards [et al.] // Opt Express. - 2010. - Vol.12, №18(8). - P.8058-8076.
26. Photothermal optical coherence tomography in ex vivo human breast tissues using gold nanoshells / C.Zhou, T.H.Tsai, D.C.Adler [et al.] // Opt Lett. - 2010. - Vol. 35, № 5. - P. 700-702.
27. Quantitative spectral reflectance imaging device for intraoperative breast tumor margin assessment / N.Ramanujam, J.Brown, T.M.Bydlon [et al.] // Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. - 2009. - P. 6554-6566.
28. The use of a multi-separation fiber optic probe for the optical diagnosis of breast cancer / C.Zhu, G.M.Palmer, T.M.Breslin [et al.] // J. of Biomedical Optics. - 2005. - Vol. 10, № 2. - P. 24-32.
29. US-guided core breast biopsy: use and cost-effectiveness / L.Liberman, T.L.Feng, D.D.Dershaw [et al.] // Radiology. - 1998. - Vol. 208. - P. 717-723.
30. Wang Y. Evaluation of the correlation between colour power Doppler flow imaging and vascular endothelial growth factor in breast cancer / Y.Wang, H.J.Dan, J.H.Fan // J. Int. Med. Res. - 2010. - Vol. 38, № 3. - P. 1077-1083.
31. Xu Y. Imaging heterogeneous absorption distribution of advanced breast cancer by optical tomography/ Y.Xu, Q.Zhu // J. Biomed. Opt. - 2010. - Vol. 15, № 6. - P. 66-67.
32. Zhu C. The use of a multi-separation fiber optic probe for the optical diagnosis of breast cancer / C.Zhu, G.M.Palmer, T.M.Breslin // J. of Biomedical Optics. - 2005. - Vol. 10, № 2. - P. 24-32.
33. Zhu Q. Early-stage invasive breast cancers: potential role of optical tomography with US localization in assisting diagnosis / Q.Zhu, P.U.Hegde, A.Jr. Ricci // Radiology. - 2010. - Vol. 256, № 2. - P. 367-378.

ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Бизер, Р.В.Сенютович, В.П.Унгурия

Резюме. Оптические методы диагностики основаны на анализе различных характеристик светового пучка, чаще всего «почти инфракрасного» после его прохождения через ткани молочной железы. Метод выявляет функциональные параметры железы (насыщение кислородом, гемоглобином), имеет высокую разрешающую способность. Использование оптических методов – скрининговая диагностика рака, мониторинг лечения.

Ключевые слова: рак, молочная железа, диагностика, оптические методы.

OPTICAL METHODS IN THE DIAGNOSIS OF BREAST CANCER

L.I.Bizer, R.W.Seniutovich, V.P.Ungurian

Abstract. The optical methods of diagnostics are based on an analysis of different characteristics of a light beam, most frequently «almost infrared» upon its passage through the tissues of the mammary gland. The method reveals the functional parameters of the gland (oxygen and hemoglobin saturation), has a high resolving power. The application of the optical methods - screening diagnostics of cancer, treatment monitoring.

Key words: cancer, mammary gland, diagnostics, optical methods.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензіент – проф. М.В.Шаплавський

Buk. Med. Herald. - 2011. - Vol. 15, № 2 (58). - P. 111-114

Надійшла до редакції 14.02.2011 року