

Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко
Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики

ЛАЗЕРНАЯ КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК

СПЕЦИАЛЬНОСТЬ: 14.01.12 – ОНКОЛОГИЯ

ИСПОЛНИТЕЛЬ: АСПИРАНТ КЛЕНЧИЩЕВА Е.С.

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ: ПРОФ., Д.М.Н. А.Н. РЕДЬКИН

ВОРОНЕЖ 2017Г.

Воронежский Государственный Медицинский Университет им. Н.Н. Бурденко
Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики

Работа выполнена на кафедре онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики
Воронежского Государственного Медицинского Университета им. Н.Н. Бурденко.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор

Редькин Александр Николаевич

Научный консультант: доктор физико-математических наук, профессор, старший
научный сотрудник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Иванов Андрей Валентинович

Ведущая организация: **БУЗ ВО ВОКОД**

Воронеж 2017г

Актуальность

- ▶ Проблема ранней диагностики онкологических заболеваний в последнее время приобретает все большее значение. Это связано в первую очередь с «постарением» населения и высоким удельным весом показателей запущенности онкологических заболеваний.
- ▶ Выявляемость больных на поздних стадиях заболевания (III и IV) за 2015 год составила 40,5%. (А.Д. Каприн и соавт., 2017)
- ▶ Огромное значение имеет и экономическая составляющая процессов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Выявление и лечение больных на ранних стадиях заболевания в разы снижает показатель одногодичной летальности, увеличивает показатель выживаемости и снижает финансовые расходы, связанные с лечением.
- ▶ В настоящее время наиболее распространенными методами ранней диагностики онкологических заболеваний по-прежнему остаются: флюорография органов грудной клетки, цитологическое исследование мокроты, мазков из шейки матки, маммография, метод анкетного скрининга, пальцевое ректальное исследование, анализ кала на скрытую кровь.
- ▶ Получивший широкое распространение в последние годы метод определения уровня онкомаркеров не является специфичным, хотя и используется в практической медицине.

- ▶ В последние годы в мире активно развиваются исследования, направленные на идентификацию наноструктур в биологических жидкостях с помощью оптических средств.

Количественный, субфракционный состав и характер межмолекулярного взаимодействия биологических жидкостей, которые определяют молекулярную динамику в тестируемом растворе, находятся в сильной корреляционной зависимости от системы гомеостаза, функциональное состояние которой непосредственно связано с физиологическим состоянием основных биосистем жизнеобеспечения. Следовательно, наличие патологических процессов в организме сопровождается изменениями указанных выше физических параметров биологических жидкостей, которые влекут за собой соответствующие изменения структуры молекулярной динамики в тестируемых растворах.

- ▶ Большинство методов основано на экспериментальной оценке характеристических параметров: частоты максимума (mF), интенсивности (I) и ширины (dF) выделяемого ядра характеристической спектральной функции динамического рассеяния света
- ▶ Известен метод исследования слабых водных растворов нативной плазмы или нативной сыворотки крови пациентов с добавлением щелочи в один раствор, а в другой – кислоты. (С. Г. Алексеев с соавт. 2005г.)
- ▶ Разработан метод лазерной нанодиагностики онкоурологических заболеваний в котором в качестве биологической жидкости используют фильтрованную мочу пациентов (В.Г. Меледин и соавт., 2014).

Цель работы

Оценка возможностей лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови для ранней диагностики онкологических заболеваний.

Задачи исследования

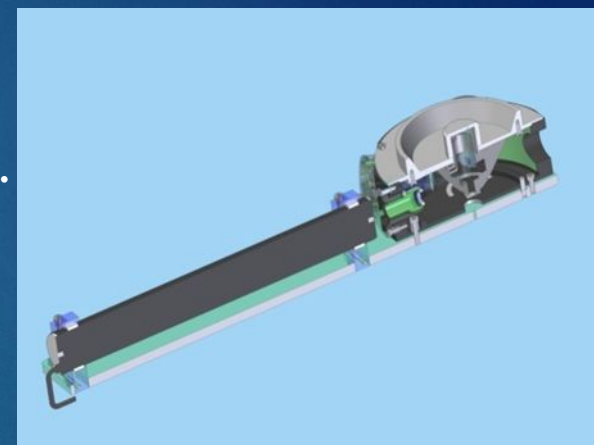
- ▶ определить референсные значения лазерного корреляционного спектра сыворотки крови у практически здоровых лиц;
- ▶ провести сравнительную оценку лазерных корреляционных спектров сыворотки крови у здоровых лиц, больных со злокачественными новообразованиями и больных с соматической неинфекционной патологией;
- ▶ изучить лазерные корреляционные спектры сыворотки крови у онкологических больных до лечения, в процессе лечения, у пациентов клинической группы III и больных с рецидивом заболевания;
- ▶ провести сравнительный анализ диагностической ценности метода лазерной корреляционной спектроскопии и других методов ранней диагностики рака на примере рака предстательной железы.

Научная новизна

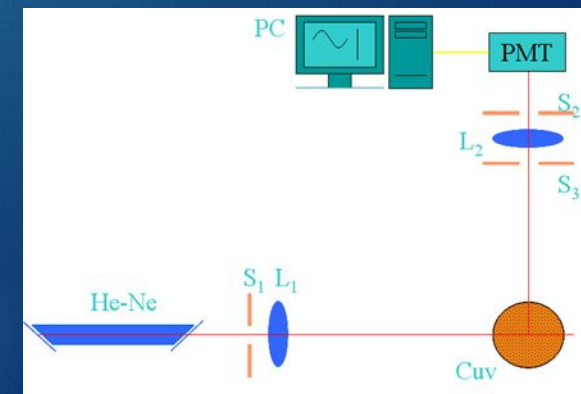
- ▶ С помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови установлены различия показателей спектра у пациентов с онкологическими заболеваниями и здоровых лиц, что подразумевает возможность использования метода лазерной корреляционной спектроскопии в практической медицине для ранней диагностики онкологических заболеваний.
- ▶ Лазерные корреляционные спектры сыворотки крови у онкологических больных, прошедших специальное лечение (III клиническая группа), практически не отличаются от таковых у здоровых лиц, что позволяет использовать метод для контроля эффективности лечения.
- ▶ Лазерные корреляционные спектры сыворотки крови онкологических больных III клинической группы и больных с рецидивом заболевания различаются, что может быть применено для своевременного выявления рецидивов.
- ▶ Чувствительность и специфичность метода лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови практически не уступают диагностической точности теста ПСА, используемого для выявления больных раком предстательной железы.

Материалы и методы

- В основу настоящего исследования положены наблюдения за 152 пациентами с верифицированными диагнозами онкологических заболеваний, находившихся на лечении в БУЗ ВО «ВОКОД» в период 2015-2016гг. В исследование включены 20 пациентов до проведения специального лечения, 37 человек с рецидивом заболевания, находящихся в процессе специального лечения, 51 пациент находились в процессе специального лечения по радикальной программе, 44 пролеченных пациента (клиническая группа III). Критерием включения в исследование являлось наличие у пациента морфологически подтвержденного диагноза злокачественного новообразования. Среди исследованных больных было 88 мужчин (57,9 %) и 64 женщины (42,1 %). Возраст пациентов находился в пределах от 19 до 86 лет, составляя в среднем 64,7 лет (медиана 65 лет).
- В контрольную группу включено 27 пациентов с не онкологическими, не инфекционными заболеваниями, 31 здоровых добровольцев.



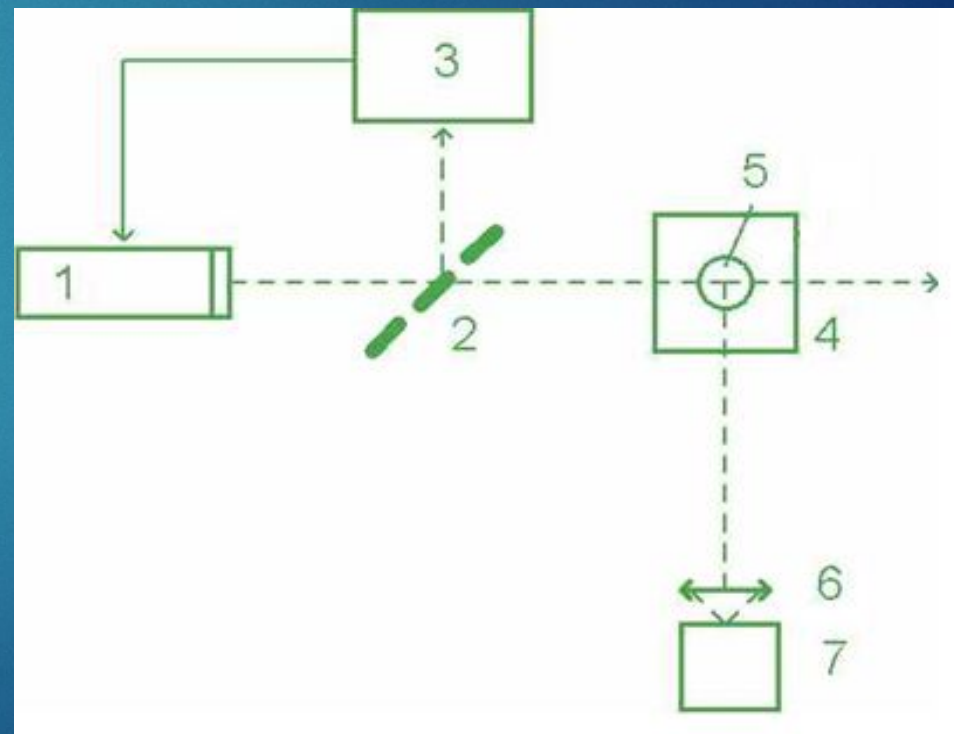
Все измерения проводились на приборе СДРС-3, разработанного на базе «Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина», который представлен в единственном экземпляре. Прибор позволяет объективизировать видимость нанометрического диапазона частиц и уменьшать шумовую составляющую за счет включения схемы фотодиона. Полоса частот до 40кГц.



Материалы и методы

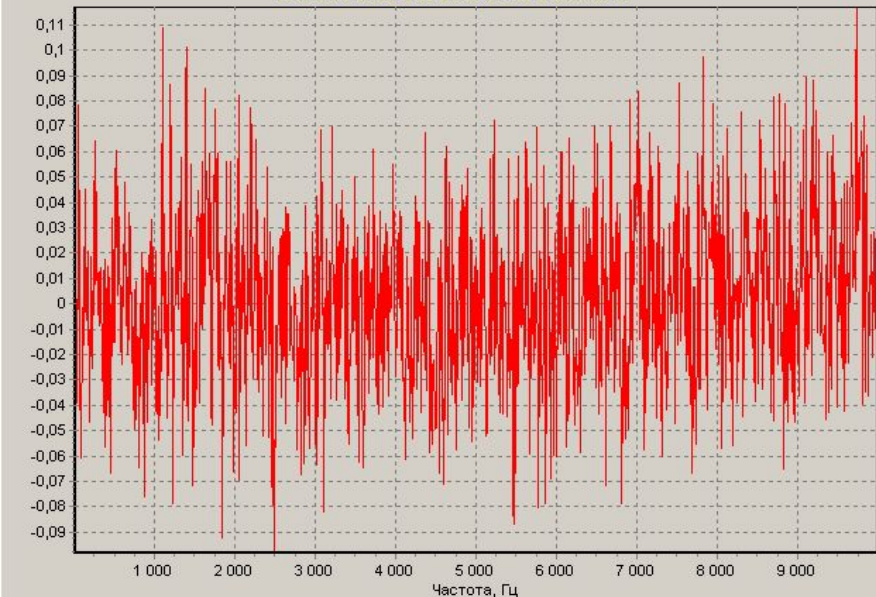
Луч лазера, фокусируется на измеряемом образце, при этом рассеянный свет под углом 90° попадает на фотодион. Сигнал при усилении поступает на аналого-цифровой преобразователь, после чего на экран компьютера для обработки и вывода результатов. С помощью программы обработки спектров аппроксимируются полученные измерения методом регуляции по Тихонову.

Оптическая схема экспериментальной установки.

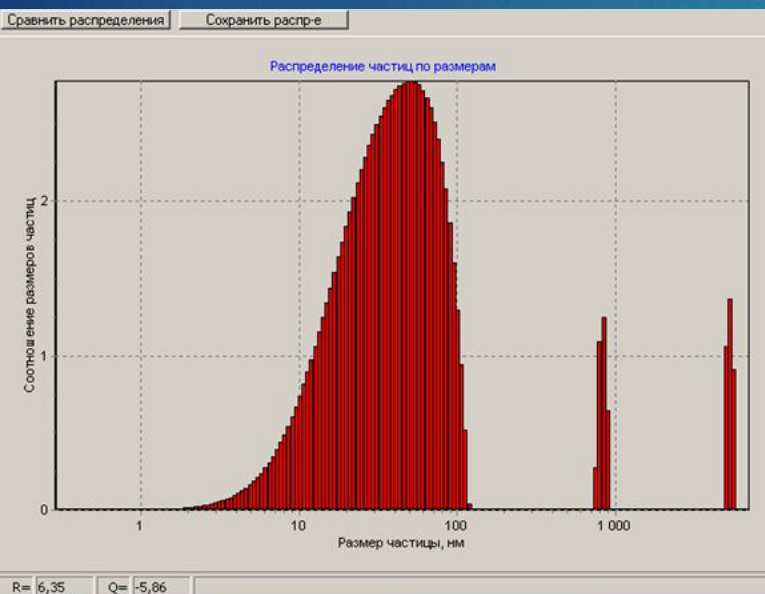


1 – лазер, 2 – делительная пластинка, 3- система стабилизации мощности излучения лазера, 4- кюветный узел, 5 – стеклянная кювета, 6 – объектив, 7 – фотоприемное устройство.

Отклонение исходного спектра от приближенного



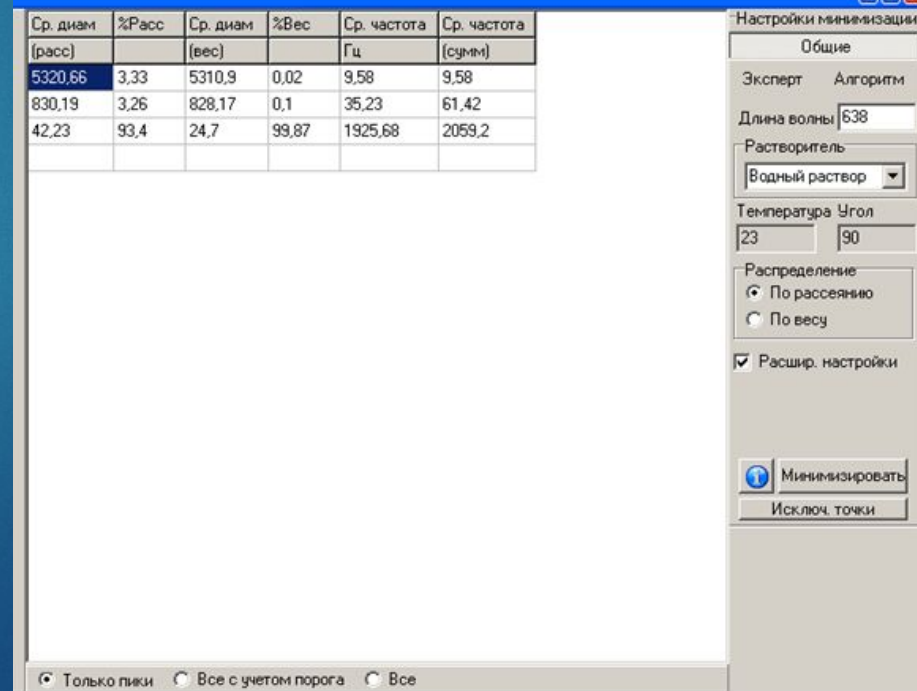
Распределение частиц по размерам (3 пика 25, 800 и 5000нм)



Материалы и методы

Отклонение измерений от модельного спектра. (Программа измерений в качестве результатов выдает аппроксимацию распределения частиц по размерам суммой гауссиан. Отношение дисперсии гауссиан (ширины) к положению максимума постоянно и равно ≈ 0.3 . Следовательно, одна гауссиана описывается двумя параметрами – положением максимума и составляющей весовой долей частиц. Количество гауссиан варьирует от 3 до 5).

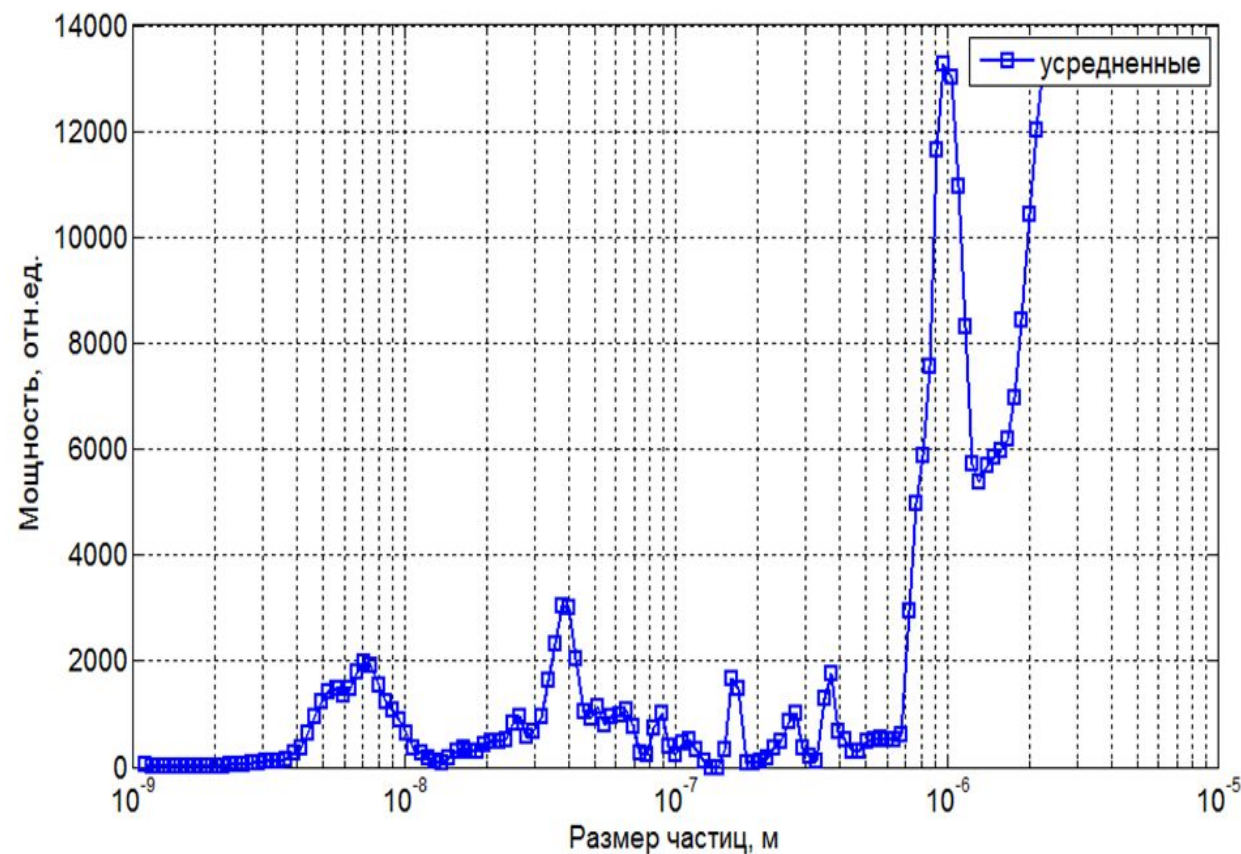
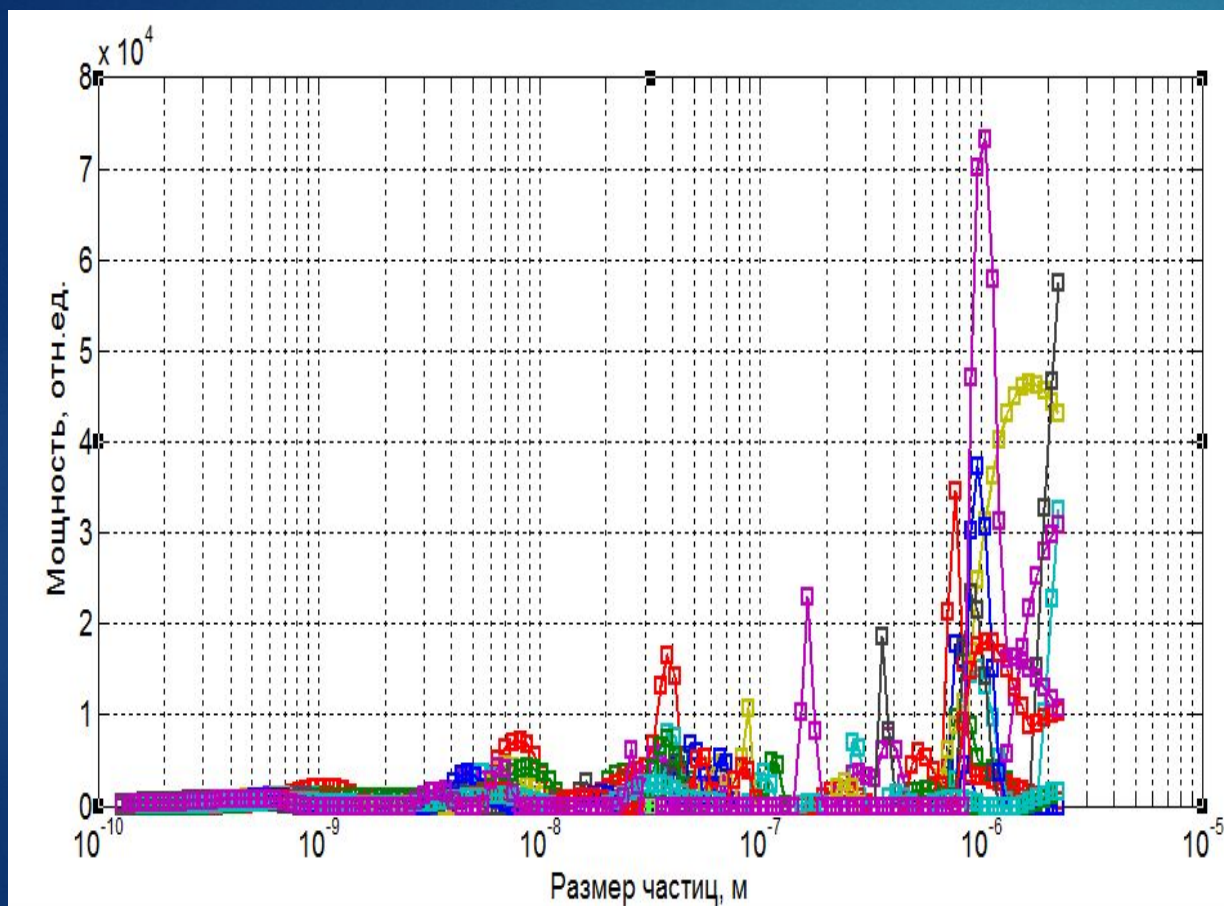
Таблица параметров аппроксимации (значения средних диаметров частиц, процент по распределения частиц по весу)



В результате, программа обработки выдает распределение частиц по размерам в растворе).

Материалы и методы

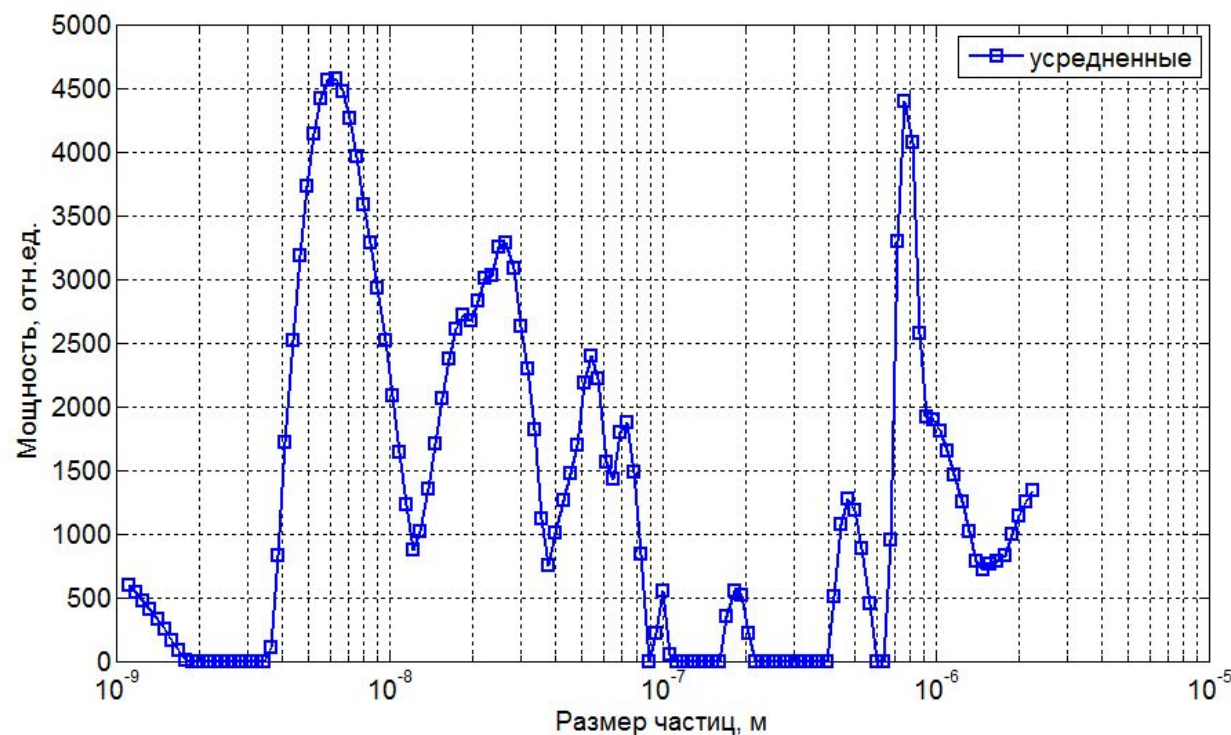
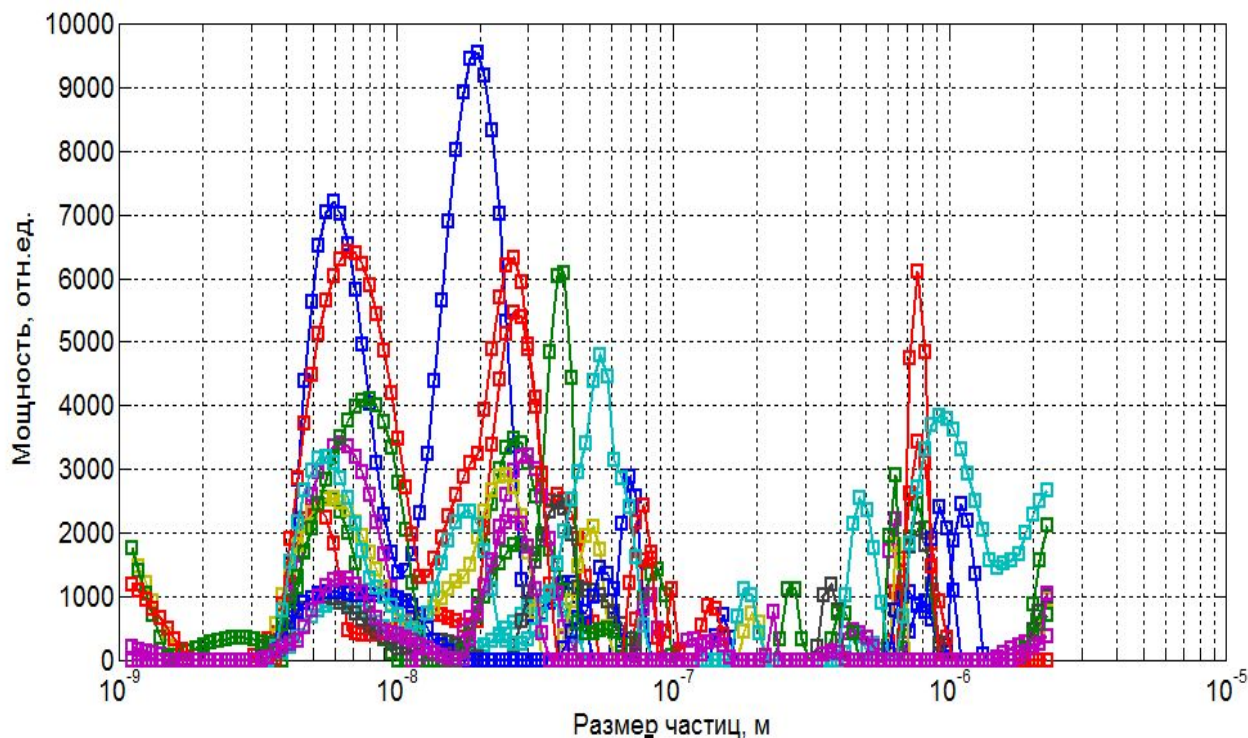
Данные образцов обрабатывались в программе ProLSDRS. Последующая обработка проводилась в программе MatLab. Распределения частиц по размерам усреднялись между собой для каждого образца.



Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 31 здоровые добровольцы

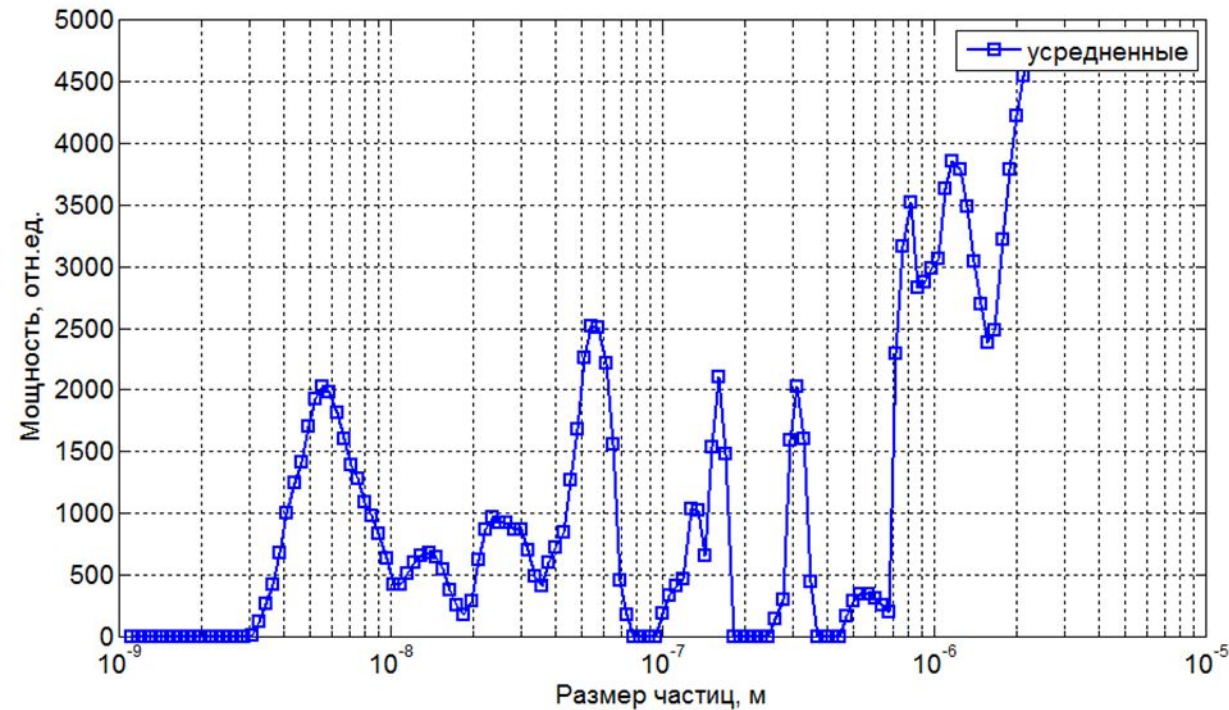
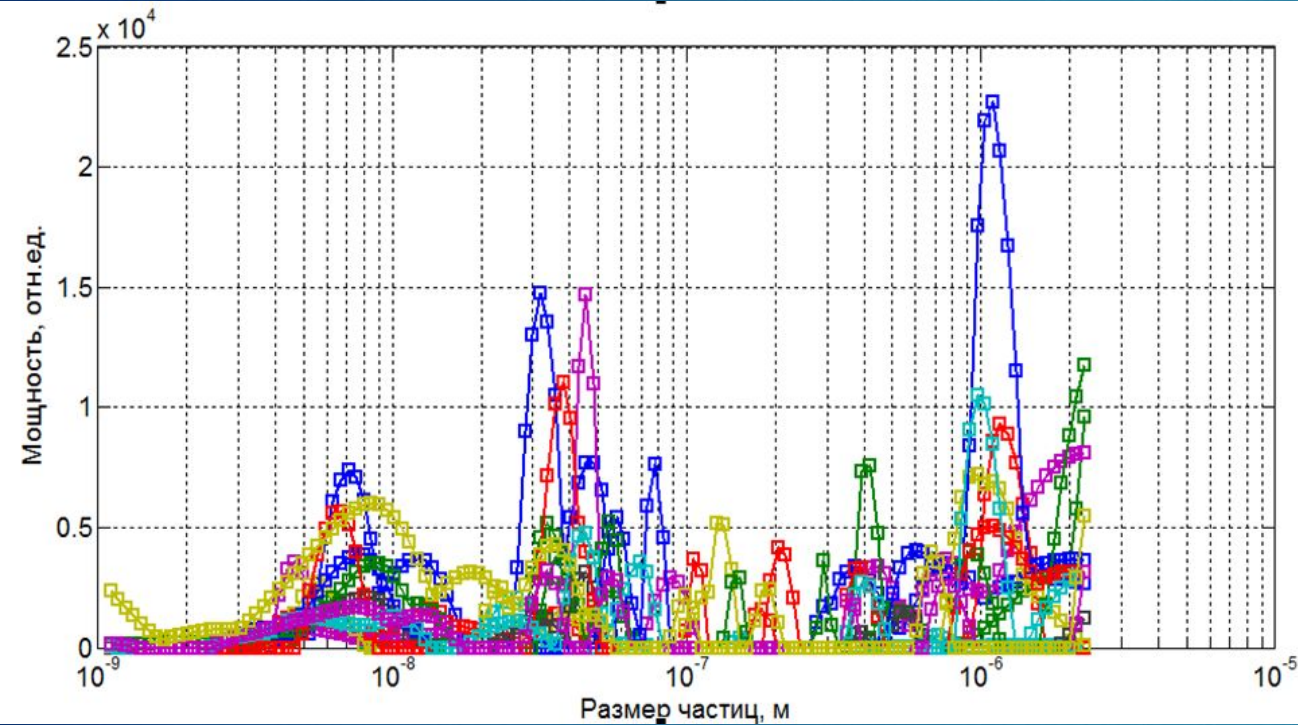
Материалы и методы

- ▶ Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 20 пациентов, до специального лечения



Материалы и методы

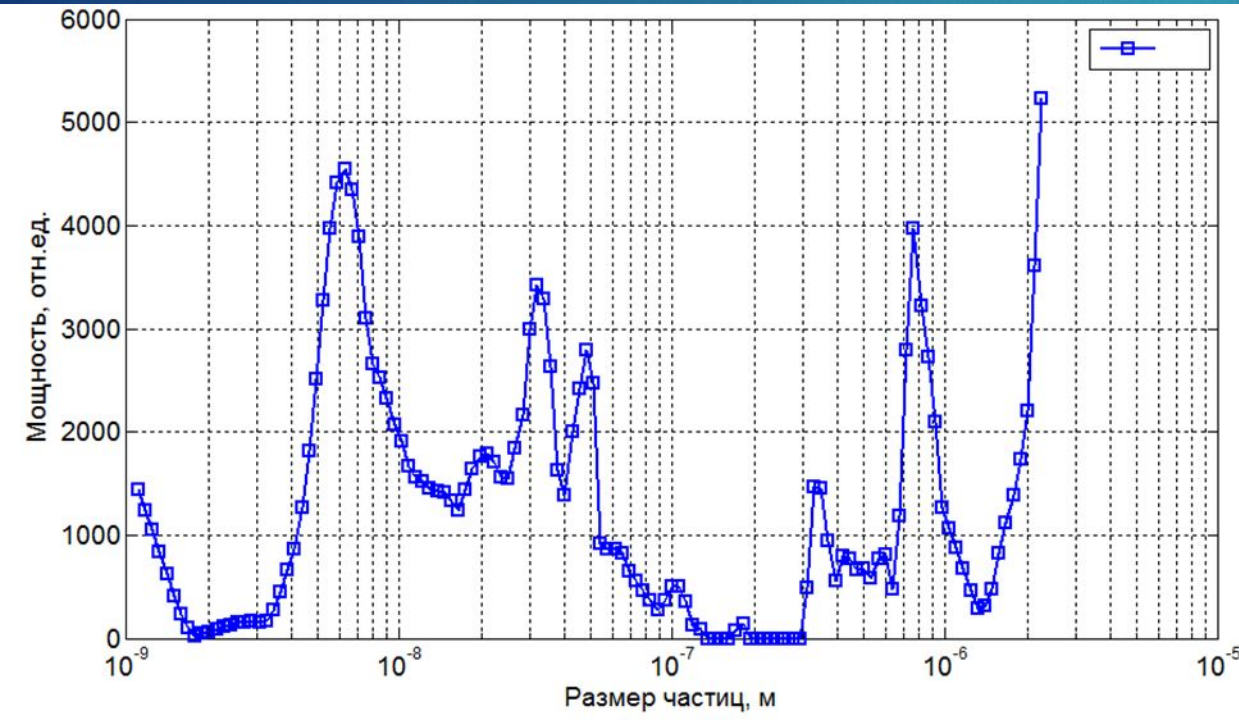
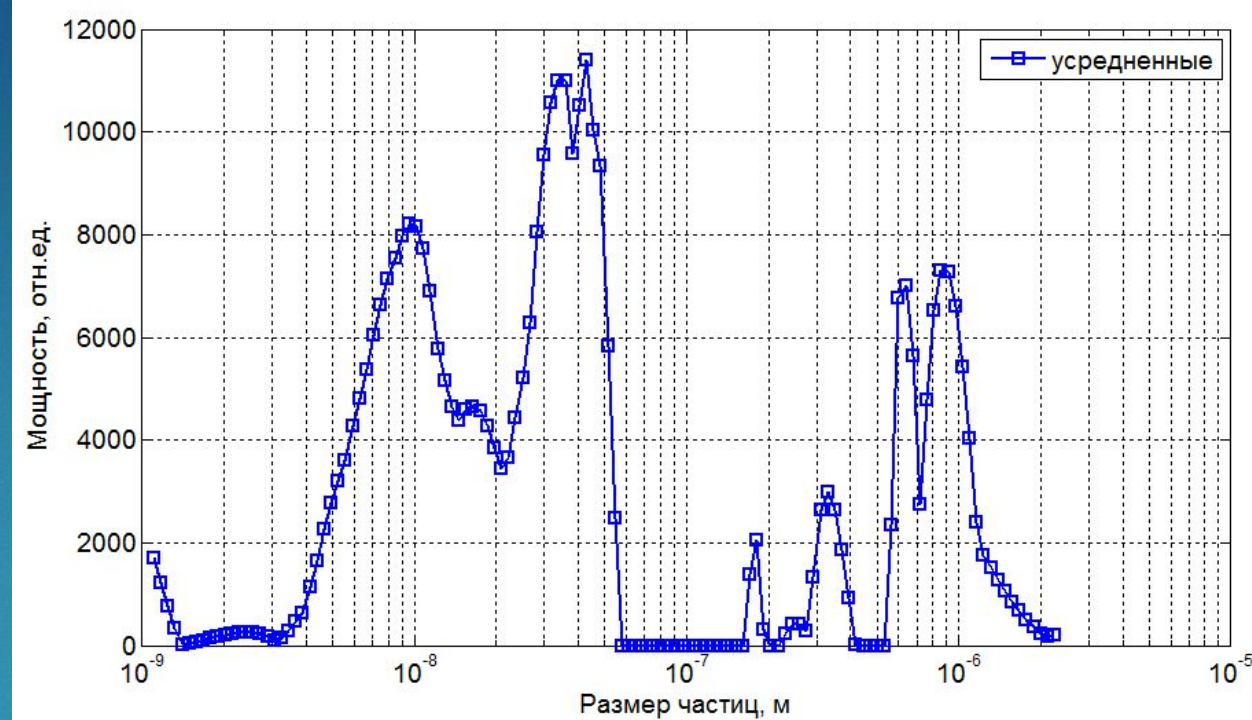
Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 44 пациента, после специального лечения (Клиническая группа III)



Отношение мощностей пиков, а именно – отношение мощности пика от компонентов в диапазоне 1 микрометра (а если таковой отсутствует, то крайнего правого) к мощности пика от частиц с размерами 3-20 нм. В случае пациентов до проведения специального лечения это соотношение составляет порядка 0,6, а у пациентов после проведения специального лечения больше 3.

Материалы и методы

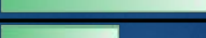
- Усредненное распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 51 пациент, **в процессе специального лечения** лечения. (Клиническая группа II)



Усредненное распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 37 пациентов, **в процессе специального лечения** лечения. (Клиническая группа IV)

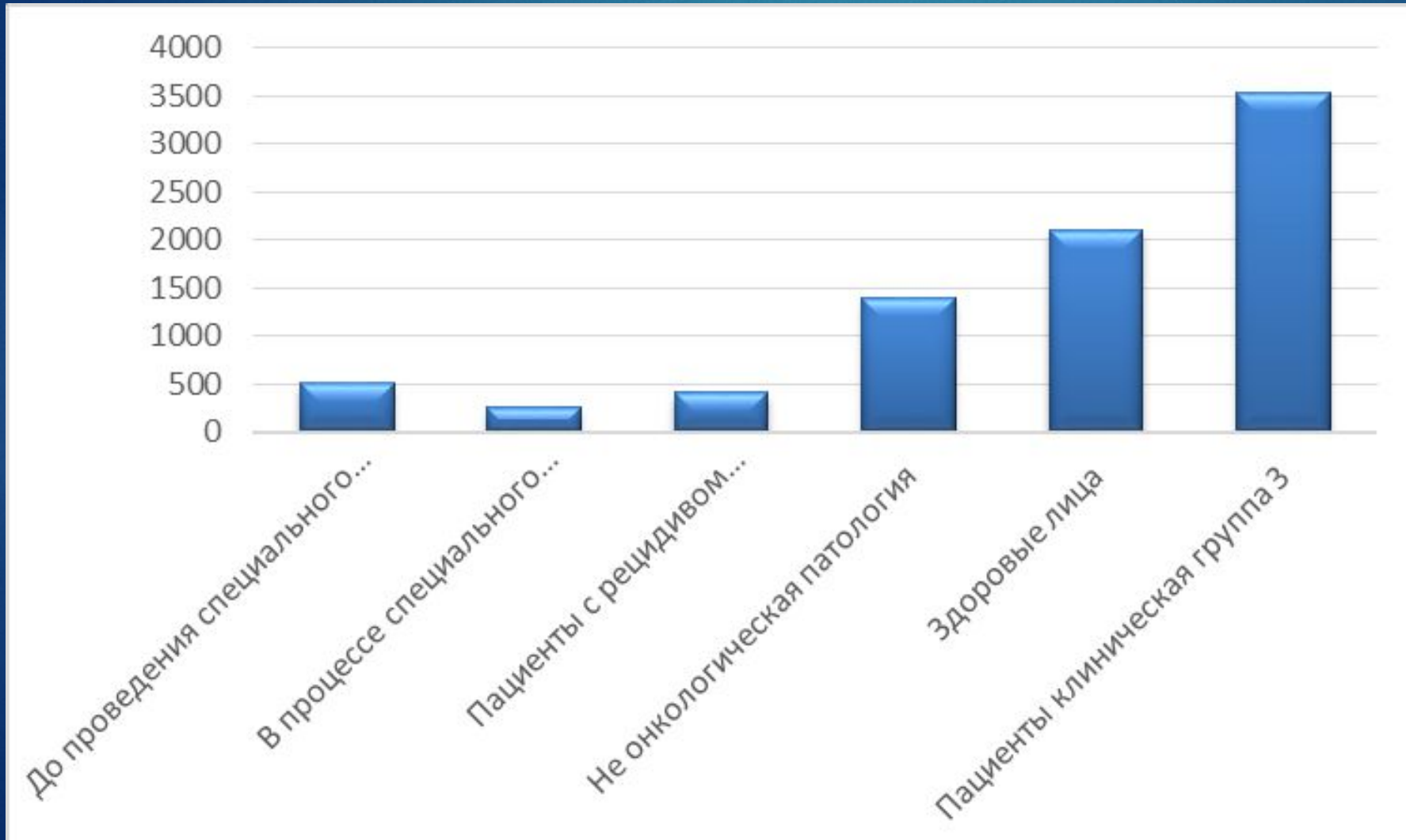
Результаты исследования

- ▶ данные полученные из усредненных распределений компонентов сыворотки крови здоровых лиц.

Здоровые лица			
Нолика	Средний размер, нм	Мощность, отн.ед.	
1	6		1469
2	7		1967
3	26		964
4	38		3054
5	65		1073
6	88		1026
7	160		1654
8	275		1003
9	371		1775
10	971		13260
11	21190		7345

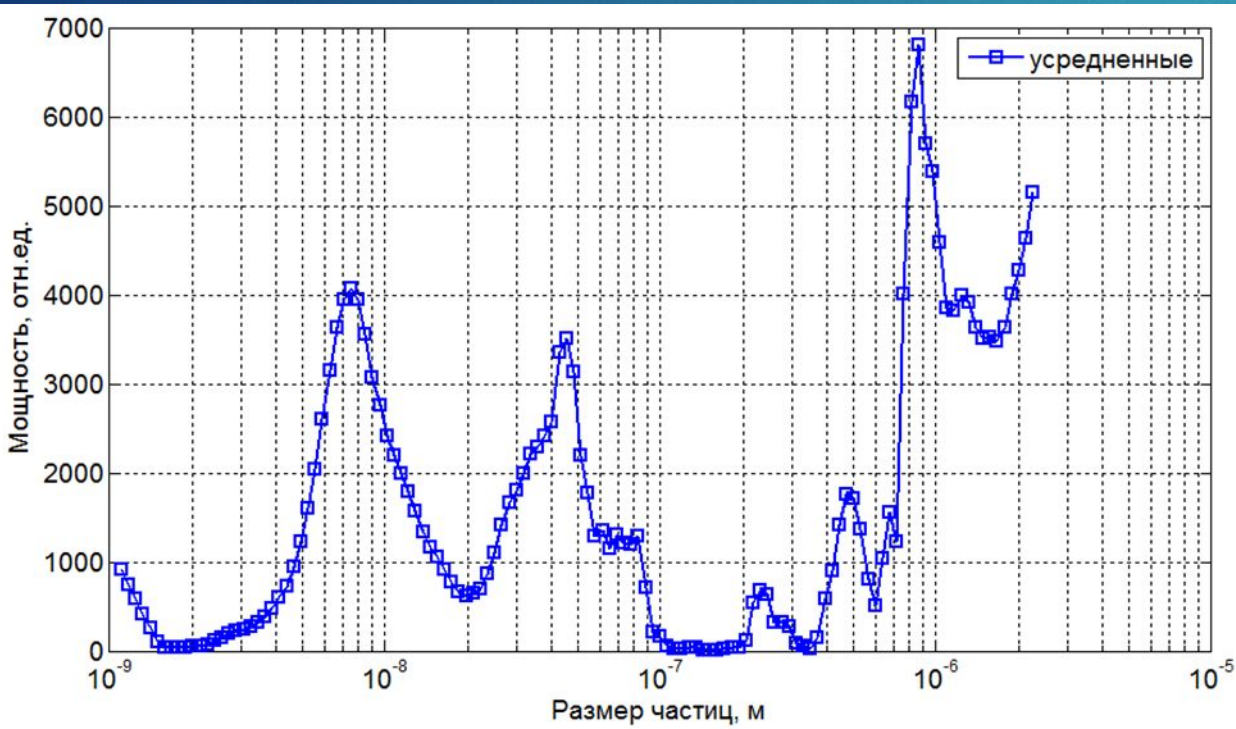
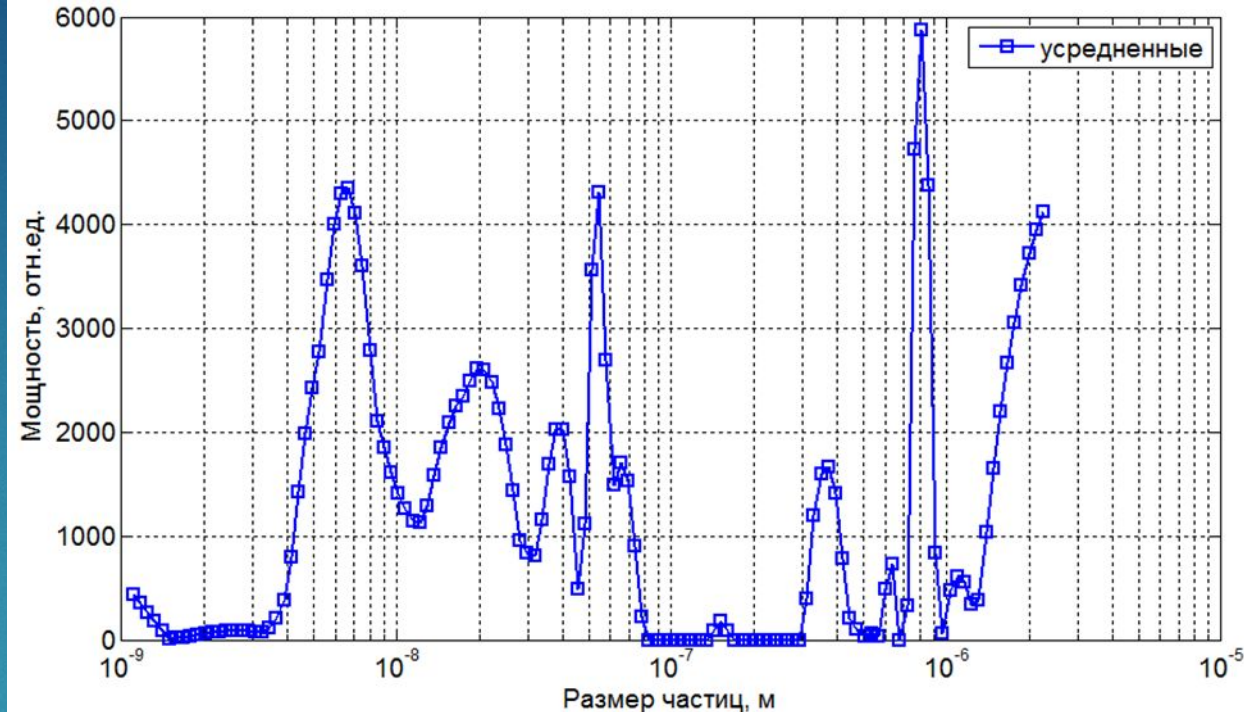
Результаты исследования

- Распределение пациентов с онкологическими заболеваниями, находящихся на различных этапах лечения, не онкологическими, не инфекционными заболеваниями и здоровых лиц по диапазону спектра



Материалы и методы

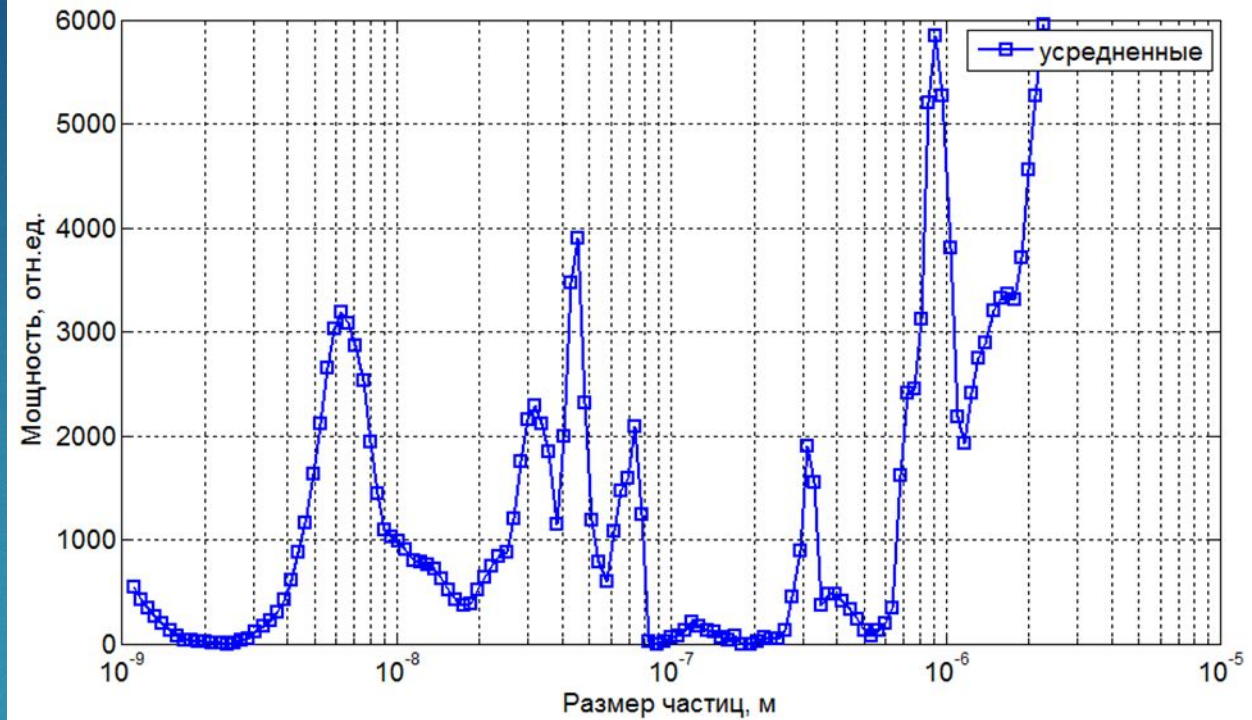
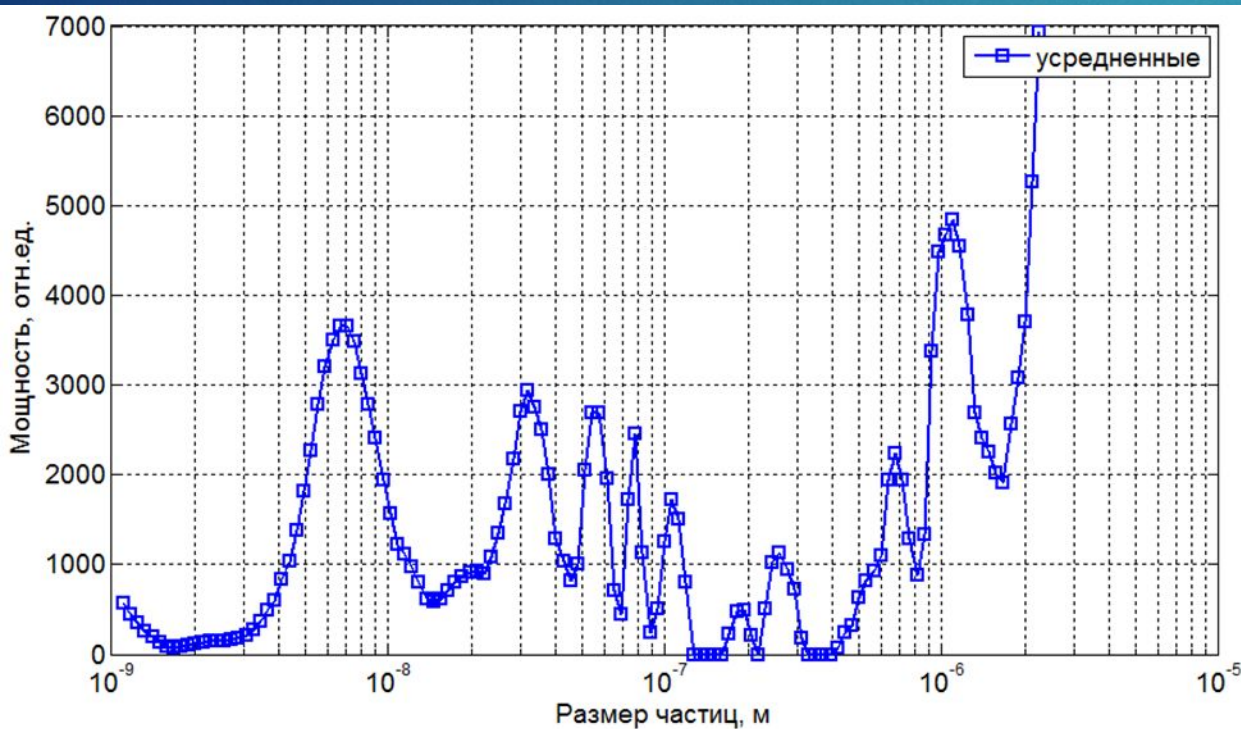
- ▶ Усредненное распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 4 пациента, **рак предстательной железы до специального лечения**. Отношение мощностей пиков – 1.



Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 17 пациентов, **рак предстательной железы, в процессе специального лечения**. (Клиническая группа II) Отношение мощностей пиков – 1,7

Материалы и методы

- ▶ Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 10 пациентов, **рак предстательной железы, в процессе паллиативного лечения.** Отношение мощностей пиков – 1,8

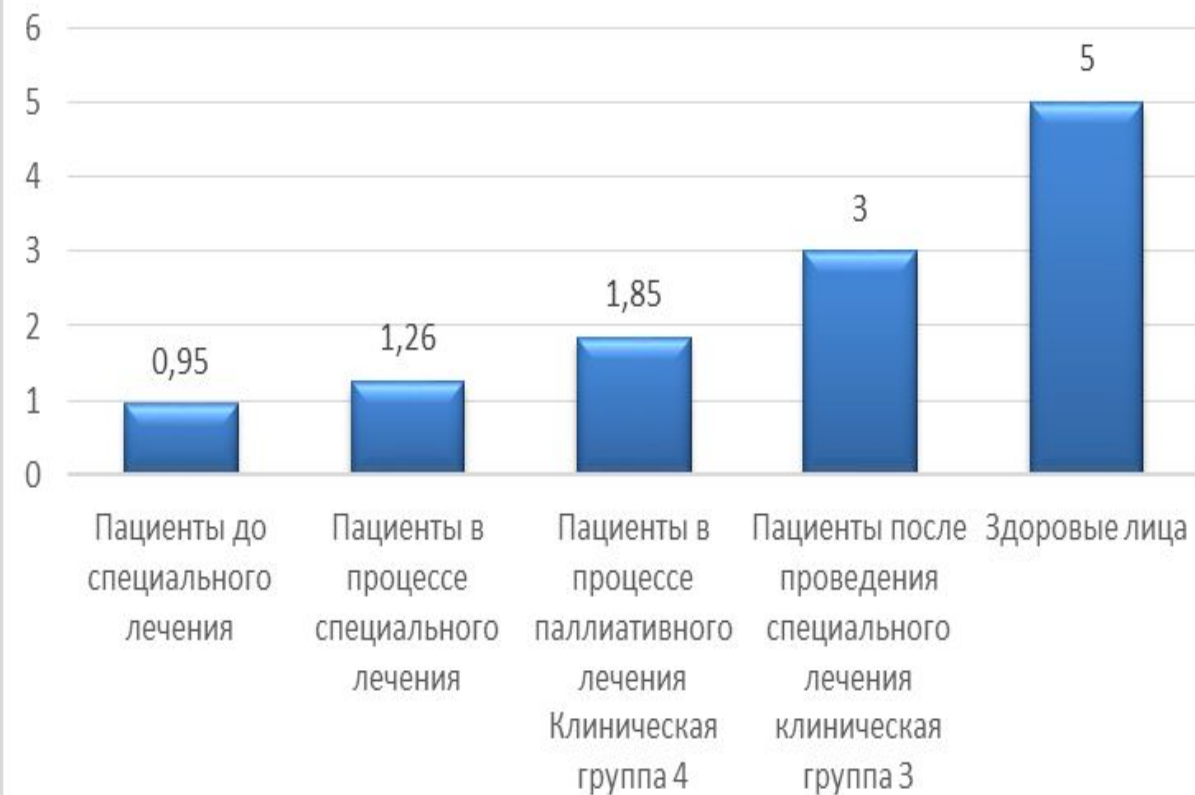


Распределение компонентов сыворотки крови по размерам (м) в зависимости от рассеянного света (отн.ед.). 5 пациентов, **рак предстательной железы, после специального лечения.**

Результаты исследования

- Распределение пациентов с раком предстательной железы, находящихся на различных этапах лечения и здоровых лиц по диапазону спектра

Отношение мощностей пиков



Распределение частиц по размерам (нм) у пациентов с раком предстательной железы и здоровых лиц

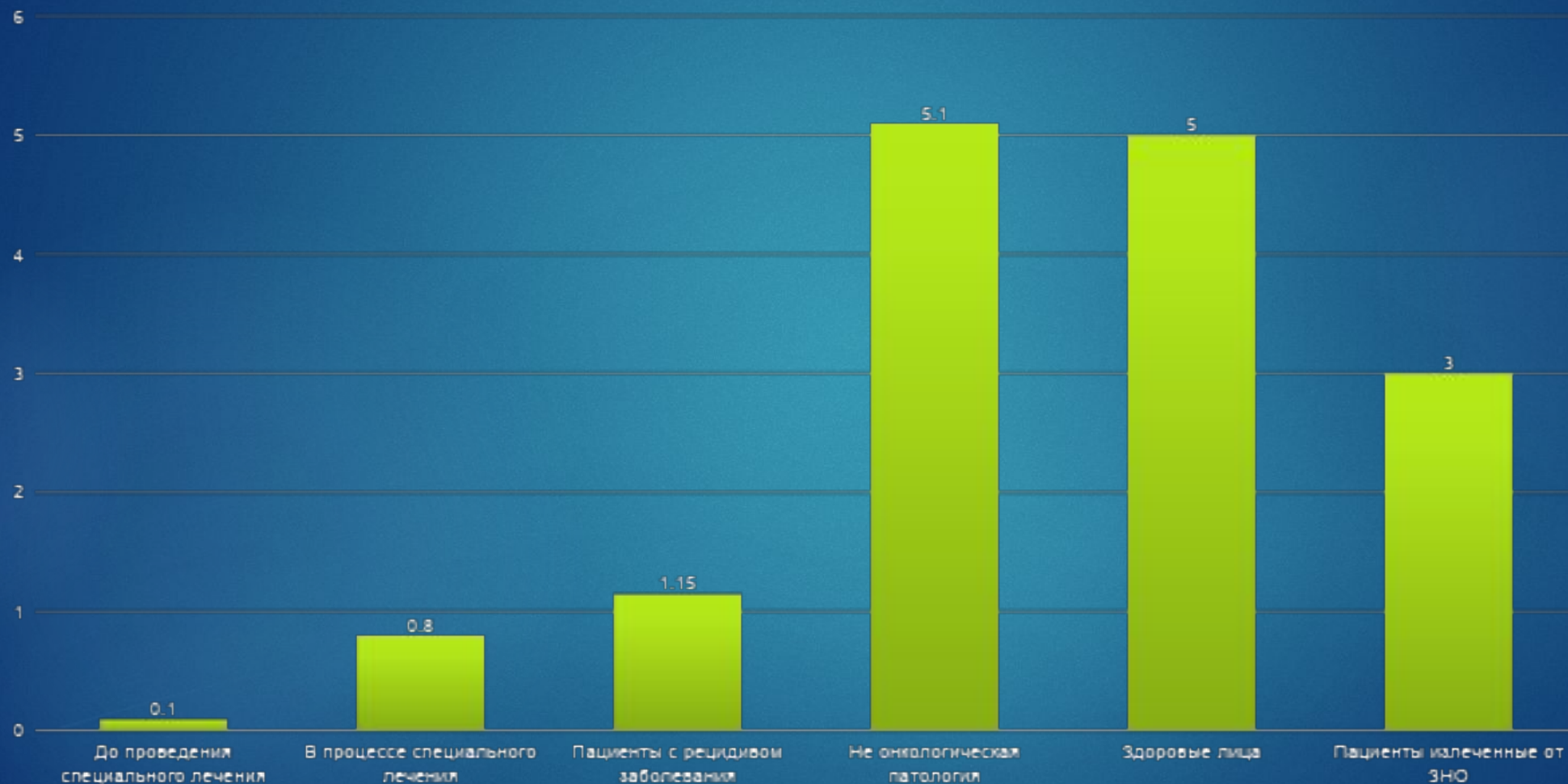


Отношение мощностей пиков (отношение мощности пика от компонентов в диапазоне 1 микрометра к мощности пика от частиц с размерами 3-20 нм.) пациентов с раком предстательной железы и здоровых лиц в отн.ед.

Заключение

- ▶ Метод лазерной корреляционной спектроскопии сыворотки крови возможно использовать в поиске лиц с онкологическими заболеваниями, оценке эффективности проведенного лечения у онкологических больных и раннем выявлении рецидивов заболевания при мониторинге больных III клинической группы. Отношение мощностей пиков пациентов с онкологической патологией измеряемое в относительных единицах укладывается в промежуток от 0 до 1,5. После проведения специального лечения, данный показатель возрастает, что говорит об эффективности проведенного лечения. У пациентов с рецидивом заболевания показатель отношения мощностей пиков существенно снижается, что говорит о возможности использования метода лазерной корреляционной спектроскопии для мониторинга за пролеченными онкобольными (клиническая группа III) с целью своевременного выявления рецидива заболевания.
- ▶ Метод лазерной корреляционной спектроскопии возможно использовать для наибольшей диагностической информативности в комбинации с определением уровня ПСА для ранней диагностики рака предстательной железы.

Отношение мощностей пиков пациентов с онкологической патологией, здоровых лиц и пациентов с неонкологической патологией





**Спасибо за
внимание!**

Воронеж 2017г