



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(21) Numer zgłoszenia: **335290**

(51) Int.Cl.⁸

G01N 33/49

G01N 21/21

A61B 5/00

(22) Data zgłoszenia: **05.09.1999**

(54) **Sposób oceny stanu zaawansowania choroby nowotworowej**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

12.03.2001 BUP 06/01

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

29.09.2006 WUP 09/06

(73) Uprawniony z patentu:

**Uniwersytet im.Adama Mickiewicza,
Poznań,PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

Marian Surma,Poznań,PL

(74) Pełnomocnik:

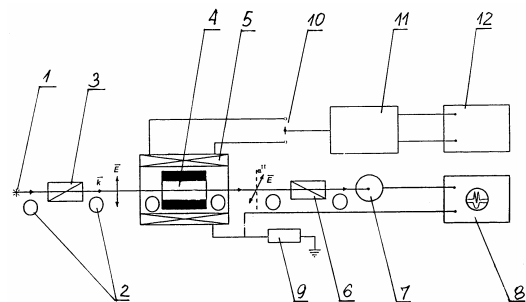
**Janina Majchrzak, Uniwersytet
im.Adama Mickiewicza**

(57) Sposób oceny stanu zaawansowania choroby nowotworowej, przy wykorzystaniu układu do pomiaru kąta skręcenia płaszczyzny polaryzacji światła przechodzącego przez próbkę krwi, zawierającego źródło światła, polaryzator, magnes, fotopowielacz i miernik, **znamienny tym**, że próbkę surowicy krwi umieszcza się w obszarze jednorodnego, impulsowego pola magnetycznego o indukcji B większej od 10 tesli, następnie do próbki wprowadza się spolaryzowaną liniowo monochromatyczną wiązkę światła o wektorze propagacji k o konfiguracji geometrycznej B||k, którą dalej kieruje się na analizator (6) i fotopowielacz (7), po czym za pomocą oscyloskopu (8) dokonuje się rejestracji wartości kąta skręcenia $\alpha^{||}$ płaszczyzny polaryzacji światła oraz indukcji pola magnetycznego B, po czym zmienia się konfigurację geometryczną wektora propagacji wiązki światła na -B||k i analogicznie rejestruje się wartość kąta skręcenia α^{\perp} płaszczyzny polaryzacji światła, a następnie na podstawie uzyskanych wyników dokonuje się ilościowej analizy całkowitego udziału indukowanego skręcenia $\alpha^{||}$ i α^{\perp} płaszczyzny polaryzacji światła na składowe zależne od B^2 : $\alpha(B^2) = bB^2L$ i B^3 : $\alpha(B^3) = cB^3L$ oraz od B: $\alpha(B) = aBL$, gdzie a, b i c są współczynnikami, L oznacza długość drogi światła w badanej próbce (4), B - wartość indukcji pola magnetycznego, po czym z układu równań:

$$\alpha^{||} = aBL + bB^2L + cB^3L$$

$$\alpha^{\perp} = -aBL + bB^2L - cB^3L$$

wyznacza się wartości współczynników a, b i c, z których współczynnik b stanowi o stanie zaawansowania choroby nowotworowej.



Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest sposób oceny stanu zaawansowania choroby nowotworowej.

W medycynie jest znanych szereg markerów do określania występowania oraz stopnia zaawansowania chorób nowotworowych, przy czym dla każdego rodzaju choroby nowotworowej stosowane są inne markery. Przykładowo dla raka jelita grubego stosowany jest marker CEA, dla raka prostaty - PSA, a dla choroby nowotworowej jajnika - marker o symbolu Ca. Wartości tych markerów są określane metodami biochemicznymi.

Pomiarów oceny stanu zaawansowania choroby nowotworowej dokonuje się najczęściej badając krew. W tym celu różnymi sposobami bada się różne parametry krwi lub zachowanie się tych parametrów pod wpływem różnych czynników. Z japońskiego zgłoszenia patentowego nr JP 55024614 znane jest urządzenie do badania próbki krwi przez pomiar kąta skręcenia płaszczyzny polaryzacji światła przechodzącego przez tę próbkę. Urządzenie to ma źródło światła, polaryzator, magnes, wzmacniacz oraz miernik.

Istota wynalazku polega na umieszczeniu próbki surowicy krwi w objętości jednorodnego, impulsowego pola magnetycznego o indukcji B większej od 10 tesli, wprowadzenie do tego układu spolaryzowanej liniowo monochromatycznej wiązki światła o wektorze propagacji k o konfiguracji geometrycznej $B||k$, którą dalej kieruje się na analizator i fotopowielacz, po czym za pomocą oscyloskopu dokonuje się rejestracji wartości kąta skręcenia α^{\uparrow} płaszczyzny polaryzacji światła oraz indukcji pola magnetycznego B . Następnie, zmienia się konfigurację geometryczną wektora propagacji wiązki światła na $-B||k$ i analogicznie rejestruje się wartość kąta skręcenia α^{\downarrow} płaszczyzny polaryzacji światła. Na podstawie uzyskanych wyników dokonuje się ilościowej analizy całkowitego udziału indukowanego skręcenia α^{\uparrow} i α^{\downarrow} płaszczyzny polaryzacji światła na składowe zależne od B^2 : $\alpha(B^2) = bB^2L$ i B^3 : $\alpha(B^3) = cB^3L$ oraz od B : $\alpha(B) = aBL$, gdzie a , b i c są współczynnikami, L oznacza długość drogi światła w badanej próbce, B - wartość indukcji pola magnetycznego, po czym z układu równań:

$$\begin{aligned}\alpha^{\uparrow} &= aBL + bB^2L + cB^3L \\ \alpha^{\downarrow} &= -aBL + bB^2L - cB^3L\end{aligned}$$

wyznacza się wartości współczynników a , b i c , z których współczynnik b stanowi o stanie zaawansowania choroby nowotworowej.

Surowica krwi jest ośrodkiem chiralnym. Cechą surowicy krwi jest dodatnia wartość jej naturalnej aktywności optycznej. Magnetooptyczną charakterystykę surowicy krwi wyznaczają współczynniki a , b i c występujące w zależnościach określających indukowane skręcenie α^{\uparrow} i α^{\downarrow} płaszczyzny polaryzacji światła w surowicy wyznaczone sposobem według wynalazku. Wartość liczbowa współczynnika b jest ilościowym, klinicznie użytecznym markerem pozwalającym na nieinwazyjne stwierdzenie występowania choroby nowotworowej, stanu jej zaawansowania, a także na kontrolę skuteczności terapii. Doświadczalnie oraz poprzez porównanie z wynikami badań prowadzonych znanymi sposobami, stwierdzono, że im mniejsza jest wartość współczynnika b , tym bardziej jest zaawansowany stan chorobowy. Wartości bliskie i poniżej zera wskazują na progresję choroby nowotworowej.

Sposób według wynalazku jest bardziej wszechstronny od dotychczas znanych, ponieważ pozwala na stwierdzenie zaistnienia choroby nowotworowej ogólnie. Ponadto sposób ten, w odróżnieniu od dotychczasowych metod biochemicznych, nie jest ukierunkowany na określony rodzaj nowotworu.

Sposób oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej w przykładzie realizacji został bliżej objaśniony w oparciu o rysunek przedstawiający układ do wyznaczania wartości współczynnika b określającego stan zaawansowania choroby nowotworowej.

Układ przedstawiony na rysunku składa się z lasera 1 stanowiącego źródło światła, połączonego światłowodem 2, poprzez polaryzator 3, z próbką surowicy krwi 4, która umieszczona jest w magnecie 5, i dalej poprzez analizator 6 z fotopowielaczem 7. Fotopowielacz 7 połączony jest oscyloskopem 8. Jednocześnie elektromagnes 5 jest uziemiony poprzez elektryczny opór bezindukcyjny 9. Ponadto do magnesu 5, poprzez komutator 10, dołączone są wyzwalacz prądu magnesu 11 oraz źródło energii zasilania magnesu 12.

W celu dokonania oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej próbkę badanego materiału umieszczamy w objętości jednorodnego pola magnetycznego wytwarzanego w magnecie 5. Następnie wprowadzamy monochromatyczną wiązkę spolaryzowanego liniowo światła o wektorze falowym k do badanego materiału i dalej kierujemy ją na analizator 6 i fotopowielacz 7, po czym dokonujemy pomiaru α_0 naturalnej aktywności optycznej badanej próbki i kompensacji kąta skręcenia α_0 , efektu naturalnej aktywności optycznej surowicy, z dokładnością $\pm 0,01^\circ$. Dokładność kompensacji

rejestruje ($B=0$) zerowy sygnał napięcia elektrycznego z wyjścia fotopowielacza 7. Fotopowielacz 7, w tej fazie czynności pomiarowej, rejestruje natężenie światła sygnału wiązki k . Analizator 6, w warunkach $B=0$, skręcamy o kąt γ_0 , odczytywany na skali kątowej analizatora z dokładnością $\pm 0,01^\circ$. Kąt skręcenia γ_0 (warunki początkowe $\gamma_0 < \alpha^{\uparrow\downarrow}$) wykonujemy zgodnie z kierunkiem skręcenia $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ ($-B||k$) w badanej surowicy. Włączamy impuls pola magnetycznego $B(t)$. Oscyloskop 7 rejestruje zsynchronizowane sygnały: $I(\uparrow\downarrow)$, $B(t)$, B_{\max} , $B=0$. Sygnał $I(\uparrow\downarrow)$ wyznacza wartości U_0 i U , rejestrowane przez oscyloskop 8 i odczytywane w woltach. Kąt skręcenia $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ płaszczyzny polaryzacji światła w badanej surowicy wynosi: $\alpha^{\uparrow\downarrow} = \gamma_0 + \arcsin[(U/U_0)^{1/2} \sin \gamma_0]$. Zmieniamy zwrot pola B w cewce magnesu 5, metodą przełączenia komutatora 10. Analizator 6, w warunkach $B=0$, skręcamy o kąt γ_0 , o kierunku zgodnym z kierunkiem skręcenia $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ ($B||k$), ($\gamma_0 < \alpha^{\uparrow\uparrow}$). Włączamy impuls pola magnetycznego $B(t)$. Oscyloskop 8 rejestruje zsynchronizowane sygnały: $I(\uparrow\uparrow)$, $B(t)$, B_{\max} , $B=0$. Sygnał $I(\uparrow\uparrow)$ wyznacza wartości U_0 i U , rejestrowane przez oscyloskop i odczytywane w woltach. Kąt skręcenia $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ płaszczyzny polaryzacji światła w efekcie MOCB wynosi: $\alpha^{\uparrow\uparrow} = \gamma_0 + \arcsin[(U/U_0)^{1/2} \sin \gamma_0]$. Wartość pola B_{\max} określa sygnał, rejestrowanego przez oscyloskop 8, spadku napięcia na bezindukcyjnym oporze elektrycznym R_L , dla płynącego prądu w cewce magnesu 5, wytwarzającej pole $B(t)$, działające na badaną surowicę w konfiguracjach: ($B||k$) i ($-B||k$). Rejestrujemy wartości $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ i $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ dla badanej surowicy w polach magnetycznych o indukcji B od 10T do 30T i wykonujemy filtrowanie numeryczne dla $\alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\uparrow}$ i $\alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\downarrow}$ do wyników pomiaru $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ i $\alpha^{\uparrow\downarrow}$. W wyniku fitowania wyznaczone zostają wartości magneto-optycznych współczynników $a(\text{degT}^{-1}\text{m}^{-1})$, $b(\text{degT}^{-2}\text{m}^{-1})$ i $c(\text{degT}^{-3}\text{m}^{-1})$ z zapisem ich znaku:

$$\alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\uparrow}/L = aB + bB^2 + cB^3: \text{ dla } a>0, b>0, c>0 \text{ lub } \alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\uparrow}/L = aB + bB^2 - cB^3 \text{ dla } a>0, b>0, c<0.$$

$$\alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\downarrow}/L = -aB - bB^2 - cB^3: \text{ dla } a>0, b<0, c>0 \text{ lub } \alpha_{\text{fit}}^{\uparrow\downarrow}/L = -aB + bB^2 + cB^3 \text{ dla } a>0, b>0, c<0.$$

Warunkiem pomiaru wartości i znaków magneto-optycznych współczynników a , b i c surowicy jest uzyskanie doświadczalnej zależności $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ i $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ od indukcji (natężenia) pola magnetycznego B i ilościowe określenie sumy: $\alpha^{\uparrow\uparrow} + \alpha^{\uparrow\downarrow}$.

Przeprowadzono doświadczenia kliniczne z zastosowaniem sposobu według wynalazku i porównawczo znanymi sposobami, których wyniki pokazano poniżej w tabeli.

| Numer badania | Data kontroli medycznej | Diagnoza medyczna | α_0 (deg m ⁻¹) | a (deg T ⁻¹ m ⁻¹) | b (deg T ⁻² m ⁻¹) | c (deg T ⁻³ m ⁻¹) | Marker znany |
|---------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|--------------|
| 1 | 01.10.96 | rak jelita | 72 | 1,68 | -1,37 | +14,0 | CEA-452 |
| | 13.02.97 | częściowa poprawa po radioterapii | 60 | 1,66 | +0,80 | +5,59 | CEA-195 |
| | 12.06.97 | pogorszenie | 65 | 1,60 | -0,65 | -0,65 | CEA-375 |
| 2 | 24.02.97 | rak jelita po radioterapii | 72 | 1,63 | +0,76 | +0,8 | CEA-3,3 |
| | 11.06.97 | pogorszenie | 59 | 1,56 | -1,3 | -1,8 | CEA7,9 |
| | 20.09.97 | poprawa | 66 | 1,56 | +2,0 | +15,0 | CEA5,0 |
| 4 | 25.06.97 | rak prostaty podczas hormonoterapii | 66 | 1,68 | -0,24 | -16,0 | PSA-30,6 |
| | 27.10.97 | mała poprawa | 66 | 1,64 | -0,20 | -8,5 | PSA-9,5 |
| | 11.12.97 | wyleczenie | 63 | 1,62 | +0,7 | -0,3 | PSA-11,9 |
| 5 | 24.09.96 | rak jajnika po operacji | 65 | 1,63 | -0,80 | +2,98 | Ca-125-1,4 |
| | 29.10.97 | po chemioterapii | 72 | 1,64 | -1,33 | +1,2 | Ca-125-4,6 |

Rezultaty pozwalają na stwierdzenie, że sposób według wynalazku pozwala na równie dokładną, a czasami nawet bardziej dokładną, analizę stanu choroby nowotworowej jak metody dotychczas znane.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób oceny stanu zaawansowania choroby nowotworowej, przy wykorzystaniu układu do pomiaru kąta skręcenia płaszczyzny polaryzacji światła przechodzącego przez próbkę krwi, zawierającego źródło światła, polaryzator, magnes, fotopowielacz i miernik, **znamienny tym**, że próbkę surowicy krwi umieszcza się w obszarze jednorodnego, impulsowego pola magnetycznego o indukcji B większej od 10 tesli, następnie do próbki wprowadza się spolaryzowaną liniowo monochromatyczną wiązkę światła o wektorze propagacji k o konfiguracji geometrycznej $B||k$, którą dalej kieruje się na analizator (6) i fotopowielacz (7), po czym za pomocą oscyloskopu (8) dokonuje się rejestracji wartości kąta skręcenia $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ płaszczyzny polaryzacji światła oraz indukcji pola magnetycznego B , po czym zmienia się konfigurację geometryczną wektora propagacji wiązki światła na $-B||k$ i analogicznie rejestruje się wartość kąta skręcenia $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ płaszczyzny polaryzacji światła, a następnie na podstawie uzyskanych wyników dokonuje się ilościowej analizy całkowitego udziału indukowanego skręcenia $\alpha^{\uparrow\uparrow}$ i $\alpha^{\uparrow\downarrow}$ płaszczyzny polaryzacji światła na składowe zależne od B^2 : $\alpha(B^2) = bB^2L$ i B^3 : $\alpha(B^3) = cB^3L$ oraz od B : $\alpha(B) = aBL$, gdzie a , b i c są współczynnikami, L oznacza długość drogi światła w badanej próbce (4), B - wartość indukcji pola magnetycznego, po czym z układu równań:

$$\alpha^{\uparrow\uparrow} = aBL + bB^2L + cB^3L$$

$$\alpha^{\uparrow\downarrow} = -aBL + bB^2L - cB^3L$$

wyznacza się wartości współczynników a , b i c , z których współczynnik b stanowi o stanie zaawansowania choroby nowotworowej.

Rysunek

