

«Утверждаю»

ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики  
Федерального агентства по здравоохранению  
и социальному развитию»

Академик РАМН, профессор



В.П.Харченко

**Отчет о проведении научно-исследовательской работы по оценке факторов,  
влияющих на эффективность радиотермометрических измерений с  
использованием диагностического комплекса «РТМ-01-РЭС»  
(фирма РЭС, Россия).**

**1. Введение**

В период с 16 декабря 2004 года по 22 апреля 2006 года в лаборатории радиоизотопной диагностики отделения радиационной медицины на базе ФГУ «Российский научный центр рентгенодиагностики Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» в рамках протокола №10 от 14/03/05 года была проведена научно-исследовательская работа с использованием метода радиотермометрии (РТМ-метод) на диагностическом комплексе «РТМ-01-РЭС» с высокочастотным датчиком и помехозащищенной антенной (фирма РЭС, Россия).

**2. Цель и задачи**

2.1. Основной целью испытаний являлось выявление основных критериев, влияющих на диагностическую эффективность РТМ-метода.

2.2. Основными задачами клинических испытаний являлись:

1	Оценить корреляцию результатов радионуклидного исследования молочных желез, основанных на изучении васкуляризации, изменении трансмембранного потенциала с результатами, полученными при РТМ.
2	Оценить корреляцию результатов цветной доплерографии молочных желез, основанных на изучении особенностей кровотока, и РТМ.
3	Оценить чувствительность, специфичность РТМ в зависимости от степени злокачественности опухоли.

### 3. Материалы и методы

Клинические испытания РТМ-метода были основаны на результатах комплексного клинико-рентгено-соно-доплерографического обследования 79 пациенток с различными заболеваниями молочной железы. В случаях затруднительной диагностики проводилось радионуклидное исследование (маммосцинтиграфия) с препаратом технетрил и РТМ-диагностика. Для уточненной диагностики производилась аспирационная биопсия современными системами пистолет-игла под рентгенологическим или сонографическим контролем. При необходимости проводилось хирургическое лечение с послеоперационной гистологической верификацией. Это позволило осуществить ретроспективный анализ достоверности РТМ-метода.

### 4. Оценка результатов

Оценка эффективности различных методов осуществлялась по бальной системе.

4.1. При оценке кровотока распределение баллов было следующим:

Кровоток не регистрируется	0
Единичный цветовой локус	1
Наличие 2-4 питающих сосудов	2
Выраженный периферический кровоток	3-4

4.2. При оценке маммосцинтиграмм ориентировались на превышение уровня накопления радиофармацевтического препарата в очаге, по сравнению с уровнем накопления в нативной ткани (КДН). Более высокие значения КДН свидетельствовали о более активных метаболических процессах в данном очаге. Метаболическая активность, как правило, соответствовала злокачественному процессу, но в ряде случаев отмечалась и при некоторых доброкачественных новообразованиях. Стадийность метаболической активности в очаге определялась следующим образом:

Уровень превышения накопления, %	Качественная оценка сцинтиграмм	
	Доброкачественные процессы	Злокачественные процессы
менее 10	0	0
10-25	1	5
25-50	2	6
50-75	3	7
более 75	4	8

Кроме качественной оценки сцинтиграмм и определения КДН, оценивалось превышение концентрации РФП в единице объема образования над концентрацией в аналогичном объеме окружающих тканей. При этом отношение концентраций меньше 0,7 соответствовало доброкачественному процессу.

4.3. Степень выраженности тепловых изменений (качественная оценка) определялась оператором на основании заключения программы (автодиагноз) с учетом клинических данных и анатомо-физиологических особенностей пациентки. Термограммы характеризовались параметрами Th по шестибальной шкале.

Максимальный показатель Th5, минимальный -Th 0.

№	Показатель	Степень выраженности тепловых изменений
1	Th0	Практически нет тепловых изменений
2	Th1	Снижение тепловой активности тканей
3	Th2	Незначительные тепловые изменения
4	Th3	Повышенная тепловая активность без локальных очагов и без высокой термоасимметрии
5	Th4	Высокий уровень тепловой активности, с наличием очаговой термоасимметрии без локального повышения температуры.
6	Th5	Высокий уровень тепловой активности, с наличием очаговой термоасимметрии с наличием локального повышения температуры.

Заключение РТМ эксперта считалось правильным, если у пациента с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» уровень тепловой активности был выше чем Th2 в соответствующей молочной железе.

Заключение РТМ-программы считалось правильным, если у пациента с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» показатель «результат экспертной системы» был больше нуля в соответствующей молочной железе.

Для упрощения работы с РТМ-системой качественная оценка термограмм выражалась в абсолютных значениях. Превышающие 0 значения свидетельствовали о наличии злокачественного процесса.

4.4. У больных с верифицированным раком молочной железы степень злокачественности оценивалась после хирургического лечения.

Патоморфологическая оценка злокачественности осуществлялась по следующим критериям:

I. Образование тубулярных и протоковоподобных структур:

Более 75% - 1 балл

От 10% до 75% - 2 балла

менее 10% - 3 балла

II. Число митозов (при увеличении 400):

менее 10 митозов в 10 полях зрения – 1 балл;

от 10 до 20 митозов в 10 полях зрения - 2 балла;

более 20 митозов в 10 полях зрения - 3 балла.

III. Клеточный полиморфизм:

клетки одного размера и формы, мелкие, с дисперсным распределением хроматина, без ядрышек – 1 балл;

небольшой полиморфизм ядер, некоторое укрупнение клеток – 2 балла;

с грубым хроматином – 3 балла.

Сумма баллов определяет степень злокачественности:

I (низкая степень) – 3-5 баллов;

II (умеренная) - 6-7 баллов;

III (высокая) – 8-9 баллов.

#### 5. Материал и методика исследований.

Для рентгенологического обследования молочных желез использовали рентгеновский маммограф «MammoDiagnost UC» (Philips, Нидерланды);

Для ультразвуковых исследований использовали аппарат «Sonoline Elegra» (Siemens, ФРГ) с программным обеспечением для выполнения цветной доплерсонографии и 3D-реконструкции изображения.

Для выполнения инвазивных вмешательств использовали дигитальную рентгеновскую установку "Senovizion" (GE, США), рентгеновский маммографический аппарат MammoDiagnost 3000 со стереотаксической приставкой «Cytoguide» (Philips, Нидерланды).

Для маммосцинтиграфии использовалась гамма - камера Millenium фирмы GE , США. Для радиотермометрических измерений использовался диагностический комплекс «РТМ-01-РЭС» с высокочастотным датчиком и помехозащищенной антенной (фирма РЭС, Россия).

#### 6. Субъекты исследований.

Из обследованных 79 пациентов по данным ретроспективного анализа у 30 обнаружен гистологически верифицированный рак молочной железы.

С учетом результатов гистологического и цитологического исследований пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от нозологической формы заболевания и результатов цитологического исследования:

	Название группы	количество
1	Простая протоковая гиперплазия	23
2	Фибroadенома	11
3	Пролиферация эпителия, атипичные клетки	15
4	Рак молочной железы	30

Из 30 больных раком молочной железы у 6 (20%) был неинвазивный рак.

#### Гистологическая характеристика рака

Тип рака	количество	%
Неинвазивный рак	6	20
В том числе:		
Протоковый рак in situ	2	7
Дольковый рак in situ	1	3
Неинвазивный протоковый рак	3	10
Инфильтративный протоковый рак	15	50
Инфильтративный дольковый рак	2	7
Другие типы рака	7	23
Итого	30	100

У 15 пациентов (50%) была отмечена умеренная степень злокачественности, у 9 пациентов (30%) - низкая степень злокачественности, у 6 пациентов (20%) - высокая степень злокачественности.

## 7. Условия проведения клинических испытаний.

7.1. Всем пациентам была проведена диагностика на стандартизированном штатном оборудовании. В случаях затруднительной дифференциальной диагностики при рентгеновской маммографии, УЗИ, пункционной биопсии и пр. назначали радионуклидное исследование (маммосцинтиграфию) и РТМ. При необходимости больные направлялись на хирургическое лечение с окончательным гистологическим заключением о степени злокачественности опухоли.

### 7.2. Методика выполнения радиотермометрии.

Исследование проводилось в горизонтальном положении больной, обнаженной по пояс с целью естественного охлаждения кожных покровов. За период, пока заполнялась регистрационная карта, кожные покровы пациентки охлаждались естественным образом. Далее осуществлялся замер температуры по 8 точкам, пропорционально разделяющим виртуальную окружность молочной железы. Осуществлялись замеры температур на сосках, в области аксиллярных лимфоузлов и двух базовых точках, укладывающихся на прямой, разделяющей одну молочную железу от другой. Замеры осуществлялись с использованием двух датчиков. Один датчик представлял собой радиоантенну и осуществлял замер излучений в глубоко залегающих участках молочной железы. Вторым датчиком осуществлялся замер излучений с поверхности кожи.

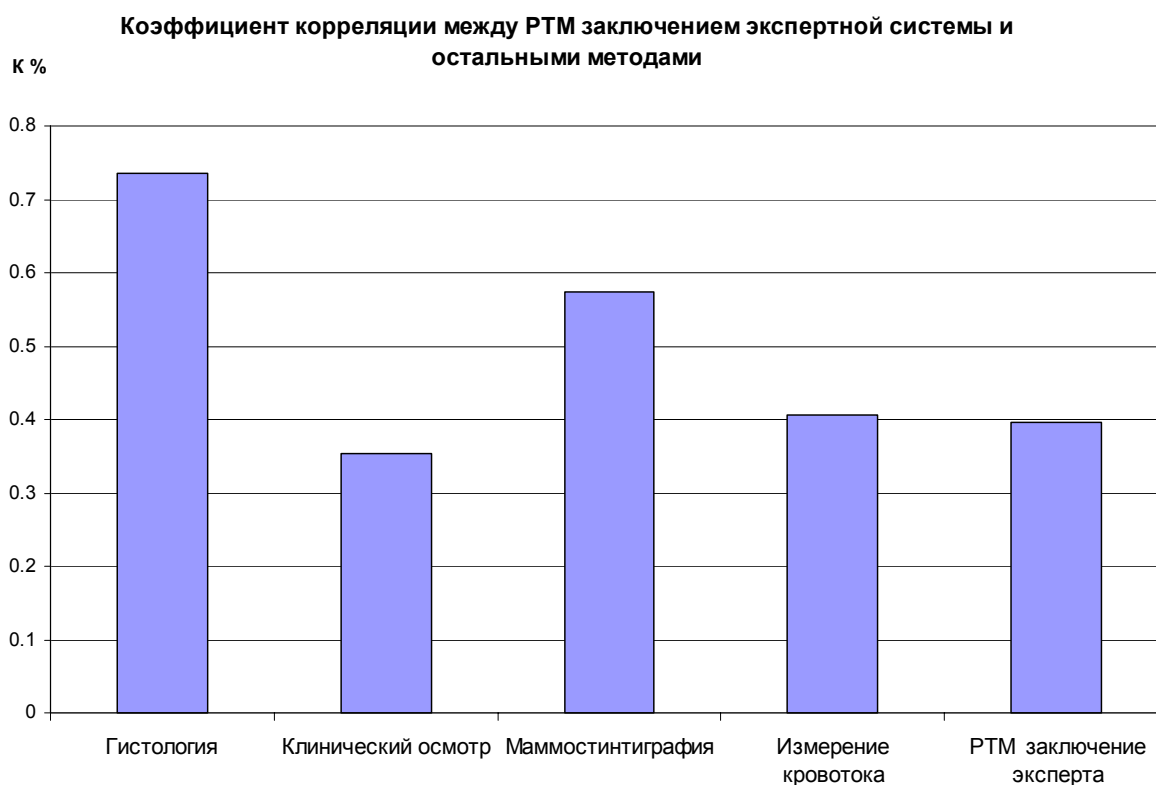
Анализ результатов проводился по сопоставлению полученных значений температур в контрлатеральных участках, оценке средних значений температур со всех точек, а также по сопоставлению данных, полученных на разных датчиках.

## 8. Анализ результатов клинических испытаний.

После сопоставления данных комплексного обследования с результатами РТМ и других методов исследования осуществляли сравнительный анализ эффективности с учетом особенностей каждого из методов, отражающих либо статичную морфологическую характеристику тканей (маммография, УЗИ), либо процесс, в том числе неконтролируемое деление клеток при злокачественных процессах (РТМ-метод). Так, качественный показатель эффективности РТМ в выявлении рака молочной железы составил 79,2%, чувствительности – 96,6%, специфичности – 56,5%. При оценке абсолютных значений термограмм чувствительность составила 87%, специфичность – 90,5%. Таким образом, эффективность по абсолютным значениям

(автодиагноз) составила 88,6%. Лучшие результаты в чувствительности (главного критерия при скрининге) были при качественной оценке термограмм.

Отдельно была произведена оценка чувствительности РТМ для диагностики рака *in situ*. Для РТМ заключения программы (автодиагноз) чувствительность составила 80%. Для РТМ заключения эксперта чувствительность составила 83%. При корреляционном анализе данных, полученных на РТМ методе, с остальными методами выявлены следующие соотношения.



Согласно теоретическим предпосылкам, на изменение температуры, определяемой радиодатчиком, может влиять изменение электростатических свойств тканей, которые определяются по следующей формуле  $T = [T_0 E^2(r) * G / k_0]$ , где  $T_0$  – базовая температура тела,  $E$  – критерий оценки диаграммы направленности антенны,  $G$  – параметр, оценивающий диэлектрические свойства среды,  $k$  – интегральный коэффициент, характеризующий изменение параметров  $E$  и  $G$  в объёме. Поэтому наибольшей корреляции РТМ-метода мы ожидали с данными, полученными при маммоцинтиграфии. Этот прогноз мы делали на основании того, что более высокое накопление РФП наблюдается в клетках с высоким отрицательным трансмембранным потенциалом. То есть в тканях, где электростатические свойства отличаются от свойств неизменной ткани. Из гистограммы корреляционных соотношений видно, что в группе с

верифицированным раком молочной железы максимальные значения коэффициента корреляции были между данными гистологического исследования и качественной оценкой на РТМ. Тщательный анализ показал, что степень накопления РФП при маммосцинтиграфии зависела преимущественно от васкуляризации опухоли. В этой связи корреляцию РТМ с маммосцинтиграфией следует рассматривать как корреляцию РТМ и интегрального параметра, включающего кровоснабжение и изменение трансмембранного потенциала клетки, т.е. скорее всего, основным критерием, влияющим на эффективность диагностики РТМ является наличие электростатических изменений среды. Следует отметить, что в 66% случаев у пациентов с неинвазивным раком и раком *in situ* дооперационный диагноз был «фибросклероз», при этом ни у одного из пациентов не было зафиксировано повышение скорости кровотока. Вместе с тем, у 83% пациентов с неинвазивным раком и раком *in situ* имела место повышенная тепловая активность ткани. У половины пациентов были отмечены очень значительные тепловые изменения (Th5 и Th4).

Это позволяет утверждать, что повышение температуры при раке молочной железы может предшествовать начальным симптомам усиления кровотока. Отсутствие изменений кровотока не доказывает отсутствия тепловых изменений.

Для 23% больных раком молочной железы РТМ была единственным методом, который дал правильное заключение о характере патологии.

При предварительных клинических испытаниях было высказано предположение: «Есть основания полагать, что температурные изменения для быстрорастущих опухолей предшествуют изменению кровотока. В то же время, экспериментальных данных, подтверждающих эту гипотезу нет. В связи с этим представляет интерес продолжение подобных исследований».

Результаты настоящих исследований являются экспериментальным подтверждением выдвинутой ранее гипотезы.

Кроме того, высокая корреляция результатов РТМ со степенью злокачественности позволяет предположить, что РТМ метод позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения, возникающие в результате смещения кривой теплового распределения Планка). В рамках данного исследования не представляется возможным дифференцировать электростатическую составляющую с электромагнитной. Удалось лишь

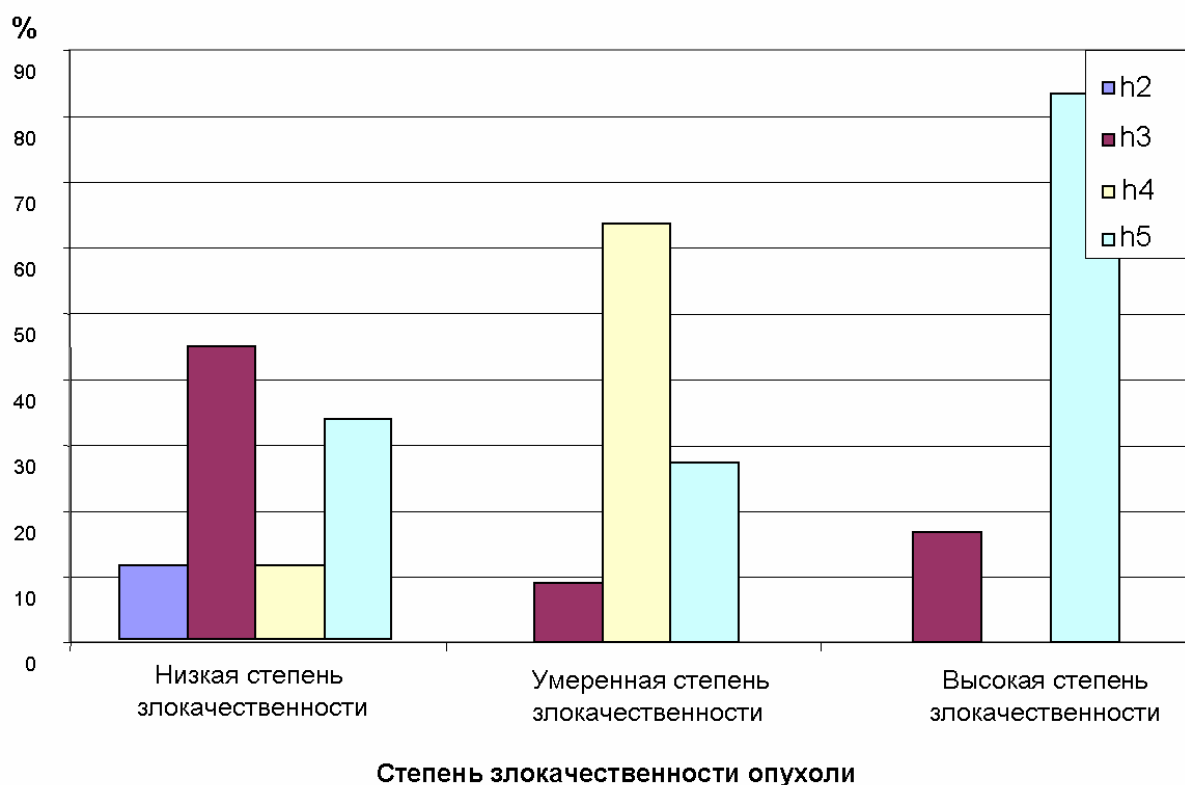


зафиксировать наибольшую корреляцию показателей РТМ со злокачественностью новообразования.

В таблице и на гистограмме представлены результаты РТМ диагностики в зависимости от степени злокачественности опухоли.

	Высокая степень злокачественности	Низкая степень злокачественности	Умеренная степень злокачественности
Th2	0	11.1%	0
Th3	16.7%	44.4%	9.1%
Th4	0	11.1%	63.6%
Th5	83.3%	33.3%	27.3%
Всего	100%	100%	100%

Гистограмма степени выраженности тепловых изменений в зависимости от степени злокачественности опухоли



Из гистограммы видно, что высокой степени злокачественности соответствуют очень сильные тепловые изменения (Th5), составляющие 83%, низкой степени злокачественности - Th3 (44%), умеренной степени - Th4 (64%).

Таким образом, полученные результаты убеждают в том, что при опухолях высокой степени злокачественности отмечаются всегда сильные тепловые изменения, в то время как такие же изменения (Th5) при низкой злокачественности – лишь у 33% пациентов. Следует отметить, что при высокой степени злокачественности у всех пациентов имеются существенные изменения кровотока и высокий уровень накопления радиофармпрепарата. При высокой степени злокачественности опухоли все три метода показывают существенные изменения показателей.

Очевидно, что именно опухоли с низкой степенью злокачественности вызывают основные трудности при РТМ диагностике, оценке изменения кровотока и маммоинтиграфии.

В частности, для опухолей с низкой степенью злокачественности чувствительность маммоинтиграфии составляет 62.5 %, а изменение кровотока 37.5%.

Следует отметить, что у 80% пациентов с повышенной пролиферацией и атипией клеток имеет место существенное изменение тепловой активности тканей. Можно сделать вывод, что тепловые изменения молочных желез появляются на стадии повышенной пролиферации и атипии, когда имеется высокий риск малигнизации.

Высокая специфичность РТМ результатов экспертной системы (70% для пациентов «группы риска» и 90% для очаговой гиперплазии) дают основание для оптимизма и в случаях подозрения на высокий риск малигнизации.

#### 9. Выводы:

- РТМ метод фиксирует изменения температуры внутри молочной железы и на поверхности кожи, отражающие функциональные процессы в молочных железах.
- У 93% больных раком молочной железы отмечаются существенные тепловые изменения.
- При неинвазивном раке и раке in situ у 80% проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксирующиеся с помощью РТМ-01-РЭС.
- В 50% случаев неинвазивный рак и рак in situ сопровождаются очень сильными тепловыми изменениями (Th5).
- Тепловые изменения при раке молочной железы фиксируются и при отсутствии изменения кровотока.

- На стадии атипичных изменений и повышенной пролиферации клеток у 80% пациентов проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксируемые с помощью РТМ-01-РЭС.
- У 44.5% пациентов с простой протоковой гиперплазией клеток имеются значительные тепловые изменения.
- Использование компьютерной обработки результатов позволяет повысить специфичность РТМ метода (90% процентов при простой протоковой гиперплазии, 70% при пролиферации и атипии) при чувствительности 87%
- При высокой степени злокачественности опухоли преобладают максимальные тепловые изменения (Th5), при умеренной степени злокачественности преобладает показатель Th4, при низкой степени злокачественности больше половины пациентов имеют показатель Th3 и Th2
- РТМ метод позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск малигнизации, нуждающихся в комплексном обследовании.

Заключение:

Результаты проведенных исследований позволяют рекомендовать РТМ метод для скрининга и дифференциальной диагностики при пограничных состояниях молочной железы.

Исполнители:

Научный руководитель  
Профессор, д.м.н.

Ст.н.с. к.м.н.

М.н.с.



Рожкова Н.И.

Смирнова Н.А.

Назаров А.А.