

УДК 616-006.04:618.19:616.419

DOI: <http://dx.doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2017.4.8448>

## ІНФОРМАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ І СИСТЕМИ ДЛЯ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ОНКОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗА РІВНЕМ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ПУХЛИННИХ КЛІТИН

Т. А. Чернишова<sup>2</sup>, С. М. Злепко, О. Ю. Азархов<sup>1</sup>,  
С. О. Данилков<sup>3</sup>, В. Є. Кривоносов<sup>1</sup>, Д. М. Барановський

*Вінницький національний технічний університет*

<sup>1</sup>*ДВНЗ «Приазовський державний технічний університет»*

<sup>2</sup>*Медичний центр Національного авіаційного університету*

<sup>3</sup>*Управління охорони здоров'я Маріупольської міської ради*

Проаналізовано більшість сучасних систем і технологій автоматизованого аналізу медичних мікроскопічних зображень та ранньої діагностики онкологічних захворювань. Методи та алгоритми, що застосовуються для оброблення зображень, сегментації, визначення параметрів об'єкта, визначаються в ручному режимі та потребують додаткових знань, це суттєво ускладнює їх практичне застосування в клінічній медицині внаслідок недостатньої кількості знань у медичного персоналу.

**Ключові слова:** інформаційна технологія, циркулюючі пухлинні клітини, онкологія, система діагностики.

## INFORMATION TECHNOLOGIES AND SYSTEMS FOR EARLY DIAGNOSIS OF ONCOLOGY DISEASES BY THE LEVEL OF CIRCULATING TUMOR CELLS

T. A. Chernyshova<sup>2</sup>, S. M. Zlepko, O. Yu. Azarkhov<sup>1</sup>,  
S. O. Danylkov<sup>3</sup>, V. Ye. Kryvonosov<sup>1</sup>, D. M. Baranovsky

*Vinnitsia National Technical University*

<sup>1</sup>*SHEI «Pryazovskyi State Technical University»*

<sup>2</sup>*Medical Center of National Aviation University*

<sup>3</sup>*Office of Health Care of the Mariupol City Council*

Most modern systems and technologies of the automated analysis of medical microscopic images and early diagnostics of oncological diseases are analyzed in the article. The methods and algorithms used for image processing, segmentation, determination of parameters of the object, which are determined manually and require additional knowledge, make it significantly complicated for their practical application in clinical medicine due to insufficient knowledge of medical staff.

**Key words:** information technology, circulating tumor cells, oncology, diagnostic.

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И СИСТЕМЫ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПО УРОВНЮ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Т. А. Чернышова<sup>2</sup>, С. М. Злепко, А. Ю. Азархов<sup>1</sup>,  
С. А. Данилков<sup>3</sup>, В. Е. Кривоносов<sup>1</sup>, Д. М. Барановский

*Винницкий национальный технический университет*

<sup>1</sup>*ГВУЗ «Приазовский государственный технический университет»*

<sup>2</sup>*Медицинский центр Национального авиационного университета*

<sup>3</sup>*Управление здравоохранения Мариупольского городского совета*

В статье проанализировано большинство современных систем и технологий автоматизированного анализа медицинских микроскопических изображений и ранней диагностики онкологических заболеваний. Методы и алгоритмы, применяемые для обработки изображений, сегментации, определения параметров объекта, определяются в ручном режиме и требуют дополнительных знаний, это существенно затрудняет их практическое применение в клинической медицине вследствие недостаточного количества знаний у медицинского персонала.

**Ключевые слова:** информационная технология, циркулирующие опухолевые клетки, онкология, система диагностики.

**Вступ.** Виходячи з положень загальної теорії технологій, предмет медичної технології представляє собою медичні технологічні процеси, а її основні завдання полягають у такому [3]:

1. Проектування медичних технологічних процесів.
2. Нормування медичних технологічних процесів.
3. Оптимізація моделей медичних технологічних процесів, наприклад, із погляду зменшення витрат на їх реалізацію.
4. Метрологічне забезпечення медичних технологічних процесів.
5. Контроль за дотриманням технологічних режимів лікувально-діагностичного процесу.
6. Експертиза якості медичної допомоги.
7. Дослідження ефективності медичної допомоги.
8. Аналіз впливу інфраструктури трудового процесу в закладі охорони здоров'я на медичні технологічні процеси.

Своєю чергою проектування медичних технологічних процесів є самостійним розділом клінічної медицини.

Відомо, що медичний технологічний процес — це система взаємопов'язаних необхідних і достатніх науково обґрунтованих лікувально-діагностичних заходів, виконання яких дозволяє найбільш раціональним чином провести лікування та забезпечити досягнення максимальної відповідності науково-прогнозованих результатів реальним при мінімізації витрат [3].

**Мета роботи:** проаналізувати сучасні системи та технології автоматизованого аналізу медичних

мікроскопічних зображень та ранньої діагностики онкологічних захворювань.

**Результати та їх обговорення.** Основні принципи, що лежать в основі медичної інформаційної технології, такі [3]:

1. Об'єктивність створення та вдосконалення медичної технології. Медична технологія може базуватися тільки на даних, отриманих науковими методами.
2. Доцільність і наявність цілеутворюючого критерію. Будь-яка медична технологія повинна мати конкретну мету та критерії оцінювання її досягнення.
3. Дуалізм. Медичну технологію необхідно розглядати як систему «технологічний процес — людина». Тим самим підтверджується наявність і взаємозв'язок об'єктивного та суб'єктивного компонентів технології.
4. Емерджентність. Впровадження технологічного процесу, що складається з комплексу технологічних операцій і роботи «технологічної команди», що його реалізує, дає нову якість, властиву всій системі.
5. Емпіричний контроль. Тільки результати практичного використання медичної технології можуть служити критерієм її дієвості.
6. Мультиваріантність. Технологічне завдання не може мати тільки одне рішення.
7. Джерелом створення та вдосконалення медичної інформаційної технології є протиріччя між вартістю лікування і вимогою до підвищення його якості.

8. Композиційність. Сучасна технологія і окремі технологічні процеси ускладнилися настільки, що охопити їх в цілому вдається не завжди. Тому їх аналізують і описують зазвичай по частинах, ступінь деталізації яких залежить від ряду обставин і, перш за все, від призначення і мети самих процесів. Синтез (з'єднання) частин технологічного процесу з визначенням співвідношень (параметрів) між ними є найважливішим принципом досліджень в технології.
9. Принцип декомпозиції (розкладання на складові частини). Саме завдяки принципу розкладання будь-якого процесу на складові елементи створюються передумови його наукового вдосконалення. Без урахування цього принципу, тобто без наукової технології, неможливо поєднання різних галузей знань з практичною діяльністю. Інакше кажучи, технологія — та ланка, яка з'єднує теорію з практикою. Тому вивченню структури технологічного процесу повинно приділятися достатньо уваги.
10. Відкритість. У будь-яку медичну технологію можливе внесення уточнень і доповнень.
11. Адаптивність. Медична технологія повинна мати можливість приведення її до конкретних умов, якщо це не суперечить її сутності [3].

Невід'ємною частиною процесу видачі дозволу на застосування нової медичної технології є класифікація її застосування в медичних цілях за трьома класами залежно від ступеня потенційного ризику [3]:

Клас 3 — медичні технології з високим ступенем ризику, що включає в себе медичні технології, які здійснюють прямий (хірургічний) вплив на органи і тканини організму (за винятком медичних технологій, що відносяться до 2-го класу); пластичні реконструктивні операції; медичні технології, пов'язані з використанням клітинних технологій і генних маніпуляцій, трансплантації органів і тканин;

Клас 2 — медичні технології із середнім ступенем ризику, що включає в себе медичні технології, які надають прямий (хірургічний) вплив на шкіру, слизові оболонки і природні порожнини організму; терапевтичні, фізіотерапевтичні і хірургічні маніпуляції в дерматокосметології;

Клас 1 — медичні технології з низьким ступенем ризику, що включає в себе інші медичні технології [3].

Сьогодні для пошуку циркулюючих пухлинних клітин (ЦПК) застосовують кілька приладів, але дозвіл має тільки один — CellSearch (Veridex LLC) (рис. 1), що отримав у 2004 р. схвалення Управління з контролю за лікарськими засобами та продуктами харчування США (FDA) для моніторингу лікування пацієнтів із раком молочної залози, колоректальним раком і раком передміхурової залози [4].



Рис. 1. Напівавтоматична система CELLSEARCH, що може захоплювати та підраховувати кількість ЦПК [4]

Система є напівавтоматичною, в її основу покладено методи імунофлуоресценції, імуномагнітного поділу і проточної цитометрії [4]. При використанні даної технології зразок крові поміщається в системний комплекс, де відбувається його обробка магнітними частинками, покритими антитілами епітеліальних молекул клітинної адгезії (EpCAM) і флуоресцентною міткою, наприклад, зеленого кольору. Далі під впливом магнітного поля пухлинні клітини притискаються до поверхні, і автоматичний сканер (на двох довжинах хвиль) зчитує кількість клітин, автоматично перевіряючи, чи не є дана клітина лейкоцитом. Отже, система дозволяє не тільки відокремити лейкоцити від ракових епітеліальних клітин, але й підрахувати останні. Межа чутливості даної системи становить 5 і більше ЦПК на 7,5 мл крові [5, 6, 9]. Подібний принцип роботи реалізовано ще в одній системі — Ariol [7].

Відмінними рисами пропонованого пристрою для фільтрації венозної крові порівняно з закордонним пристроєм є виявлення ракових клітин у крові за принципово іншим механізмом; простота та швидкість виділення пухлинних клітин із крові обстежуваного хворого; виключення впливу фактора зовнішньої температури на результат дослідження [2].

Новими елементами пристрою в пропонованому винаході є застосування як камери для венозної крові скляного градуйованого циліндра,

встановленого в прозорий пластиковий кожух, що має дві трубки, нижня з яких використовується для подачі підігрітої до температури  $+36^{\circ}\text{C}$  води, а верхня — для виходу повітря з пластикового кожуха; встановлення на дні скляного градуйованого циліндра пластмасової решітки з закріпленням на ній за допомогою металевого кільця каліброваним фільтром. Діаметр пор каліброваного фільтра дорівнює 5 мкм, що відповідає основному діаметру капілярного русла. Цей пристрій являє собою штучну мікросудинну модель, що здатна виявляти рідко циркулюючі ракові клітини в венозній крові. Виконання в поршні двох різних за діаметром каналів, на стику яких розташована металева кулька, дозволяє їй виконувати функцію випускного клапана для повітря зі скляного градуйованого циліндра.

Пристрій відповідає критеріям «новизна» та «винахідницький рівень», оскільки сукупність істотних відмітних ознак, викладених у формулі винаходу, дозволяє досягти технічного результату, що полягає у виділенні з венозної крові пухлинних клітин у онкологічних хворих, у простоті виконання та доступності їх визначення [2].

Пропонований «Пристрій для фільтрації венозної крові» [2] в порівнянні з прототипом [8] має такі переваги:

- простота конструкції пристрою, а значить і доступність методу визначення ракових клітин в крові за допомогою пристрою, який заявляється, дозволяє використовувати його широко на догоспітальному етапі обстеження в загальній лікувальній мережі;
- швидкість отримання результату дослідження за допомогою даного пристрою дає можливість його застосування у скринінгу під час проведення профілактичних оглядів населення;
- визначення ракових клітин в крові пропонованим пристроєм не вимагає спеціальної підготовки обстежуваних пацієнтів [2].

Для диференціальної діагностики тиреоїдних захворювань розроблена система «Контур», що функціонує на базі персонального комп'ютера, світлового мікроскопа і кольорової телекамери. Разом з високими технічними характеристиками система має потужну програмну підтримку [1].

Програмне забезпечення системи, що працює в середовищі Windows, включає пакети програм [1]:

- для автоматизованого оброблення та бінаризації кольорових зображень;

- автоматичного растр-векторного перетворення і формування об'єктів в термінах цитологічної діагностики;
- автоматичного аналізу зображень із елементами розпізнавання біологічних об'єктів;
- автоматизації операцій із морфометричної оцінки біологічних об'єктів за 25 кількісними параметрами, які характеризують зміни як самих об'єктів, так і ступені їх агрегованості;
- статистичної обробки результатів, реалізації способів диференціальної діагностики злоякісних і доброякісних захворювань щитоподібної залози.

Система «Контур» є додатком Microsoft Windows, побудованим на основі інтерфейсу складових документів. Система підтримує завантаження цитологічних растрових зображень основних графічних форматів. Єдина графічна оболонка дозволяє одночасно проводити оброблення зображень, сегментацію та морфометричний аналіз [1].

Система надає можливість морфометричної оцінки таких об'єктів:

- клітин лімфоїдного ряду тканини щитоподібної залози (одиначних об'єктів);
- ядер тиреоцитів (пар об'єктів);
- агрегатів тиреоцитів (складових об'єктів).

Робота програм може відбуватися в ручному, напівавтоматичному або автоматизованому режимах. Основним режимом роботи є автоматизований. Звичайна послідовність операцій полягає в застосуванні автоматичних алгоритмів сегментації, і тільки в разі потреби здійснюється перехід в інші режими [1].

На виході операцій сегментації та отримання контурів створюється векторний опис біологічних об'єктів. Вбудований редактор векторної графіки забезпечує набір стандартних операцій над векторними об'єктами, таких як створення і видалення об'єкта, додавання точок в обраний контур, розбиття об'єкта тощо.

Отриманий векторний опис об'єктів зображення може бути збережений і відновлений у разі зміни або розробки нової методики встановлення діагнозу. Підготовлені таким чином дані з одного зображення передаються для подальшої статистичної обробки. При цьому користувач системи завжди може контролювати спосіб встановлення діагнозу, кількість вже оброблених об'єктів з інших зображень і виділених об'єктів, що передані на поточний файл. Результати вимірювань і статистичної обробки зберігаються в окремій базі даних.



В системі також реалізований режим калібрування об'єктиву мікроскопа. Відкалібрований об'єктив зберігається в окремій базі даних об'єктів. Це дозволяє досліднику легко налаштувати програму для роботи з різними мікроскопами і методиками встановлення діагнозу [1].

Автоматизована система «Біоскан» розроблена для обробки та аналізу зображень і орієнтована на застосування в гістологічних та цитологічних дослідженнях. Вона є універсальним комплексом для наукових досліджень, в основі яких лежить вимір об'єктів на зображенні. Система може вирішувати більшість завдань аналізу зображень, але використовується найчастіше в оптичній мікроскопії [1]:

- дослідження судин, клітин і клітинних популяцій;
- дослідження впливу протезів на тканину;
- вимірювання характеристик волокон;
- вивчення деформації протезів;
- клітинний підрахунок;
- визначення характеристик органів (переважно в ембріонів);
- визначення характеристик різних областей тканини, наприклад, області запалення.

Спеціалізація системи виражена в великому наборі функцій і понять медичної морфометрії і можливості їх комбінації.

При вирішенні завдань оптичної мікроскопії дуже зручним є використання мультифазних зображень, що дозволяють проводити класифікацію та виділяти гістологічну структуру клітин і тканини безпосередньо під час процесу аналізу при виконанні індивідуальних вимірювань і визначенні характеристики поля [1].

«Біоскан» являє собою високо інтегровану гнучку аналітичну систему, основний принцип побудови якої — отримання гранично широких можливостей для обробки та аналізу зображень оптичної мікроскопії за рахунок розвиненого оптимізованого програмного забезпечення при мінімальній складності апаратної частини (рис. 2) [1]:

Особливістю системи є одномоніторне виконання. За допомогою установки в комп'ютері спеціального пристрою введення зображення на програмному рівні вирішена задача отримання зображення безпосередньо з телекамери. Цей пристрій має прямий доступ до пам'яті і дозволяє передавати зображення різного програмно-регульованого формату, що необхідно для пошуку об'єкта дослідження в реальному масштабі часу, регулювання освітленості, наведення на різкість.

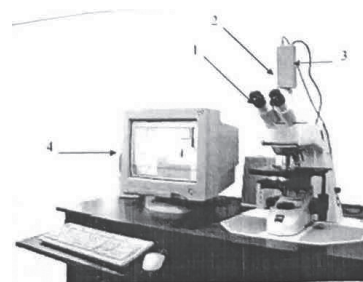


Рис. 2. Принципова схема роботи системи аналізу зображень «Біоскан»: 1 — мікроскоп; 2 — фотонасадка; 3 — ПЗС-камера; 4 — комп'ютер з фреймграбером [8]

Вбудований інтерпретатор мови високого рівня дозволяє виконувати програму аналізу зображень в автоматичному режимі, складати користувачем додаткові алгоритми виділення і аналізу об'єктів для спеціалізованих завдань. На програмному рівні вирішена задача інтерактивних (напівавтоматичних) вимірювань і редагування зображень за допомогою маніпулятора «миша». Передбачена можливість підключення пристроїв введення графічної інформації для більш точної роботи з фотографіями, рентгенограмами і рисунками. Вбудовані в систему функції обробки і аналізу зображень реалізують більшість відомих у даний час підходів до отримання, корекції, перетворення, вимірювання, реконструкції та зберігання зображень, зокрема за допомогою методів математичної морфології для бінарних напівтонових і кольорових зображень [1].

**Висновки.** 1. Наявність поодиноких пухлинних клітин у 1 мл крові пацієнта разом із приблизно 10 млн. лейкоцитів і 5 млрд. еритроцитів вимагає від методів і засобів ідентифікації ЦПК високої чутливості, специфічності і точності при розпізнаванні ЦПК та їх підрахунку.

2. Більшість сучасних систем і технологій автоматизованого аналізу медичних мікроскопічних зображень потребує використання методів та алгоритмів подальшої обробки зображень, їх сегментації, визначення параметрів об'єкта, що, зазвичай, визначаються в ручному режимі та потребують додаткових апріорних знань про зображення, що суттєво ускладнює їх практичне застосування в клінічній медицині внаслідок недостатньої кількості знань у медичного персоналу.

## Література.

1. Абламейко С. В. Обработка оптических изображений клеточных структур в медицине / С. В. Абламейко, А. М. Недзьведь. — Минск : ОИПИ НАН Беларуси, 2005. — 156 с.
2. Пат. RU 2414710 С1, МПК G01N 33/49 (2006.01) C12M 3/06 (2006.01). Устройство для микропросеивания венозной крови / Ханхашанова Т. Д., Рязанцева Н. В., Перинов А. П., Медведев В. И., Чимитов А. А., Дамбаев Г. Ц.; заявитель и патентообладатель Чимитов А. А. — № 2009141746/15; заявл. 11.11.2009; опубл. 20.03.2011, Бюл. № 8.
3. Старченко Б. И. Биотехнические и медицинские технологии : учебное пособие / Б. И. Старченко, В. Ю. Вишневицкий. — Таганрог : ТТИ ЮФУ, 2010. — 52 с.
4. CELLTRACKS ANALYZER II® Laboratory Information System (LIS) Guide [Electronic resource] / Cell Search ; Janssen Diagnostics. — Mode of access: <https://www.cellsearchctc.com/sites/default/files/docs/DS-SPE-25122-CTA2-LIS-EN.pdf>.
5. Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the CellSearch System, the AdnaTest and CK-19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer / I. Van der Auwera, D. Peeters, I. H. Benoy [et al.] // Br. J. Cancer. — 2010. — Vol. 102, No. 2. — P. 276–284.
6. Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: AdnaGen AdnaTest BreastCancer Select/Detect™ versus Veridex CellSearch™ system / E. Andreopoulou, L. Y. Yang, K. M. Rangel [et al.] // Int. J. Cancer. — 2012. — Vol. 130, No. 7. — P. 1590–1597.
7. Enrichment with anti-cytokeratin alone or combined with anti-EpCAM antibodies significantly increases the sensitivity for circulating tumor cell detection in metastatic breast cancer patients / G. Deng, M. Herrler, D. Burgess [et al.] // Breast Cancer Res. — 2008. — Vol. 10, No. 4. — P. 69.
8. Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology / S. Nagrath, L. V. Sequist, S. Maheswaran [et al.] // Nature. — 2007. — Vol. 450, No. 7173. — P. 1235–1239.
9. Reliable and sensitive analysis of occult bone marrow metastases using automated cellular imaging / K. Bauer, J. de la Torre-Bueno, I. J. Diel [et al.] // Clin. Cancer Res. — 2000. — Vol. 6, No. 9. — P. 3552–3559.

## References.

1. Ablameiko, S. V., & Nedz'ved', A. M. (2005). Obrabotka opticheskikh izobrazhenii kletochnykh struktur v meditsine [Processing of optical images of cellular structures in medicine]. Minsk: Joint Institute of Informatics Problems NAS of Belarus [in Russian].
2. Khankhashanova, T. D., Ryazantseva, N. V., Perinov, A. P., Medvedev, V. I., Chimitov, A. A., & Dambaev, G. T. (2011, March 3.) Ustroistvo dlya mikroproseivaniya venoznoi krovi [Device for venous blood microsealing]. Pat. RU 2414710 S1, IPC G01N 33/49 (2006.01) C12M 3/06 (2006.01). No. 2009141746/15 [in Russian].
3. Starchenko, B. I., & Vishnevitskii, V. Yu. (2010). Biotehnicheskie i meditsinskie tekhnologii [Biotechnical and medical technologies]: schoolbook. Taganrog: Engineering and Technology Academy of Southern Federal University Publ. [in Russian].
4. Cell Search. (2017, January 4). CELLTRACKS ANALYZER II® Laboratory Information System (LIS) Guide. Janssen Diagnostics. Retrieved from: <https://www.cellsearchctc.com/sites/default/files/docs/DS-SPE-25122-CTA2-LIS-EN.pdf>.
5. Van der Auwera, I., Peeters, D., Benoy, I. H., Elst, H. J., Van Laere, S. J., Prove, A., ... Dirix, L. Y. (2010). Circulating tumour cell detection: a direct comparison between the CellSearch System, the AdnaTest and CK-19/mammaglobin RT-PCR in patients with metastatic breast cancer. Br. J. Cancer, 102(2), 276–284.
6. Andreopoulou, E., Yang, L. Y., Rangel, K. M., Reuben, J. M., Hsu, L., Krishnamurthy, S., ... Cristofanilli, M. (2012). Comparison of assay methods for detection of circulating tumor cells in metastatic breast cancer: AdnaGen AdnaTest BreastCancer Select/Detect™ versus Veridex CellSearch™ system. Int. J. Cancer, 130(7), 1590–1597.
7. Deng, G., Herrler, M., Burgess, D., Manna, E., Krag, D., & Burke, J. F. (2008). Enrichment with anti-cytokeratin alone or combined with anti-EpCAM antibodies significantly increases the sensitivity for circulating tumor cell detection in metastatic breast cancer patients. Breast Cancer Res., 10(4), P. 69.
8. Nagrath, S., Sequist, L. V., Maheswaran, S., Bell, D. W., Irimia, D., Ulkus L., ... Toner, M. (2007). Isolation of rare circulating tumour cells in cancer patients by microchip technology. Nature, 450(7173), 1235–1239.
9. Bauer, K., de la Torre-Bueno, J., Diel, I. J., Hawes, D., Decker, W. J., Priddy, C., ... Harrington, D. S. (2000). Reliable and sensitive analysis of occult bone marrow metastases using automated cellular imaging. Clin. Cancer Res., 6(9), 3552–3559.