

Представлены результаты РТМ-обследований 79 пациентов с различными заболеваниями молочных желез (6 рак *in situ*, 24 инвазивный рак, 15 пролиферация с атипией, 34 другие доброкачественные заболевания). РТМ обследование включало измерение внутренней температуры молочных желез и температуры кожи с помощью радиотермометра РТМ-01-РЭС. Тепловые изменения оценивались по шестибальной шкале от Th0 до Th5. Исследовался уровень тепловых изменений в зависимости от степени злокачественности опухоли и связь между температурными показателями и данными цветной доплерографии.

Показано, что выраженность тепловых изменений, определяется в первую очередь, степенью злокачественности опухоли. У 85% пациентов с высокой степенью злокачественности имели место максимальные тепловые изменения (Th5). При раке *in situ* у 83 % пациентов наблюдались выраженные тепловые изменения, при инвазивном раке у 96,6 %, при атипии у 80%, протоковой гиперплазии 44.5%. При этом ни у одного из пациентов с раком *in situ* цветная доплерография не зафиксировала изменения кровотока. Выводы: метод рекомендуется для скрининга и дифференциальной диагностики при пограничных состояниях молочных желез.

Факторы, влияющие на эффективность радиотермометрических измерений молочной железы с помощью диагностического комплекса РТМ-01-РЭС

Н.И. Рожкова, Н.А. Смирнова, А.А. Назаров

ФГУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росздрава», Москва
Маммологический центр Росздрава, Москва

В целях реализации приказа Минздравсоцразвития России № 154 от 15 марта 2006 года «О мерах по оказанию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» возникает необходимость ускорения внедрения новейших технологий для осуществления скрининга и уточнения дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы. Одним из методов для выявления группы риска является радиотермометрия [1-4] не получившая ранее широкого распространения в силу целого ряда причин.

Цель и задачи

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

Основные задачи проведенных клинических испытаний:

- Оценить корреляцию результатов радионуклидного исследования молочных желез, основанных на изучении васкуляризации, изменении трансмембранного потенциала с результатами, полученными при РТМ.



- Оценить корреляцию результатов цветной доплерографии молочных желез, основанных на изучении особенностей кровотока, и РТМ.
- Оценить чувствительность, специфичность РТМ в зависимости от степени злокачественности опухоли

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.

Оценка результатов

Оценка результатов осуществлялась по бальной системе.

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

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 по Таблице 1.



Таблица 1 Стадийность метаболической активности

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.

Степень выраженности тепловых изменений врач оценивал по шестибальной шкале. Максимальный показатель Th5, минимальный -Th 0. Характеристика показателей тепловой активности приведена в Таблице 2.

Таблица 2 Характеристика показателей тепловой активности

№	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 считалось правильным, если у пациента с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» уровень тепловой активности был не ниже чем Th3 в соответствующей молочной железе.

Наряду с оценкой врача, результаты тепловых изменений анализировались с помощью экспертной системы, встроенной в программу «РТМ-диагностика».



Компьютерная программа оценивала результаты измерения температуры и давала заключение о тепловой активности тканей. Заключение программы «РТМ-диагностика» считалось правильным, если у пациента с верифицированным диагнозом «рак молочной железы» результат экспертной оценки в соответствующей молочной железе был положительный.

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

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)



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:

Простая протоковая гиперплазия – 23

Фиброаденома – 11

Пролиферация эпителия, атипичные клетки – 15

Рак молочной железы - 30

Из 30 больных раком молочной железы у 6 (20%) был неинвазивный рак. Гистологическая характеристика рака приведена в Таблице 3.

Таблица 3 Распределение пациентов в соответствии с гистологической характеристикой 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.



Условия проведения клинических испытаний

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.

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 [5,6]. Осуществлялись замеры температур на сосках, в области аксилярных лимфоузлов и двух базовых точках, укладываемых на прямую, разделяющей одну молочную железу от другой. Замеры осуществлялись с использованием двух датчиков. Один датчик представлял собой радиоантенну и осуществлял замер излучений глубоко залегающих участках молочной железы. Второй датчик осуществлял 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.

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 бесконтрольное деление клеток при злокачественных процессах (РТМ-метод). Так, чувствительность РТМ заключений врача составила 96,6%, показатель эффективности в выявлении рака молочной железы (точность) - 79,2%. Чувствительность компьютерной программы (экспертной системы) составила 87%, эффективность компьютерной программы - 88,6% при специфичности - 90,5%. Таким образом, заключения врача имели более высокую чувствительность (главного критерия при скрининге), а заключения компьютерной экспертной системы более высокую специфичность.

Отдельно была произведена оценка чувствительности РТМ для диагностики рака *in situ*. Для РТМ заключения программы чувствительность составила 80%. Чувствительность заключений врача составила 83%. При корреляционном



анализе данных, полученных на РТМ методе, с остальными методами выявлены соотношения, приведенные на Рисунке 1.

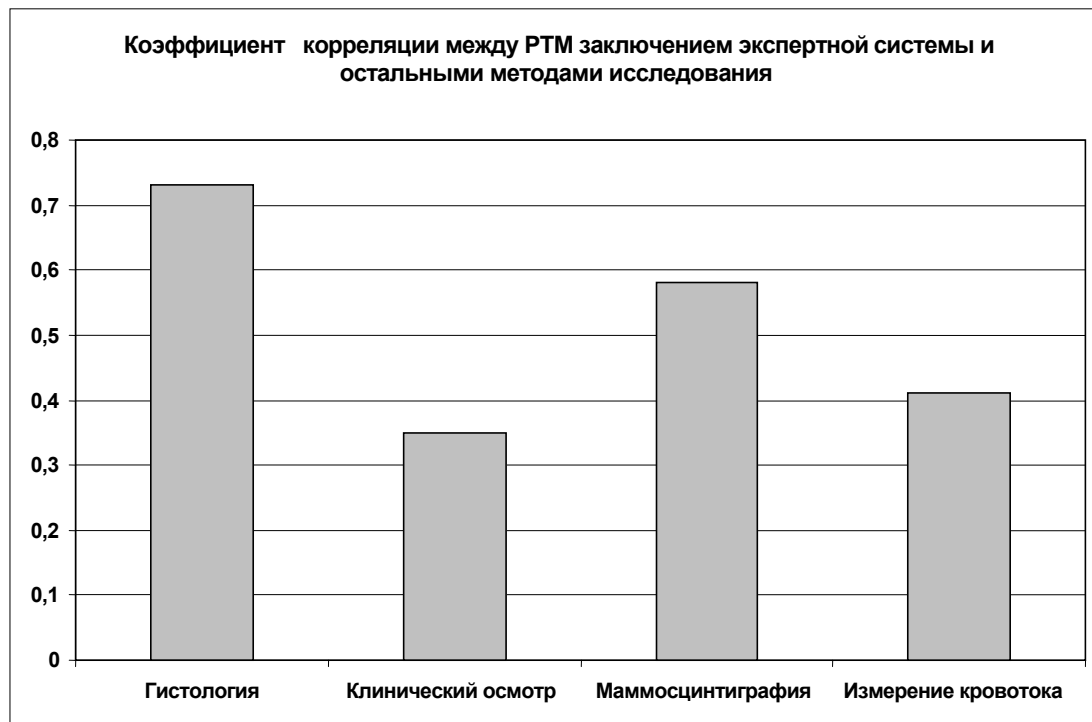


Рис. 1 Корреляция РТМ заключений с другими методами исследования

Согласно теоретическим предпосылкам, на изменение температуры, определяемой радиодатчиком, может влиять изменение электростатических свойств тканей [7,8]. Поэтому наибольшей корреляции РТМ-метода мы ожидали с данными, полученными при маммосцинтиграфии. 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 коoeffициента корреляции были между РТМ-методом, данными гистологического исследования и маммосцинтиграфии.

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 предварительное 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 тепловой активности со степенью злокачественности [9,10] позволяет предположить, что РТМ метод позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения). В рамках данного исследования представилось возможным зафиксировать наибольшую корреляцию показателей РТМ со злокачественностью новообразования.

В Таблице 4 и на Рисунке 2 представлены результаты РТМ диагностики в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Таблица 4 Зависимость результатов РТМ-диагностики от степени злокачественности опухоли

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



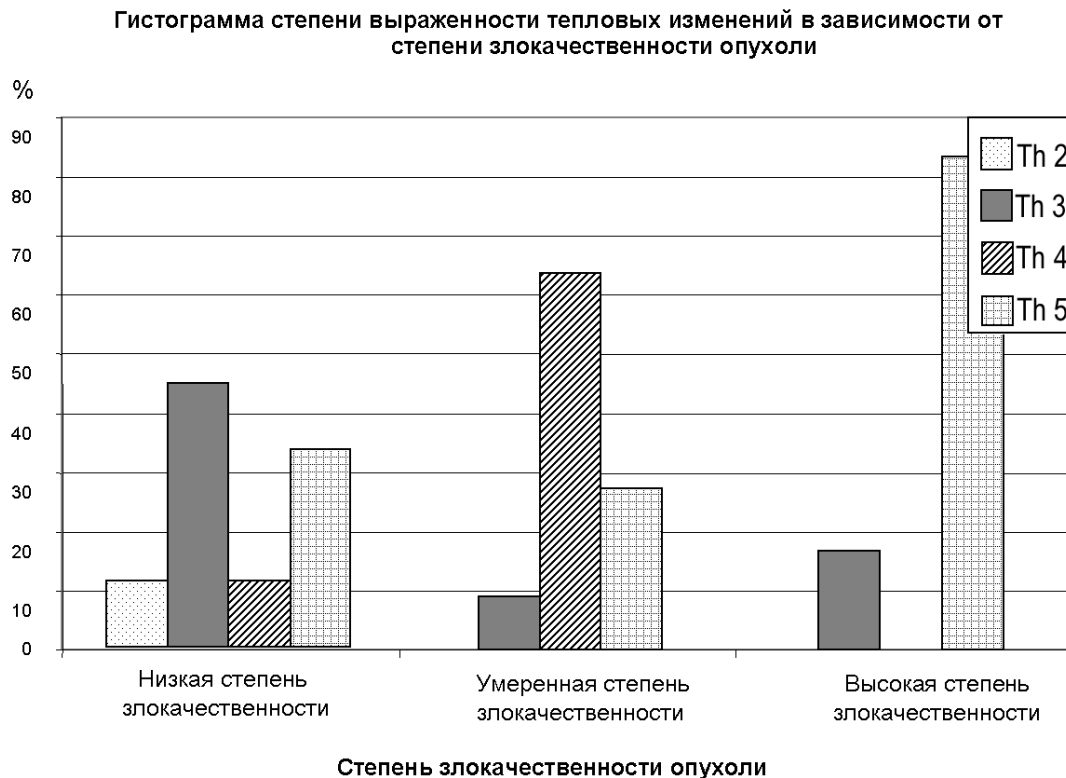


Рис. 2 Зависимость тепловых изменений от степени злокачественности опухоли

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 маммостинтиграфии. В частности, для опухолей с низкой степенью злокачественности чувствительность маммостинтиграфии 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.

Выводы:

- РТМ метод фиксирует изменения температуры внутри молочной железы и на поверхности кожи, отражающие функциональные процессы в молочных железах.
- У 96,6% больных раком молочной железы отмечаются существенные тепловые изменения.
- При неинвазивном раке и раке *in situ* у 83% проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксирующиеся с помощью РТМ-01-РЭС, а в 50% случаев неинвазивный рак и рак *in situ* сопровождаются очень сильным 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.



Литература:

1. A.H. Barrett, Ph. C. Myers, N.L. Sadvosky “ Microwave Thermography in the Detection of Breast Cancer” AJR: 134, February 1980, pp.365-36
2. Рахлин В.Л., Алова С.Е. Радиотермометрия в диагностике патологии молочных желез, гениталий, предстательной железы и позвоночника. Препринт № 253, Горький, НИРФИ, 1988.
3. Поляков В.М., Шмаленюк А.С. СВЧ-термография и перспективы ее развития. Электроника СВЧ, вып.8(1640) Москва 1991г.
4. Gorbach, S.G. Vesnin Non-Invasive Monitoring of Body Internal Temperature Using a Passive Microwave Radiometer Physiology and pharmacology of Temperature Regulation Phoenix, Arizona, USA, March 3-6-2006
5. K.L.Carr Microwave Radiometry: It’s Importance to the Detection of Cancer. IEEE MTT, vol. 37 № 12 Dec. 1989.
6. Вайсблат А.В. “Медицинский радиотермометр” Биомедицинские технологии и радиоэлектроника 2001 №8
7. К.М. Ludeke, J. Kohler, J. Kanzenbach A New Radiation Balance Microwave Thermograph For Simultaneous and Independent Temperature and Emissivity Measurements // J. Microwave Power. - 1979.-vol.14,№2.- p.117-121.
8. Троицкий В.С. К теории контактных радиотермометрических измерений внутренней температуры тел. // Изв. вузов. Сер. Радиофизика. - 1981.- т.24,. №9- с.1054.
9. M. Gautherie “Temperature and Blood Flow Patterns in Breast Cancer During Natural Evolution and Following Radiotherapy” -Biomedical Thermology,1982, p. 21 – 64
10. M Gautherie, and C. M Gros “Breast Thermography and Cancer Risk Prediction,” Cancer, vol. 45, 1980, pp. 51-56.

