



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 рентгенодиагностики Росздрава, Москва;

Маммологический центр Росздрава, Москва

FACTORS INFLUENCING THE EFFICIENCY OF RADIOTHERMOMETRIC BREAST MEASUREMENTS BY A PTM-01-РЭС DIAGNOSTIC UNIT

N.I. Rozhkova, N.A. Smirnova, A.A. Nazarov

Russian X-ray Radiology Research Center, Russian Agency for Health Care, Moscow; Mammology Center,

Russian Agency for Health Care, Moscow

The authors give the results of radiothermometric studies in 79 patients with various breast diseases (6 with cancer in situ; 24 with invasive carcinoma; 15 with proliferation with atypia; 34 with other benign diseases). The radiothermometric study involved the measurement of internal breast temperatures and skin temperatures with a PTM-01-РЭС radiothermometer. Thermal changes were rated by a 6-score scale from Th0 to Th5. A relationship of the level of thermal changes to the grade of tumor malignancy and a correlation between the temperature values and the findings of color Doppler study were defined.

The magnitude of thermal changes was shown to be primarily determined by the grade of malignancy. The maximum thermal changes (Th5) occurred in 85% of the patients having a high malignancy grade. Pronounced thermal changes were observed in 83, 96.6, 80, and 44.5% of the patients with cancer in situ, invasive carcinoma, atypia, and ductal hyperplasia, respectively. At the same time, color Doppler study revealed no blood flow changes in any patients with cancer in situ.

It is concluded that the method is recommended for screening and differential diagnosis in borderline breast conditions.

В целях реализации приказа Минздравсоцразвития России № 154 от 15.03. 2006 «О мерах по оказанию медицинской помощи при заболеваниях молочной железы» необходимо ускорить внедрение новейших технологий для осуществления скрининга и уточнения дифференциальной диагностики заболеваний молочной железы. Одним из методов выявления группы риска является радиотермометрия (РТМ) [1—4], не получившая ранее широкого распространения в силу целого ряда причин.

Основной целью настоящего исследования было выявление основных критериев, влияющих на диагностическую эффективность РТМ.

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 были основаны на результатах комплексного клинкорентгеносонодоплерографического обследования 79 пациенток с различными заболеваниями молочной железы. В случаях затруднительной диагностики проводили радионуклидное исследование (маммосцинтиграфия) с препаратом технетрил и РТМ-диагностику. Для уточненной диагностики производили аспирационную биопсию современными системами пистолет—игла под рентгенологическим или сонографическим контролем. При необходимости осуществляли хирургическое лечение с послеоперационной гистологической верификацией. Это позволило провести ретроспективный анализ достоверности РТМ.

Оценка результатов осуществлялась по балльной системе: кровоток не регистрируется — 0 баллов, единичный цветовой локус — 1 балл, наличие 2—4 питающих сосудов — 2 балла, выраженный периферический кровоток — 3—4 балла.

При оценке маммосцинтиграмм ориентировались на превышение уровня накопления радиофармацевтического препарата (РФП) в очаге по сравнению с уровнем накопления в нативной ткани (КДН). Более высокие значения КДН свидетельствовали о более активных метаболических процессах в данном очаге. Ме-

таболическая активность, как правило, соответствовала злокачественному процессу, но в ряде случаев отмечалась и при некоторых доброкачественных новообразованиях.

Стадийность метаболической активности в очаге определяли по табл. 1.

Кроме качественной оценки скинтиграмм и определения КДН, оценивали 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 оценивали по 6-балльной шкале (максимальный показатель Th5, минимальный — Th0) следующим образом:

- Th0 — практически нет тепловых изменений;
- Th1 — снижение тепловой активности тканей;
- Th2 — незначительные тепловые изменения;
- Th3 — повышенная тепловая активность без локальных очагов и без высокой термоасимметрии;
- Th4 — высокий уровень тепловой активности с наличием очаговой термоасимметрии без локального повышения температуры;
- Th5 — высокий уровень тепловой активности с наличием очаговой термоасимметрии с наличием локального повышения температуры.

Заключение считалось правильным, если у пациентки с верифицированным раком молочной железы (РМЖ) уровень тепловой активности был не ниже 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 тка-

ней. Заключение программы «РТМ-диагностика» считалось правильным, если у пациентки с верифицированным РМЖ результат экспертной оценки в соответствующей молочной железе был положительным.

У больных с верифицированным РМЖ степень злокачественности оценивалась после хирургического лечения.

Патоморфологическая оценка злокачественности осуществлялась по следующим критериям.

Образование тубулярных и протокоподобных структур:

- более 75% — 1 балл;
- от 10 до 75% — 2 балла;
- менее 10% — 3 балла.

Число митозов (при ув. 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.

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.

Для рентгенологического обследования молочных желез использовали рентгеновский маммограф MammoDiagnost UC (Philips, Нидерланды); для ультразвуковых исследований — аппарат Sonoline Elegra (Siemens, ФРГ) с программным обеспечением для выполнения цветной доплерсонографии и 3D-реконструкции изображения; для выполнения инвазивных вмешательств — цифровую рентгеновскую установку Senovizion (GE, США), рентгеновский маммографический аппарат MammoDiagnost 3000 со стереотаксической приставкой Cytoguide (Philips, Нидерланды); для маммосцинтиграфии — гамма-камеру Millenium (GE, США); для радиотермометрических измерений — диагностический комплекс РТМ-01-РЭС с высокочастотным датчиком и помехозащищенной антенной (Фирма РЭС, Россия).

Таблица 1. Стадийность метаболической активности

Уровень превышения накопления, %	Качественная оценка скинтиграмм	
	доброкачественные процессы	злокачественные процессы
Менее 10	0	0
10—25	1	5
25—50	2	6
50—75	3	7
Более 75	4	8

Обследованы 79 пациенток. По данным ретроспективного анализа у 30 обнаружен гистологически верифицированный РМЖ (табл. 2). С учетом результатов гистологического и цитологического исследований пациентки 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, РМЖ — 30.

Из 30 больных РМЖ у 6 (20%) был неинвазивный рак.

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

Всем пациенткам была проведена диагностика на стандартизованном 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.

РТМ проводили в горизонтальном положении больной, обнаженной по пояс. Пока заполнялась регистрационная карта, кожные покровы пациентки охлаждались естественным образом. Далее осуществляли замер температуры по восьми точкам, пропорционально разделяющим виртуальную окружность молочной железы [5, 6]: на сосках, в области аксиллярных лимфатических узлов и двух базовых точек, укладываемых на прямой, разделяющей одну молочную железу от другой. Для замеров использовали 2 датчика. Один датчик представлял собой радиоантенну и осуществлял замер излучений в глубоко залегающих участках молочной железы, второй датчик — с поверхности кожи.

Анализ результатов заключался в сопоставлении полученных значений температур в контралатеральных участках, оценке средних значений температур со всех точек,

Таблица 2. Распределение пациентов в соответствии с гистологической характеристикой рака

Тип рака	Число больных	
	абс.	%
Неинвазивный рак	6	20
в том числе:		
протоковый рак <i>in situ</i>	2	7
дольковый рак <i>in situ</i>	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

а также в сопоставлении данных, полученных на разных датчиках.

Результаты исследований

После сопоставления данных комплексного обследования с результатами РТМ и других методов исследования проводили 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). Так, чувствительность РТМ-заключений врача составила 96,6%, показатель эффективности в выявлении РМЖ (точность) — 79,2%. Чувствительность компьютерной программы (экспертной системы) составила 87%, эффективность — 88,6%, специфичность — 90,5%. Таким образом, заключения врача имели более высокую чувствительность (главный критерий при скрининге), а заключения компьютерной экспертной системы — более высокую специфичность.

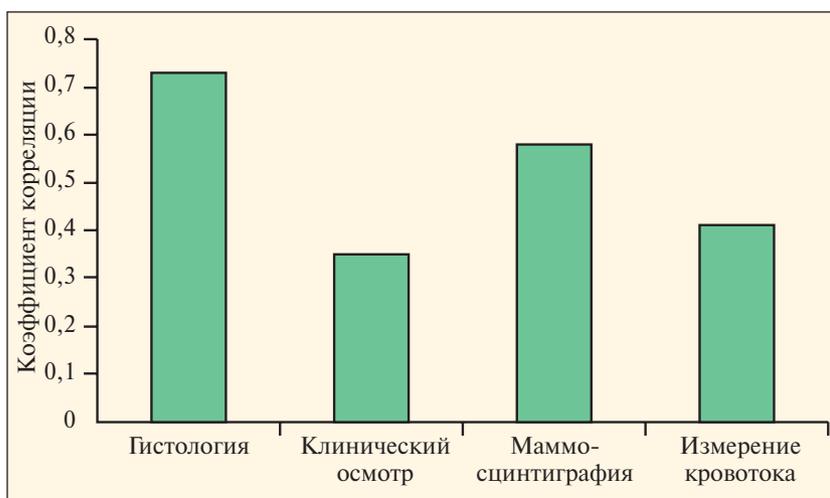


Рис. 1. Корреляция РТМ-заключений с другими методами исследования

Таблица 3. Зависимость результатов РТМ-диагностики от степени злокачественности опухоли (%)

Результат РТМ	Степень злокачественности		
	низкая	умеренная	высокая
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

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 РТМ с остальными методами выявлены соотношения, представленные на рис. 1.

Согласно теоретическим предпосылкам, на изменение температуры, определяемой радиодатчиком, может влиять изменение электростатических свойств тканей [7, 8]. Поэтому наибольшей корреляции РТМ 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, т.е. в тканях, где электростатические свойства отличаются от свойств неизмененной ткани. Из рис. 1 видно, что в группе с верифицированным РМЖ максимальные значения коэффициента корреляции были между РТМ, данными гистологического исследования и маммосцинтиграфии.

Тщательный анализ показал, что степень накопления РФП при маммосцинтиграфии за-

висела 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 одной из пациенток не было зафиксировано повышение скорости кровотока.

Вместе с тем у 83% пациенток с неинвазивным раком и раком *in situ* имела место повышенная тепловая активность ткани. У половины пациенток были отмечены очень значительные тепловые изменения (Th5 и Th4). Это позволяет утверждать, что повышение температуры при РМЖ может предшествовать начальным симптомам усиления кровотока. Отсутствие изменений кровотока не доказывает отсутствия тепловых изменений.

Для 23% больных РМЖ РТМ была единственным методом, который дал правильное предварительное заключение о характере патологии.

При предварительных клинических испытаниях было высказано предположение, что температурные изменения для быстрорастущих опухолей предшествуют изменению кровотока. В то же время экспериментальных данных, подтверждающих эту гипотезу, нет. В связи с этим представляло 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 позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения). В рамках данного исследования удалось зафиксировать

Результаты настоящих исследований являются экспериментальным подтверждением выдвинутой ранее гипотезы.

Кроме того, высокая корреляция тепловой активности со степенью злокачественности [9, 10] позволяет предположить, что РТМ позволяет регистрировать слабые излучения (или их гармоники), происходящие в процессе деления клеток (слабые надфоновые электромагнитные излучения). В рамках данного исследования удалось зафиксировать

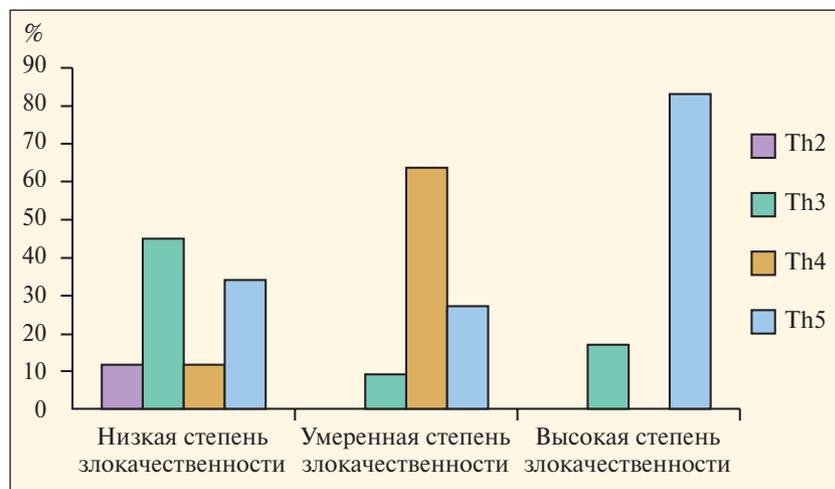


Рис. 2. Зависимость тепловых изменений от степени злокачественности опухоли

наибольшую корреляцию показателей РТМ со злокачественностью новообразования.

В табл. 3 и на рис. 2 представлены результаты РТМ-диагностики в зависимости от степени злокачественности опухоли.

Из рис. 2 видно, что высокой степени злокачественности соответствуют очень сильные тепловые изменения — Th5 (83%), низкой — Th3 (44%), умеренной — Th4 (64%). Таким образом, полученные результаты показывают, что при опухолях высокой степени злокачественности сильные тепловые изменения отмечаются всегда, в то время как при низкой степени злокачественности — лишь у 33% пациентов.

Следует отметить, что при высокой степени злокачественности у всех пациентов имеются существенные изменения кровотока и высокий уровень накопления РФП. 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 маммосцинтиграфии. В частности, для опухолей с низкой степенью злокачественности чувствительность маммосцинтиграфии составляет 62,5%, а изменения 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 фиксирует изменения температуры внутри молочной железы и на поверхности кожи, отражающие функциональные процессы в молочных железах.

У 96,6% больных РМЖ отмечаются существенные тепловые изменения.

При неинвазивном раке и раке *in situ* у 83% пациенток проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксирующиеся с помощью РТМ-01-РЭС, а в 50% случаев неинвазивный рак и рак *in situ* сопровождаются очень сильными тепловыми изменениями (Th5).

Тепловые изменения при РМЖ фиксируются и при отсутствии изменения кровотока.

На стадии атипичных изменений и повышенной пролиферации клеток у 80% пациенток проявляются тепловые изменения молочных желез, фиксируемые с помощью РТМ-01-РЭС.

У 44,5% пациенток с простой протоковой гиперплазией клеток имеются значительные тепловые изменения.

Использование компьютерной обработки результатов позволяет повысить специфичность РТМ (90% при простой протоковой гиперплазии, 70% — при пролиферации и атипии) при чувствительности 87%.

При высокой степени злокачественности опухоли преобладают максимальные тепловые изменения (Th5), при умеренной — Th4, при низкой степени злокачественности больше половины пациентов имеют показатель Th3 и Th2.

РТМ позволяет выявлять пациентов, имеющих высокий риск малигнизации, нуждающихся в комплексном обследовании.

Заключение

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Barrett A.H., Myers Ph. C., Sadovsky N.L. Microwave Thermography in the Detection of Breast Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 1980;134:365—8.
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* 1991;8(1640).
4. Gorbach S.G. Vsnin 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. Carr K.L. Microwave radiometry: it's importance to the detection of cancer. *IEEE MTT* 1989;37(12).
6. Вайсблат А.В. Медицинский радиотермометр. Биомед технол и радиоэлектроника 2001;(8).
7. Ludeke K.M., Kohler J., Kanzenbach J. A new radiation balance microwave thermograph for simultaneous and independent temperature and emissivity measurements. *J Microwave Power* 1979;14(2):117—21.
8. Троицкий В.С. К теории контактных радиотермометрических измерений внутренней температуры тел. *Изв вузов. Сер. Радиофизика* 1981;24(9):1054.
9. Gautherie M. Temperature and blood flow patterns in breast cancer during natural evolution and following radiotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1982;107:21—64.
10. Gautherie M., Gros C.M. Breast thermography and cancer risk prediction. *Cancer* 1980;45:51—6.