

СПЕКТРОСКОПИЯ ОБРАТНОГО РАССЕЯНИЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

© 2013 В.П. Захаров¹, Е.В. Тимченко¹, П.Е. Тимченко¹, Л.А. Таскина¹,
С.В. Козлов², А.А. Морятов²

¹ Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королёва
(национальный исследовательский университет)

² Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 26.11.2013

Представлены результаты исследований для оценки новообразований кожи методом дифференциального обратного рассеяния. В качестве образцов исследования использовались 34 иссеченных образца новообразований кожи. Измерения проводились в спектральном диапазоне длин волн от 400-1200нм. Проведен дискриминантный анализ в программной среде MathLab для определения типа новообразований кожи. Диагностический критерий, определяющий тип новообразований и его границу, основывался на коэффициентах обратного рассеяния, который включал в себя следующие длины волн: 560нм, 650нм, 700нм и 760нм.

Ключевые слова: дифференциальное обратное рассеяние, дискриминантный анализ, новообразования кожи, неинвазивная диагностика, оптический коэффициент, меланома, плоскоклеточный рак, базально-клеточный рак, невус.

1. ВВЕДЕНИЕ

Высокие показатели смертности в развитых странах от онкологических заболеваний на протяжении последних лет вынуждают медиков и учёных находить всё новые методы диагностики и лечения. Зачастую диагноз “рак” звучит для пациента как приговор, но вовремя на ранних стадиях возникновения новообразования поставленный диагноз и правильно подобранный вариант лечения имеют решающее значение в борьбе с этим опасным заболеванием [1].

В настоящее время биопсийный анализ является основным методом для получения точной диагностики кожных образований. Однако, гистологический анализ образца является дорогим и трудоёмким, а также приводит к ненужным удалениям доброкачественных поражений [2].

Захаров Валерий Павлович, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой радиотехнических устройств. E-mail: zakharov@ssau.ru

Тимченко Елена Владимировна, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник, ассистент кафедры экологии и безопасности жизнедеятельности. E-mail: vorobjeva.82@mail.ru

Тимченко Павел Евгеньевич, кандидат физико-математических наук, ассистент кафедры радиотехнических устройств. E-mail: timravel@mail.ru

Таскина Лариса Анатольевна, студентка. E-mail: retuo@mail.ru

Козлов Сергей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор

Морятов Александр Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения эндоскопии ГБУЗ СОКОД

В связи с этим, остается актуальным вопрос о проведении дополнительного обследования пациентов с новообразованиями на дооперационном этапе с целью определения истинных границ новообразований до их удаления, что может значительно снизить количество рецидивов опухолевого роста.

Среди одних из развивающихся и перспективных направлений неинвазивной диагностики опухолевых тканей являются оптические методы. К таким методам относятся методы дифференциального обратного рассеяния (ДР) [3] и комбинационного рассеяния (КР) [4], компьютерная томография [5], методы флуоресцентного анализа [6] и конфокальной микроскопии [7]. Компьютерная томография и магнитно – резонансная томография, а также флуоресцентные методы являются трудоёмкими и дорогостоящими методами диагностики, не позволяют точно определить истинные границы опухоли во время операции и оценить состояние перифокальных зон вокруг опухоли.

В связи с этим, целью работы являлось развитие метода обратного рассеяния для дифференциации новообразований с учетом индивидуальных особенностей кожи человека.

2. МЕТОДИКА ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

В качестве объектов исследований были использованы 34 образца новообразований кожи: 12 меланом, 5 плоскоклеточного рака, 10 базальноклеточного рака (базалиома) – злокачественные образования кожи; 7 пигментных невусов –

доброкачественные образования; 34 образца злокачественной природы. После хирургического удаления новообразований производилась вырезка материала для проведения планового гистологического исследования, оставшаяся часть препарата использовалась в эксперименте. После получения планового, окончательного гистологического диагноза данные сопоставлялись с результатами экспериментального исследования.

Оптические свойства злокачественного новообразования существенно отличаются от доброкачественной природы новообразования [8], что приводит к изменению интенсивности обратно рассеянного сигнала. Поэтому для контроля изменения оптических свойств новообразований кожи был использован метод дифференциального обратного рассеяния, реализуемый с помощью экспериментального стенда, подробно описанного в работах [3, 9].

Эксперименты проводились в одинаковых температурных условиях, освещенности помещения и при определенной геометрии установки.

Как было показано авторами работы [10] для меланомы характерным является расширение капиллярной сетки. Это объясняется тем, что в процессе становления и роста опухоли в ткани "запускается" естественный процесс формирования новых сосудов. Клетки стенок сосудов начинают интенсивно размножаться, и образовавшиеся новые мелкие капилляры буквально прорастают в новообразования.

Помимо кровеносной системы, важную роль в поглощении кожей излучения играет меланин. Известно также, что злокачественные новообразования кожи, такие как меланома, характеризуются повышенным содержанием меланина, которое наблюдается и в пигментном невусе кожи - доброкачественном образовании. Поэтому, зачастую возникает сложность в быстрой идентификации данных типов патологий. В связи с этим были выбраны следующие спектральные области исследований:

- 760 нм и 560 нм - области минимума и максимума поглощения гемоглобина соответственно, что связано с увеличением кровеносной сетки сосудов характерных для злокачественной природы образований.

- 650 нм и 700 нм - области длин волн с минимальным влиянием гемоглобина в ближней инфракрасной области спектра, т.к. в спектральном диапазоне 620-700 нм изменения оптических характеристик кожи пропорциональны содержанию меланина в эпидермисе кожи.

3. СПЕКТРАЛЬНАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Представлены результаты анализа спектров обратного рассеяния различных типов новообразований кожи.

Известно, что степень меланизации кожи у различных людей индивидуальна, что непосредственно отражается на изменении оптических характеристик кожи. Поэтому с целью учета индивидуальных особенностей кожи человека был использован следующий коэффициент:

$$R = \frac{I_{\lambda(i)}}{I_{0\lambda(i)}}, \quad (1)$$

где $I_{\lambda i}$ - интенсивность обратного рассеяния от объекта на определенной длине волны λi .

$I_{0\lambda i}$ - интенсивность обратного рассеяния от молочной пластины МС-20 (ГСО 189-84) на длине волны λi .

Как было сказано ранее, представленные в статьях [10-13] коэффициенты основываются только на одном из критериев диагностики новообразований и не учитывают индивидуальные особенности кожи человека. Так при диагностики доброкачественных новообразований изменение собой несёт один из критериев, в то время как при злокачественных новообразованиях, таких как меланома, происходят изменения разной структурной природы.

Например, коэффициент, используемый в работе авторов [10], пропорционален кровенаполненности сосудов при опухолевых процессах и позволяет успешно идентифицировать только меланому кожи, а коэффициенты меланина авторов работ [12,13], связанные со степенью меланизации опухоли, - невус.

На основе выбранных спектральных областей, были введены коэффициенты обратного рассеяния, учитывающие степень меланизации (М) и кровенаполненности сосудов (К), а также учитывающие индивидуальные оптические особенности кожи:

$$K = \frac{R_{760}}{R_{560}}, \quad (2)$$

$$L = Lg(R_{650} - R_{700}), \quad (3)$$

Далее был проведен дискриминантный анализ с использованием коэффициентов К и М для различных типов новообразований кожи в программной среде MathLab, результаты которого представлены на рис. 1.

Такого типа гистограмма позволяет в двумерной системе координат наглядно представить сектора, соответствующие типу кожных патологий.

Каждый сектор выделенной области патологии был математически вычислен с помощью дискриминантного анализа.

Критерии выделения данных секторов сведены в табл. 1. На основе проведенных исследований были определены чувствительность и спе-

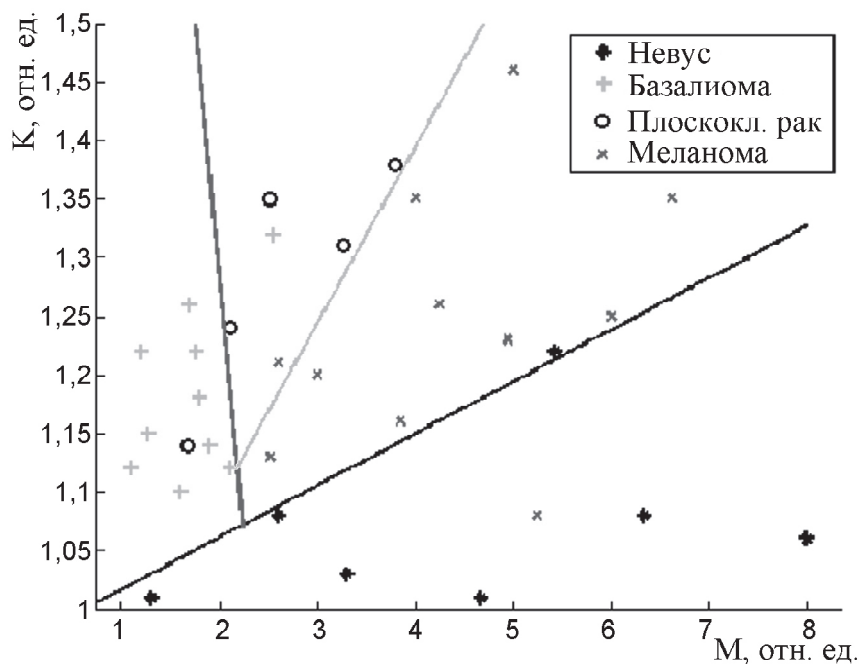


Рис. 1. Двумерная гистограмма коэффициентов К и М для различных типов новообразований кожи

Таблица 1. Чувствительность и специфичность метода

Этап	Образцы	Гистология	Критерий	Метод ДОР		Чувствительность, %	Специфичность, %
				область А	область В		
1. выделение невуса	А. Невус	7	$K - 0,044M < 0,973$	6	1	86 %	96 %
	В. Другие новообразования	27	$K - 0,044M > 0,973$	1	26		
2. выделение базалиомы	А. Базалиома	10	$K + 0,885M < 3,049$	9	1	90 %	94 %
	В. Другие (меланома и плоскоклеточный рак)	17	$K + 0,885M > 3,049$	1	16		
3. разделение меланомы и плоскоклеточного рака	А. Меланома	12	$K - 0,151M < 0,793$	10	2	83 %	80 %
	В. Плоскоклеточный рак	5	$K - 0,151M > 0,793$	1	4		

цифичность метода обратного рассеяния, результаты которых отражены в табл. 1.

Анализ рис. 1 показал, что оптический коэффициент меланина М для невуса имеет высокие значения на уровне меланомы кожи, поэтому двумерное представление коэффициентов кровенаполненности и степени меланизации позволяет идентифицировать данные два типа новообразований кожи.

В свою очередь из полученных дискриминантных функций (рис. 1), описывающих принадлежность исследованного образца к тому или иному классу патологий, можно получить общую классифицирующую функцию – универсальный оптический коэффициент S.

$$S = 8 \times (K - 1) + (M - 1). \quad (4)$$

Введённая функция позволяет учитывать изменения коэффициентов К и М относительно друг друга, а на основании ограничивающих классы патологий значений дискриминантных функций и их весовых коэффициентов определять типы и границы новообразований кожи. Таким образом, сконструированный универсальный оптический коэффициент S одновременно учитывает степень меланизации, кровенаполненность, а также индивидуальные особенности кожи.

4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГРАНИЦЫ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Несомненно, важным является определение границы новообразований кожи до их удаления,

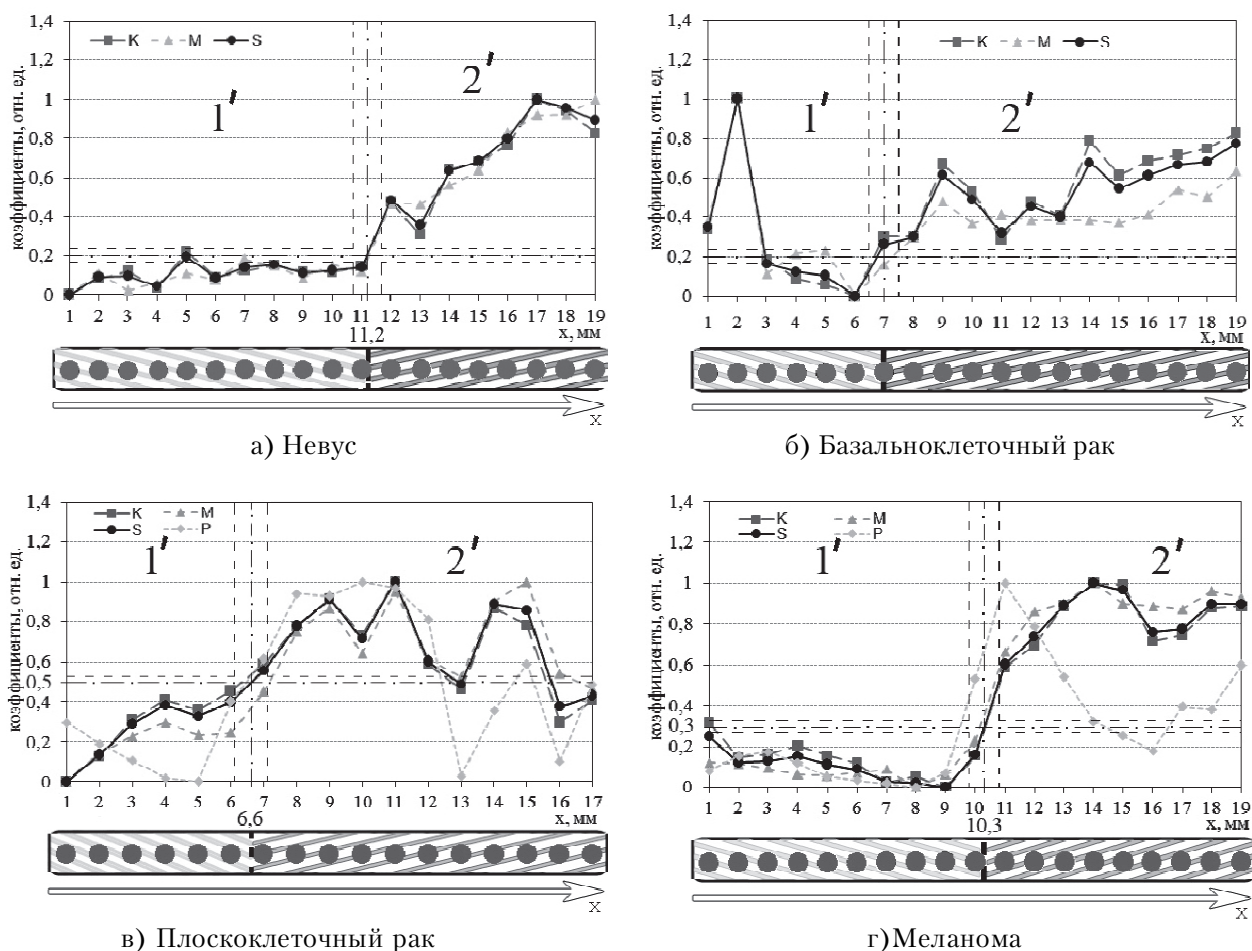


Рис. 2. Зависимость введенного коэффициента S от координаты x сканирования образца для различных новообразований кожи:

1 – доброкачественная область или здоровый участок кожи, 2 – область злокачественного образования, P – коэффициент других авторов [10]

что может значительно снизить количество рецидивов опухолевого роста.

Далее на рис. 3 приведены значения введенного оптического коэффициента S и сравнение его с коэффициентом других авторов P [10] для определения границы патологий.

Анализ рис. 2 позволяет утверждать, что чувствительность метода обратного рассеяния к различным участкам опухоли и здоровой кожи определяется диаметром диагностируемой области. Видно, что введенный коэффициент S усредняет оптические коэффициенты K и M. Данная особенность позволяет судить о наличии достаточно малой диагностируемой области, однако требуется сравнение значений интенсивности обратного рассеяния области новообразования со здоровым участком кожи.

Как видно из рис. 2(в,г) сравнение коэффициента S с коэффициентом других авторов P показывает, что коэффициент P не позволяет определить границу злокачественных новообразований кожи. Так, значения экстремума коэффициента P совпадают с капиллярной сеткой сосудов. В то время как согласно результатам гистологического

анализа меланомы кожи область опухоли располагалась в областях сканирования 10,3-19мм.

Из рис. 2(а) видно, что наблюдается рост коэффициента S по мере приближения сканирующего зонда от области с менее выраженной пигментацией невуса к области с более выраженной пигментацией. Данный рост коэффициента объясняется тем, что невусные клетки сосредоточены в комковатых “гнездных” скоплениях различного размера и конфигурации в дерме, и, как следствие, содержание меланина в скоплении с плотным расположением клеток будет на порядок выше.

Экспериментально получено, что оптический коэффициент S позволяет определять границы и локализацию новообразований кожи с погрешностью не более 1мм.

5. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведенный дискриминантный анализ позволил определить типы новообразований кожи. Для злокачественных новообразований кожи значения оптических коэффициентов составляют $K=0,151M<0,793$;

2. Чувствительность и специфичность метода составляют 86% и 90% для этапа выделения невуса, выделения базалиомы 90% и 94%, разделение меланомы и плоскоклеточного рака 83% и 80% соответственно;

3. Введены критерии определения границ и типа новообразований кожи, что позволит на дооперационном периоде определять зону иссечения опухоли с целью уменьшения ее рецидива;

4. Показано, что с помощью метода дифференциального обратного рассеяния можно определять границы новообразования кожи с погрешностью 1 мм;

5. В результате исследований можно создать прибор для экспресс неинвазивной диагностики локализации новообразований кожи.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" на 2009 – 2013 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Новик А.В. Меланома кожи: новые подходы // Практическая онкология. 2011. № 1 (12). С. 36–42.
2. Mogensen M., Jemec G.B. Diagnosis of nonmelanoma skin cancer/keratinocyte carcinoma: a review of diagnostic accuracy of nonmelanoma skin cancer diagnostic tests and technologies // *Dermatol Surg.* 2007. 33(10). P. 1158–1174.
3. Применение метода обратного дифференциального рассеяния для исследования биообъектов / В.П. Захаров, П.Е. Тимченко, Р.В. Козлов, С.П. Котова, Е.В. Тимченко, В.В. Якуткин // Физика волновых процессов и радиотехнические системы. 2008. Т 11. №4. С. 89–97.

4. Prospects for in vivo Raman spectroscopy / E.B. Hanlon [et al] // *Phys. Med. Biol.* 2000. 45. R1–R59.
5. Магнитно-резонансная и рентген-компьютерная томографии при исследовании сердечно-сосудистой системы / G.M. Pohost, D.J. Sarma, P.M. Colletti, M. Doyle // Основы кардиологии. Принципы и практика. 2005. С. 295–323.
6. Intraoperative delineation of primary brain tumors using time-resolved fluorescence spectroscopy / P.V. Butte, Q. Fang, J. A. Jo, W.H. Yong, B.K. Pikul, K.L. Black, and L. Marcu // *J. Biomed. Opt.* 15(2), 2010. 027008.
7. Morphological features of melanocytes, pigmented keratinocytes and melanophages by in vivo confocal scanning laser microscopy / K.J. Busam, C. Charles, G. Lee, and A. C. Halpern // *Mod. Pathol.* 2001. 14(9). P. 862–868.
8. Garcia-Urbe A., Smith E.B., Duvic M. and Wang L.V. White light oblique-incidence diffuse reflectance spectroscopy for classification of in vivo pigmented skin lesions // *Proc. SPIE* 6435. 64350L (2007).
9. Оптические методы для диагностики меланомы кожи / В.П. Захаров, С.В. Козлов, А.А. Морятов, Е.В. Тимченко, П.Е. Тимченко, Л.А. Таскина // Известия Самарского научного центра РАН. 2013. №4 (Т.15). С. 120-124.
10. Ilze Diebele, Ilona Kuzmina et.all. Clinical evaluation of melanomas and common nevi by spectral imaging // *Biomed Opt Express.* 2012. P.467–472.
11. Elena Salomatina et.all. Multimodal optical imaging and spectroscopy for the intraoperative mapping of nonmelanoma skin cancer // *Journal of applied physics.* 105. 102010 (2009).
12. Ilya Yaroslavsky, James Childs, Gregory B. Altshuler, Henry H. Zenie, Richard Cohen. Objective Measurement Device for Melanin Optical Density: Dosimetry for Laser and IPLs in Aesthetic Treatments / PMTI. 2012.
13. Matts P.J., Dykes P.J. and Marks R. The distribution of melanin in skin determined in vivo / *British Association of Dermatologists // British Journal of Dermatology.* 2007. 156. P. 620–628.

BACKSCATTERING SPECTROMETRY FOR DIAGNOSTICS OF SKIN NEOPLASMS

© 2013 V.P. Zakharov¹, E.V. Timchenko¹, P.E. Timchenko¹, L.A. Taskina¹, S.V. Kozlov², A.A. Moryatov²

¹Samara State Aerospace University (National Research University)

²Samara State Medical University

The study results of neoplasm type and boundaries determination by differential backscattering were presented. The 34 skin neoplasms were excised and used as samples of research. The measurements were performed in wavelength range from 400-1200nm. The discriminant function analysis in program MathLab for determine of tumor types was conducted. The diagnostic criterion that determines the type and boundary of neoplasms was based on the optical coefficient, which included the following wavelengths: 560nm, 650nm, 700nm and 760nm.

Key words: differential backscatter, discriminant analysis, skin neoplasm, noninvasive diagnostics, optical coefficient, melanoma, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, nevus.

Valery Zakharov, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, Head at the Radio Engineering Devices Department. E-mail: zakharov@ssau.ru

Elena Timchenko, Candidate of Physics and Mathematics, Research Fellow, Assistant Lecturer at the Ecology and Life Safety Department. E-mail: vorobjeva.82@mail.ru

Pavel Timchenko, Candidate of Physics and Mathematics, Assistant Lecturer at the Radio Engineering Devices Department. E-mail: timpavel@mail.ru

Larisa Taskina, Student. E-mail: retuo@mail.ru

Sergey Kozlov, Doctor of Medical Sciences, Professor

Alexander Moryatov, Candidate of Medical Sciences, Oncologist of Endoscopy Department GBUZ SOKOD