

УДК 618-19-006+681.784.8

ОПТИЧЕСКАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ *IN VIVO*

Приземин В.Н., Шуплецов В.В., Савин А.С. (ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орёл), Арабачян М.И. (ФГБОУ ВО «Смоленский государственный университет»)

Научные руководители – к.т.н., доцент Потапова Е.В. (ФГБОУ ВО «Орловский государственный университет имени И.С. Тургенева», г. Орёл), к.ф.-м.н. Кириллин М.Ю. (ИПФ РАН)

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемым видом рака и основной причиной смертности от рака среди женщин во всем мире и в Российской Федерации, в частности [1,2]. Достижения в области медицинской визуализации привели к разработке методов, позволяющих выявлять РМЖ в клинически бессимптомный период, что значительно улучшает прогноз заболевания. Основным методом лучевой диагностики РМЖ в настоящее время является рентгеновская маммография. К сожалению, при верификации подозрительных образований специфичность этого метода не является высокой, поэтому постановка диагноза при подозрении на РМЖ на дооперационном этапе происходит путем выполнения пункционно-аспирационной биопсии (ПАБ). Ранее проведенные исследования показывают, что частота ложноотрицательных результатов для ПАБ обусловлена такими факторами как размер и расположение новообразования, плотность ткани молочной железы и опыт человека, выполняющего процедуру, и может варьироваться от 2 до 11% [3]. В связи с этим возникает необходимость усовершенствования традиционной методики ПАБ для повышения ее информативности и, тем самым, увеличения доли раннего выявления РМЖ в общей структуре заболеваемости. Кроме этого, на этапе постановки диагноза важно иметь дополнительную информацию о метаболическом статусе опухоли, который играет роль в патоморфологическом ответе на проводимую терапию у пациентов с диагнозом РМЖ и, следовательно, определяет выбор стратегии лечения.

Результаты исследований последних лет позволяют говорить о том, что методы оптической диагностики (спектроскопия диффузного отражения (СДО) и флуоресцентная спектроскопия (ФС)) могут улучшить диагностическую эффективность пункционной биопсии [4, 5], а значит, могут быть полезны и для уточняющей диагностики заболеваний молочных желез. Также известно, что насыщение тканей кислородом, измеренное методом оптической диффузионной томографии, может служить предиктором ответа опухоли на неоадьювантную химиотерапию РМЖ [6, 7]. Таким образом, целью работы было разработка совмещенной с инструментом для взятия биопсии технологии определения метаболического статуса опухолей молочной железы с целью дифференциации опухолей и нормальных тканей, а также классификации типов новообразований молочной железы и проведение пилотных клинических исследований *in vivo*.

Основная часть. Исследования проводились с помощью разработанного в НТЦ биомедицинской фотоники (ОГУ им. Тургенева, Орел) устройства флуоресцентно-отражательной спектроскопии для диагностики очаговых и диффузных новообразований органов при проведении чрескожной пункционной биопсии. Устройство включает канал ФС (с длиной волны возбуждения 365 нм) и канал СДО (с зондированием широкополосным галогеновым источником). Для регистрации спектров ФС и диффузного отражения применялся спектрометр FLAME-T-VIS-NIR-ES (Ocean Optics, USA). Передача излучения осуществлялась с помощью специально разработанного тонкоигольного волоконно-оптического зонда диаметром 1,1 мм (19G). В исследованиях приняли участие 18 пациенток с подозрением на РМЖ. По результатам гистологического исследования 7 пациенток имели уточненный диагноз – фиброаденома, 11 – РМЖ. Спектры ФС и СДО регистрировались 5 раз в двух областях: нормальной ткани и центре опухоли. В канале СДО проводилось определение тканевой сатурации (StO_2). StO_2 рассчитывалась на основании нормированных спектров обратного рассеяния в интервале 500-600 нм с помощью диффузионного приближения, причем спектр приведенного коэффициента рассеяния моделировался линейной комбинацией степенных функций, а спектр коэффициентов поглощения – линейной комбинацией спектров

поглощения окси- и дезоксигемоглобина. Канал ФС позволяет изучать процессы тканевого метаболизма путем оценки содержания кофермента энергетического метаболизма НАД(Ф)Н. Определение содержания кофермента НАД(Ф)Н ($I_{\text{NAD(P)H}}$) проводилось путем оценки максимума в спектре ФС после усреднения спектров в каждой области исследования. Данные представлены в формате Me [Q1-Q3], где Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль.

Установлено, что опухоли злокачественного генеза имеют более низкую сатурацию по сравнению с окружающей нормальной тканью ($\text{StO}_2(\text{PMЖ}) = 6,6\% [5,7-24,8\%]$; ($\text{StO}_2(\text{норм.ткань}) = 79,0\% [77,6-84,4\%]$), а также с опухолями доброкачественного генеза ($\text{StO}_2(\text{фиброаденома}) = 66,3\% [43,7-74,8 \ %]$). Известно, что низкий уровень StO_2 в опухолях относительно окружающей нормальной ткани является предиктором отсутствия ответа на химиотерапию [7]. Также обнаружено, что злокачественные опухоли имеют более высокие значения НАД(Ф)Н по сравнению с доброкачественными ($I_{\text{NAD(P)H}}(\text{PMЖ}) = 6157 \text{отн.ед.} [2188-8814 \text{отн.ед.}]$; $I_{\text{NADH}}(\text{фиброаденома}) = 2962 \text{отн.ед.} [1924-4301 \text{отн.ед.}]$), что ожидаемо, поскольку злокачественные опухоли в условиях гипоксии переходят к анаэробному типу метаболизма – гликолизу.

Выводы. Исследованы диагностические возможности применения оптической технологии, совмещающей методы СДО и ФС, для определения метаболического статуса биологических тканей молочной железы у пациенток с подозрением на РМЖ. Разработанная технология может быть полезна для улучшения результатов прицельных биопсий под ультразвуковым контролем и оценки лечебного патоморфоза РМЖ. Для оценки эффективности предложенной технологии требуется продолжение исследований с набором большего количества пациенток для получения статистически достоверных данных.

Список использованных источников:

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal, A. Cancer statistics, 2023 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2023. – 73(1). – P. 17-48.
2. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна [и др.] – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. – ил. – 275 с.
3. Kuo Y.L., Chang T.W. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? // BMC cancer. – 2010. – 10(1). – P. 1-7.
4. Dremin V., Potapova E., Zhrebtsov E., Kandurova K., Shupletsov V., Alekseyev A., Mamoshin A., Dunaev A. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study // Scientific Reports. – 2020. – 10(1). – P. 14200.
5. Zhrebtsov E.A., Potapova E.V., Mamoshin A.V., Shupletsov V.V., K.Y. Kandurova K.Y., V.V. Dremin V.V., Abramov A.Y., Dunaev A.V. Fluorescence lifetime needle optical biopsy discriminates hepatocellular carcinoma // Biomedical Optics Express. – 2022. – 13. – P. 633-646.
6. Pavlov M.V., Bavrina A.P., Plekhanov V.I., Golubyatnikov G.Y., Orlova A.G., Subochev P.V., D.A. Davydova, I.V. Turchin, Maslennikova A.V. Changes in the tumor oxygenation but not in the tumor volume and tumor vascularization reflect early response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy // Breast Cancer Research. – 2023. – 25(1). – P. 1-12.
7. Cochran J.M., Busch D.R., Leproux A., Zhang Z., O'Sullivan T.D., Cerussi A.E., Carpenter P.M., Mehta R.S., Roblyer D., Yang W., Raulsen K.D., Pogue B., Jiang S., Kaufman P.A., Chung S.H., Schnall M., Snyder B.S., Hylton N., Carp S.A., Isakoff S.J., Mankoff D., Tromberg B.J., Yodh A.G. Tissue oxygen saturation predicts response to breast cancer neoadjuvant chemotherapy within 10 days of treatment // J Biomed Opt. – 2019 – 24(2). – P. 021202.