

## ЛАЗЕРНЫЙ МЕТОД РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА

А.Д. Гуреев, Д.М. Гуреев

Самарский филиал Физического института им. П.Н. Лебедева РАН  
Россия, Самара 443011, ул. Ново-Садовая, 221

### Аннотация

На базе полупроводникового лазера с длиной волны излучения 0,63 – 0,68 мкм и оптоволоконной системы транспортировки лазерного излучения создан компактный диагностический комплекс для неразрушающей диагностики состояния биологических объектов. Изучены особенности процесса обратного рассеяния низкоинтенсивного лазерного излучения плотными биотканями с различной оптической плотностью и жидкой биологической средой при формировании в ней центров рассеяния. Выявлена чувствительность лазерного метода к регистрации на теле человека характерных областей и их состояния и показана принципиальная возможность использования данного метода для диагностики раковых опухолей.

### Введение

Одним из условий выживания многоклеточных организмов является производство новых клеток, которые, подчиняясь определенному порядку, заменяют погибшие клетки. В этом процессе воспроизводства не исключен сбой, последствием которого может оказаться нарушение установленного порядка деления клеток. Именно так обстоит дело с появлением злокачественных опухолей тканей, которые растут быстрее или медленнее в зависимости от скорости деления и продолжительности жизни составляющих их клеток. Тканевый беспорядок, локализующийся не только в пораженном, но и в соседних участках, и даже в тех, что удалены от первичного участка, – основной микроскопический признак злокачественной опухоли.

Раковые клетки могут быть определены достаточно точно только в культуре, так как их поведение отличается от поведения нормальных клеток. Размножение последних в культуре прекращается, как только вновь появляющихся клеток становится столько, что они образуют одноклеточный слой, покрывающий дно сосуда: эти клетки не наслаиваются друг на друга. Раковые же клетки не подчиняются этому правилу: они продолжают делиться даже тогда, когда их становится много, и они начинают соприкасаться друг с другом. Раковые клетки не соблюдают "контактного торможения", иногда громоздятся друг на друга, образуя тем самым легко определяемые очаги.

Рост большинства типов раков может быть представлен кривой Гомперца, характеризующей рост многих биологических (например, рост эмбриона) или социологических (например, рост численности населения) объектов (рис. 1) [1].

Эта кривая имеет начальный экспоненциальный участок, сменяющийся участком умеренного роста, а затем может вообще выйти на асимптоту нулевого роста (насыщение). Рост опухолей выражается временем удвоения. У одних опухолей быстрое время удвоения, у других медленное. Как правило, время удвоения в фазе экспоненциального роста редко заметно, поскольку это самое начало развития опухоли. Все, что определяется и прослеживается на практике, относится ко второй фазе.

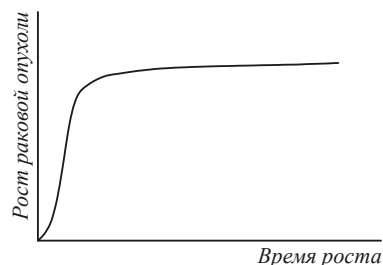


Рис. 1. Вид кривой Гомперца, характеризующей временной рост раковой опухоли.

Общее замедление роста опухоли не препятствует автономности популяции ее клеток, и хотя по различным причинам, в частности из-за анатомического расположения или дифференцировки, некоторые клетки не способны делиться, а другие погибают, остается достаточно таких, которые способны размножаться, что происходит всегда независимо от контролирующих механизмов организма. Увеличение объема опухоли даже во второй фазе при полном игнорировании регуляторных сигналов организма обуславливает прогрессию злокачественной опухоли. Этот процесс происходит в три этапа: проникновение в окружающие ткани, в ближайшие лимфатические узлы и перенос клеток в отдаленные ткани, где они образуют новые очаги – метастазы. Известны четыре пути распространения злокачественных клеток в организме:

- 1) инфильтрирующий рост,
- 2) распространение по лимфатическим путям,
- 3) распространение по кровеносным сосудам (в легкие, печень, головной мозг, кости)
- 4) диссеминация (например, в брюшной или плевральной полости).

Существуют типы рака, пути распространения которых имеют свои особенности. В частности, при раке кожи клетки покидают первичный очаг только в исключительных случаях, а при лейкозах и саркоме костного мозга клетки сразу рассеиваются по всему организму. Одна из причин такого поведения, вероятно, заключается в том, что злокачественные клетки подобных опухолей в норме являются циркулирующими.

К настоящему времени надежно установлено, что чем раньше будет начато лечение рака, тем более благоприятными будут его непосредственные

и отдаленные результаты. К тому же, и арсенал средств для лечения рака на ранних стадиях болезни значительно шире, чем для его лечения на более поздних стадиях. В соответствии с этим остро встает вопрос ранней диагностики рака. Как следует из анализа кривой Гомперца, ранняя диагностика рака должна базироваться на регистрации перехода от первой ко второй фазе его развития.

Возможность ранней диагностики злокачественных новообразований доказана многими исследованиями [2, 3]. Вместе с тем разработка новых методов и основанных на них подходов к совершенствованию организационных форм своевременного выявления признаков предполагаемого заболевания до сих пор остается актуальной задачей онкологии. Основные требования, которые предъявляют к таким методам – это простота, надежность и достоверность. Диагностика должна проводиться легко и быстро с наименьшим дискомфортом для человека.

#### Методика и результаты исследований

К числу наиболее простых методов ранней диагностики рака может быть отнесен метод, основанный на регистрации обратно рассеянного низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) [4, 5]. С помощью данного метода нами выявлены общие закономерности и характерные особенности процесса обратного рассеяния НИЛИ плотными биотканями с различной оптической плотностью и жидкой биологической средой со сформированными в ней искусственными и естественными центрами рассеяния. В качестве модельных сред использовались овощи (морковь, картофель, кабачок) и молоко. Искусственно вводимыми в молоко инородными центрами рассеяния служили синие чернила и черная тушь. Формирование естественных центров рассеяния как результат протекания процесса зарождения и развития новой культуры в исходной среде моделировалось введением в молоко кефира, с одной стороны, и скисанием молока – с другой.

Анализ кривых распределения интенсивности обратного рассеянного НИЛИ показал, что все они описываются экспоненциальным законом:

$$U_p(r) = U_0 \exp(-kr), \quad (1)$$

где  $U_0 = U(r=0)$ ,  $k$  – коэффициент сосредоточенности, обратная величина  $1/k$  которого соответствует расстоянию  $r$ , на котором интенсивность  $U_0$  спадает в  $e$  раз.

Обработка экспериментальных данных позволила выявить для каждого из исследованного биологического объекта основные параметры процесса рассеяния  $U_0$  и  $k$ . Установлено, что для плотных биотканей параметры  $U_0$  и  $k$  взаимосвязаны однозначным образом (рис. 2).

Увеличение оптической плотности биоткани сопровождается ростом и  $U_0$ , и  $k$ , то есть при регистрации возрастания пиковой интенсивности обратного рассеянного НИЛИ можно с уверенностью говорить об одновременном сужении апертурного угла рассеяния. Тем самым для лазерного диагностиро-

вания состояния плотных биотканей вполне достаточным оказывается измерение всего лишь одного параметра, в частности  $U_0$  как наиболее предпочтительного с практической точки зрения.

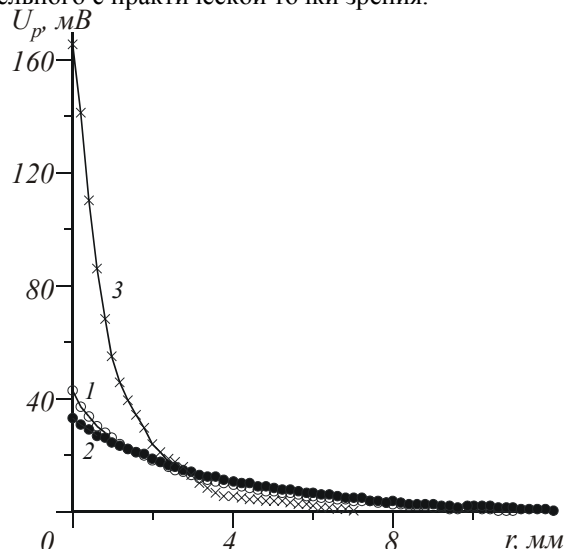


Рис. 2. Кривые распределения интенсивности (в показаниях вольтметра) обратного рассеянного НИЛИ для моркови в различном исходном состоянии: 1 – сырая, 2 – вареная, 3 – сушеная.

Для жидких биологических сред аналогичная картина наблюдается при зарождении и развитии новой родственной культуры в составе исходной среды. В частности, при изучении данного процесса на примере смеси молока с кефиром и скисания молока получены графические зависимости  $U_0$  и  $k$  от процентного содержания кефира в молоке, характеризующиеся начальным спадом кривых, соответствующим стадии зарождения новой культуры, сопровождающейся процессом деления исходной среды на фракции, и их последующим ростом по мере развития зародившейся культуры (рис. 3). Иная картина наблюдается при введении в исходный состав молока инородных рассеивающих центров. Так, введение всего лишь 0,1 - 0,2 % синих чернил или черной туши заметно уменьшает  $U_0$  и увеличивает  $k$  (рис. 4).

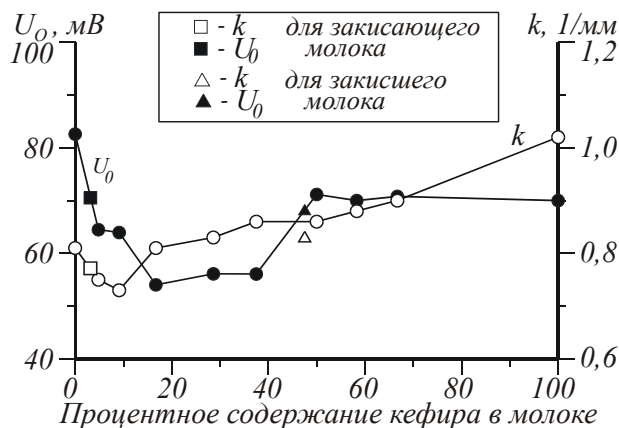


Рис. 3. Зависимости параметров рассеяния  $U_0$  и  $k$  от процентного содержания кефира в молоке.

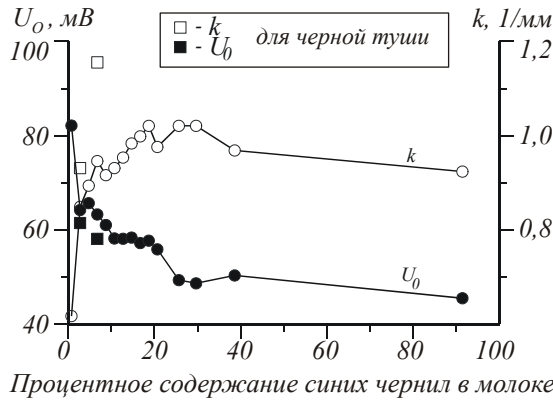


Рис. 4. Зависимости параметров рассеяния  $U_0$  и  $k$  от процентного содержания синих чернил в молоке.

Использованный лазерный метод позволяет надежно диагностировать уплотненные участки биоткани, расположенные под относительно толстым слоем менее плотной биоткани (рис. 5). Разрыхленная же биоткань преимущественно диагностируется, находясь под тонким поверхностным слоем более плотной биоткани, либо непосредственно на поверхности (рис. 6).

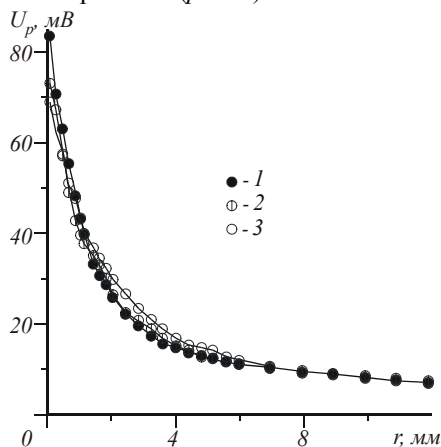


Рис. 5. Кривые распределения интенсивности (в показаниях вольтметра) обратно рассеянного НИЛИ для сушеной моркови, расположенной на поверхности (1) и под слоем сырой моркови (2, 3) толщиной 5 мм (2) и 10 мм (3).

В развитие данных исследований нами осуществлена модернизация экспериментальной установки в направлении ее практической адаптации. Компактный диагностический комплекс создан на базе полупроводникового лазера с длиной волны излучения 0,63 – 0,68 мкм и оптоволоконной системы транспортировки лазерного излучения. В состав диагностического комплекса входят блок ввода лазерного излучения через объектив в оптоволоконно; оптическая головка ручного сканирования по поверхности биологического объекта со стационарно закрепленными в ней семью оптоволоконками, одно из которых является подающим, а шесть других – диагностирующими обратно рассеянное биологиче-

ским объектом лазерное излучение; блок раздельной регистрации шестью фотодиодами ФД256 интенсивности рассеянного лазерного излучения, транспортированного каждым из шести диагностирующих оптоволокон, предварительного усиления сигналов фотодиодов и их поочередного вывода для регистрации цифровым мультиметром типа М-832.

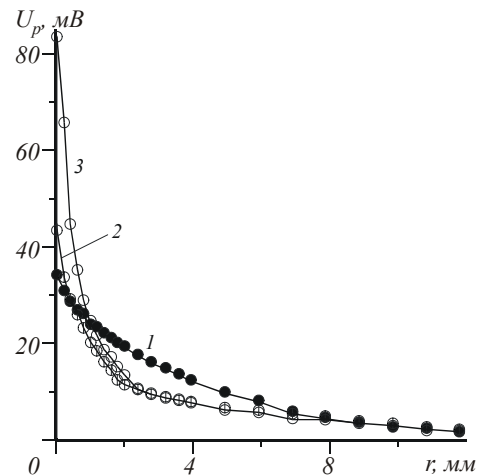


Рис. 6. Кривые распределения интенсивности (в показаниях вольтметра) обратно рассеянного НИЛИ для сырой моркови, расположенной на поверхности (1) и под слоем сушеной моркови (2, 3) толщиной 2,5 мм (2) и 5,0 мм (3).

В оптической головке из семи стационарно закрепленных оптоволокон шесть (одно – подающее, пять – диагностирующих лазерное излучение) расположены в один ряд, а седьмое – отдельно, рядом с подающим оптоволоконком, под прямым углом к шести остальным. Пять оптоволокон ряда предназначены для регистрации обратно рассеянного НИЛИ в продольном направлении, а отдельно расположенное оптоволоконко – для его регистрации в поперечном направлении с целью выявления анизотропии рассеяния [4]. Внешний диаметр каждого оптоволоконка и расстояние между осями соседних оптоволокон равны 1,5 мм при их оптическом диаметре 0,6 мм.

С помощью данного диагностического комплекса проведены эксперименты *in vivo* по выявлению чувствительности лазерного метода к регистрации на теле человека характерных областей таких, как молочные железы, соски, ареол, кожные и подкожные уплотнения, пигментные невусы, пигментации кожи, кровопритоки, ожоговые участки и *in vitro* по диагностике раковой опухоли сигмы толстой кишки. Перед проведением диагностики диагностируемый участок протирали 96% спиртом. Результаты экспериментов приведены на рис. 7 – 10 и в табл. 1.

Данные рис. 7 подтверждают выводы, сделанные на основе анализа зависимостей, представленных на рис. 5 и 6, о принципиальной возможности регистрации биотканей с отличающейся оптической плотностью при их двухслойном расположении. В такой двухслойной структуре, состоящей из мы-

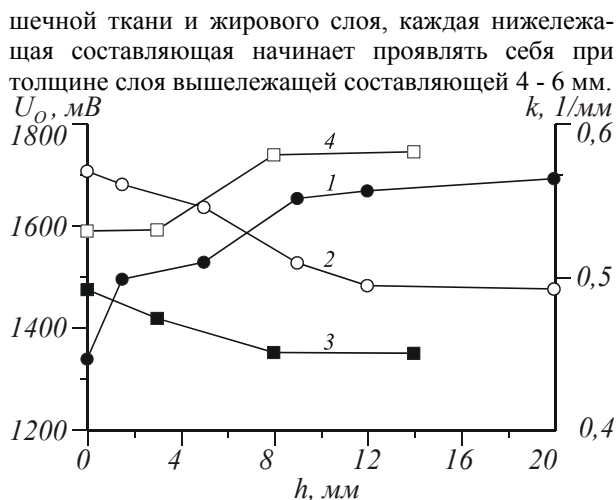


Рис. 7. Зависимости параметров рассеяния  $U_0$  (1, 3) и  $k$  (2, 4) от толщины  $h$  вышележащей составляющей двухслойной структуры, состоящей из мышечной ткани и жирового слоя свинины. 1, 2 – нижележащей составляющей является мышечная ткань; 3, 4 – нижележащей составляющей является жировой слой.

Уплотнения характеризуются увеличением параметров рассеяния  $U_0$  и  $k$  (рис. 8, кривые 3 и 4 и табл. 1), пигментация кожи и пигментные невусы в соответствии с данными об уменьшении отражательной способности кожи человека с возрастанием степени ее пигментации [6] – уменьшением  $U_0$  и  $k$  (табл. 1).

Кровоприток ведет к увеличению  $U_0$  и уменьшению  $k$  (табл. 1), тогда как усиление кровотока –

Таблица 1. Сопоставительные результаты лазерной диагностики различных участков тела человека и характерных изменений их состояния.

№№ п/п	Объект диагностики	Параметры рассеяния	
		$U_0$ , мВ	$k$ , 1/мм
1	Молочная железа	1243,4	0,618
2	Сосок	760,8	0,510
3	Ареола	944,8	0,514
4	Пигментация кожи молочной железы	1038,9	0,609
5	Пигментный невус, выступающий над поверхностью кожи молочной железы	919,6	0,507
6	Грудина	996,1	0,579
7	Лобная кость	1224,7	0,605
8	Зона прививки против оспы	705,1	0,388
9	Участок кожи около зоны прививки против оспы	844,7	0,393
10	Зарубцевавшийся шрам	711,8	0,531
11	Участок кожи около зарубцевавшегося шрама	863,5	0,594
12	Лопнувший кровеносный сосуд	867,0	0,444
13	Участок кожи около лопнувшего кровеносного сосуда	795,9	0,483
14	Плоский пигментный невус	646,3	0,549
15	Участок кожи около плоского пигментного невуса	1552,7	0,620
16	Мозоль	1332,9	0,381
17	Участок кожи около мозоли	827,7	0,340
18	Головка полового члена до кровопотока	749,2	0,673
19	Головка полового члена при кровопотоке	922,9	0,648
20	Кавернозное (пещеристое) тело полового члена до кровопотока	545,2	0,592
21	Кавернозное (пещеристое) тело полового члена при кровопотоке	783,3	0,584

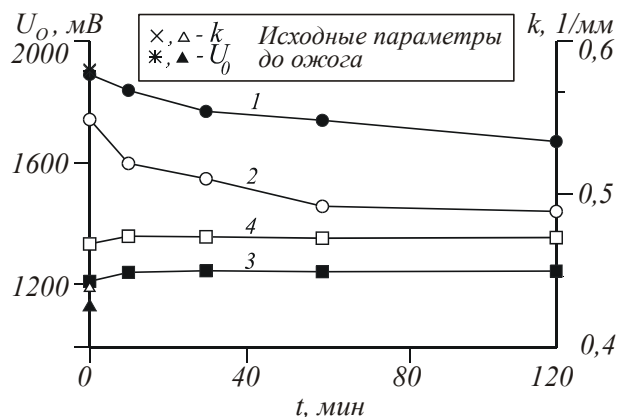


Рис. 8. Зависимости параметров рассеяния  $U_0$  (1, 3) и  $k$  (2, 4) для ожоговых участков кожи от послеожогового периода времени  $t$ .

1, 2 – легкий ожог до покраснения кожи ребра ладони; 3, 4 – сильный ожог до огрубления кожи подушечки пальца руки.

наоборот, к уменьшению  $U_0$  и увеличению  $k$  (рис. 8, кривые 1 и 2 и рис. 9). Усиление кровотока достигалось физическими нагрузками, с одной стороны, и легким ожогом до покраснения кожи – с другой. Более сильный ожог до огрубления кожи моделировал ее уплотнение

Для лазерной диагностики непосредственно раковой опухоли сигмы толстой кишки характерным является увеличение  $U_0$  и  $k$  с  $\sim 300$  до  $\sim 550$  мВ и с  $\sim 0,4$  до  $\sim 0,51$ /мм соответственно (рис. 10).

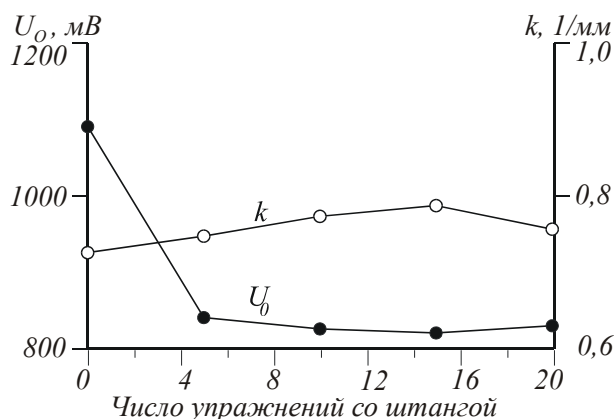


Рис. 9. Зависимости параметров рассеяния  $U_0$  и  $k$  для головной вены в области локтевого сгиба от физических нагрузок.

В табл. 2 систематизированы характерные предраковые заболевания и другие факторы, предрасполагающие к развитию рака молочной железы и рака кожи [2, 7-10]. Их сопоставление с результатами наших экспериментов указывает на принципиальную

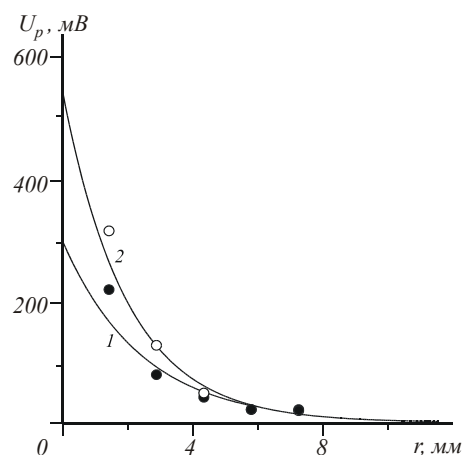


Рис. 10. Кривые распределения интенсивности (в показаниях вольтметра) обратно рассеянного НИЛИ для здоровой ткани (1) и раковой опухоли (2) сигмы толстой кишки.

возможность использования лазерного метода для диагностики рака молочной железы и рака кожи на их ранних стадиях.

Таблица 2. Предраковые заболевания и другие факторы, предрасполагающие к развитию рака молочной железы и рака кожи [2, 7-10].

Локализация	Факторы, предрасполагающие к развитию рака	Предраковые заболевания
Молочная железа	Отказ от кормления ребенка своим грудным молоком Аборты Незамужество	Внутрипротоковая папиллома Фиброзно-кистозная мастопатия Киста Фиброаденома
Кожа, губа	Усиленная солнечная радиация (ультрафиолетовые лучи) Ожоги Канцерогенные вещества (смолы, продукты перегонки нефти)	Болезнь Педжета Болезнь Боуэна Пигментная ксеродерма Лейкоплакия Рубцы после ожогов, долго незаживающие трещины Дискератозы

### Выводы

Таким образом, из анализа полученных данных следует, что лазерный метод может быть эффективно использован в качестве объективного метода предварительной диагностики раковых признаков в дополнение к регулярному визуальному профилактическому осмотру пациентов врачом в поликлинике, а также в системе домашнего самоконтроля для своевременного обращения к врачу при выявлении прогрессирующих изменений до их видимых или пальпируемых проявлений.

### Литература

1. Матэ Ж. Досье рака // М.: Мир. 1983. 268 с.
2. Скобля Е.С. Ранняя диагностика рака // Минск. Беларусь. 1975. 160 с.
3. Дарьялова С.Л., Чиссов В.И. Диагностика и лечение злокачественных опухолей // М.: Медицина. 1993. 256 с.
4. Гуреев А.Д., Котова С.П. Неразрушающее диагностирование биотканей с использованием мето-

дики обратного рассеяния низкоинтенсивного лазерного излучения // Препринт ФИАН. 1999. № 22. 16 с.

5. Гуреев А.Д., Котова С.П. Лазерная диагностика жидких биологических сред // Известия Самарского научного центра РАН. 2000. Т. 2. № 1. С. 40-43.
6. Реди Дж. Промышленные применения лазеров // М.: Мир. 1981. 638 с.
7. Мольков Ю.Н., Янишевский Ф.И. Рак, его ранние признаки, профилактика и лечение // М.: Медгиз. 1961. 60 с.
8. Выявление ранних форм злокачественных опухолей / Сборник научных трудов под ред. д.м.н. Л.Е. Денисова. – М.: Минздрав СССР, Четвертое главное управление. 1983. 124 с.
9. Выявление ранних форм злокачественных опухолей / Сборник научных трудов под ред. проф. Л.Е. Денисова. М.: Минздрав СССР, Четвертое главное управление. 1989. 107 с.
10. Вишневская Е.Е., Козел Т.С. Это должна знать каждая женщина // Минск: Высшая школа. 1991. 24 с.