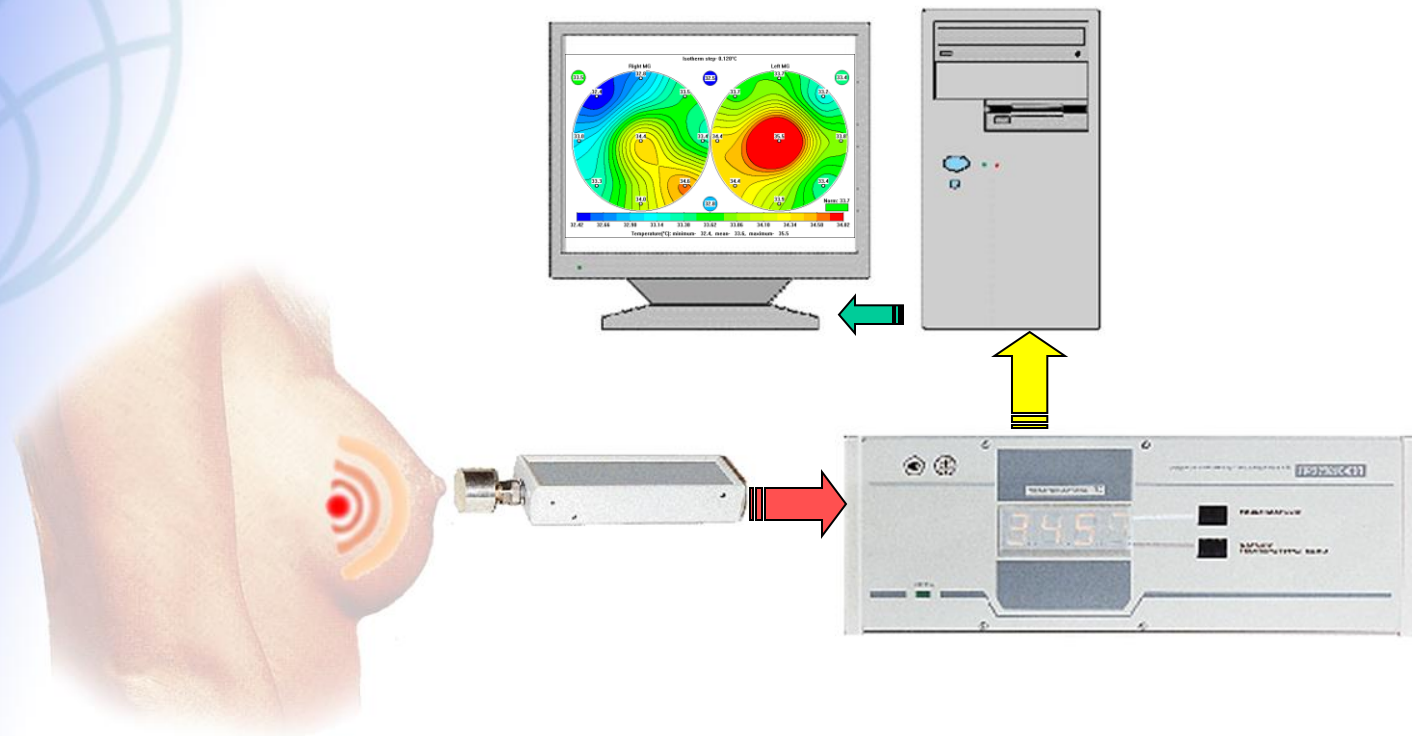




Теоретические основы микроволновой маммографии (РТМ-диагностики)

Веснин С.Г.

Принцип действия микроволнового радиометра



Микроволновый радиометр измеряет собственное электромагнитное излучение внутренних тканей и визуализирует его интенсивность на экране монитора

Основные параметры электромагнитного поля



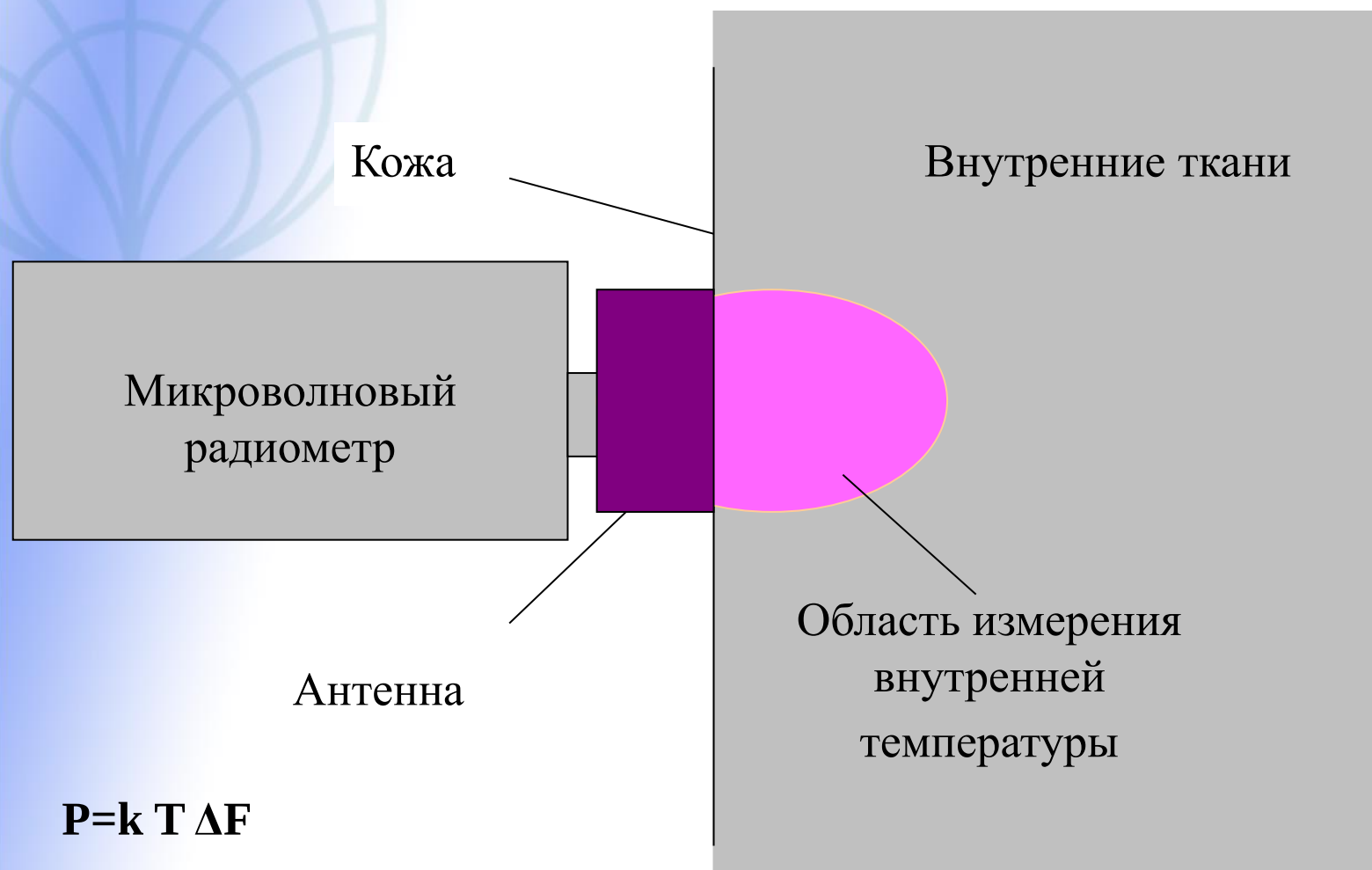
P -мощность, Вт

F -частота= $1/T$, Гц

$$\lambda = c / F, \text{ м}$$

c -скорость света

Область измерения внутренней температуры

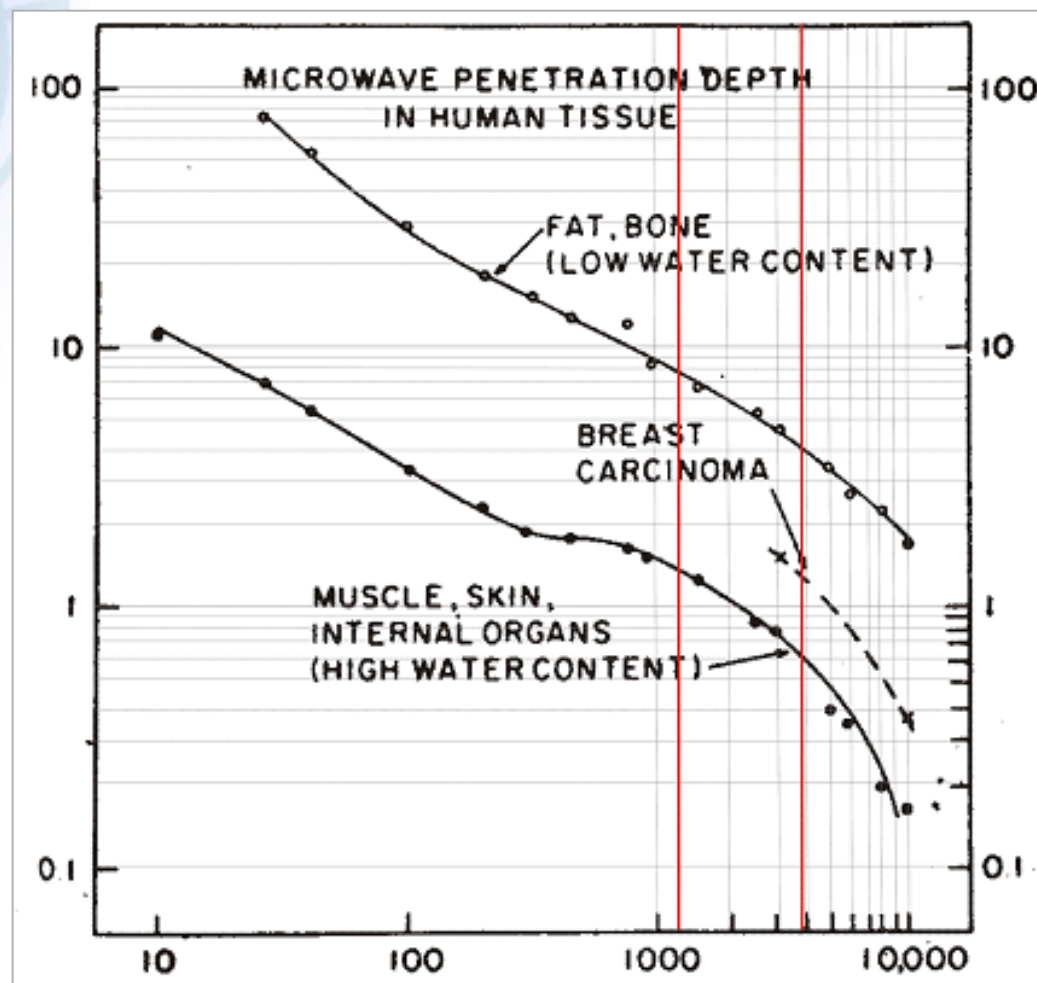


$$P = k T \Delta F$$

k-постоянная Больцмана

ΔF -полоса пропускания приемника

Зависимость глубины измерения от частоты для тканей с различным влагосодержанием



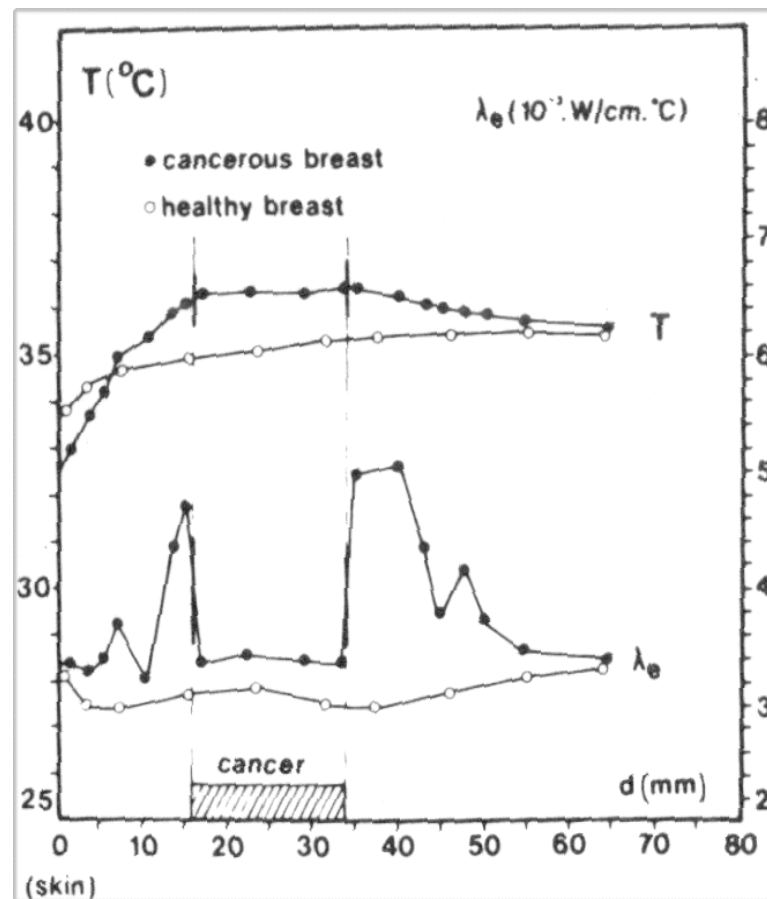
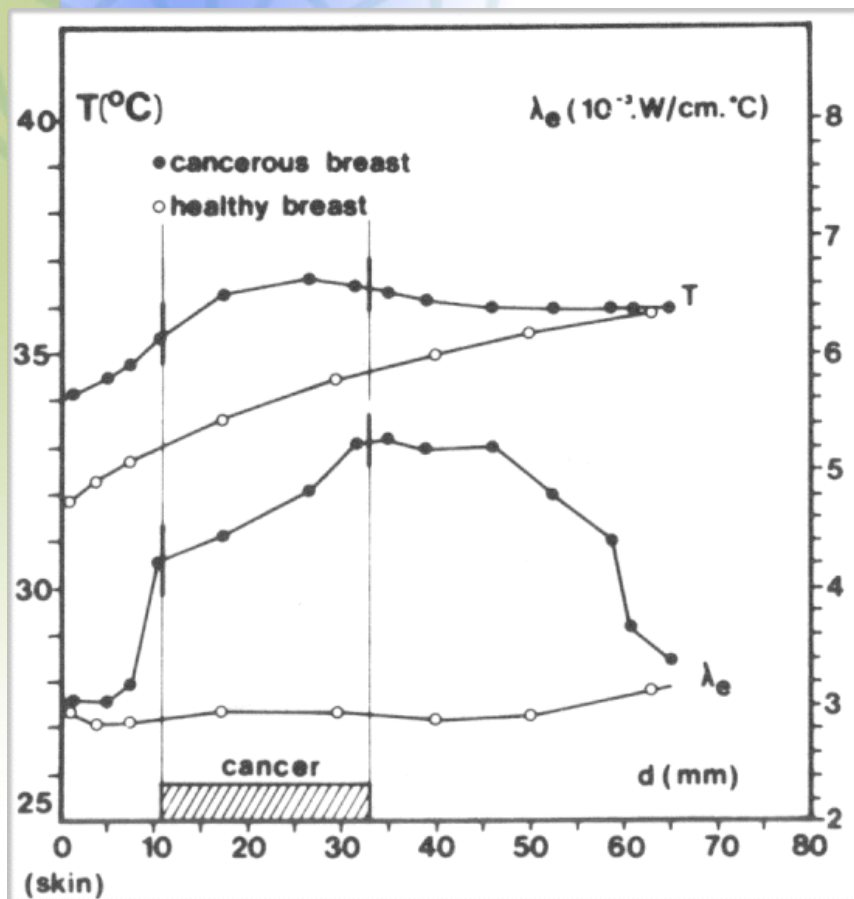


Температура и кровоток при раке молочной железы, при естественном развитии и после радиотерапии, (M. Gautherie 1982)

Обследовано 85000 пациентов в трех маммологических центрах Франции.

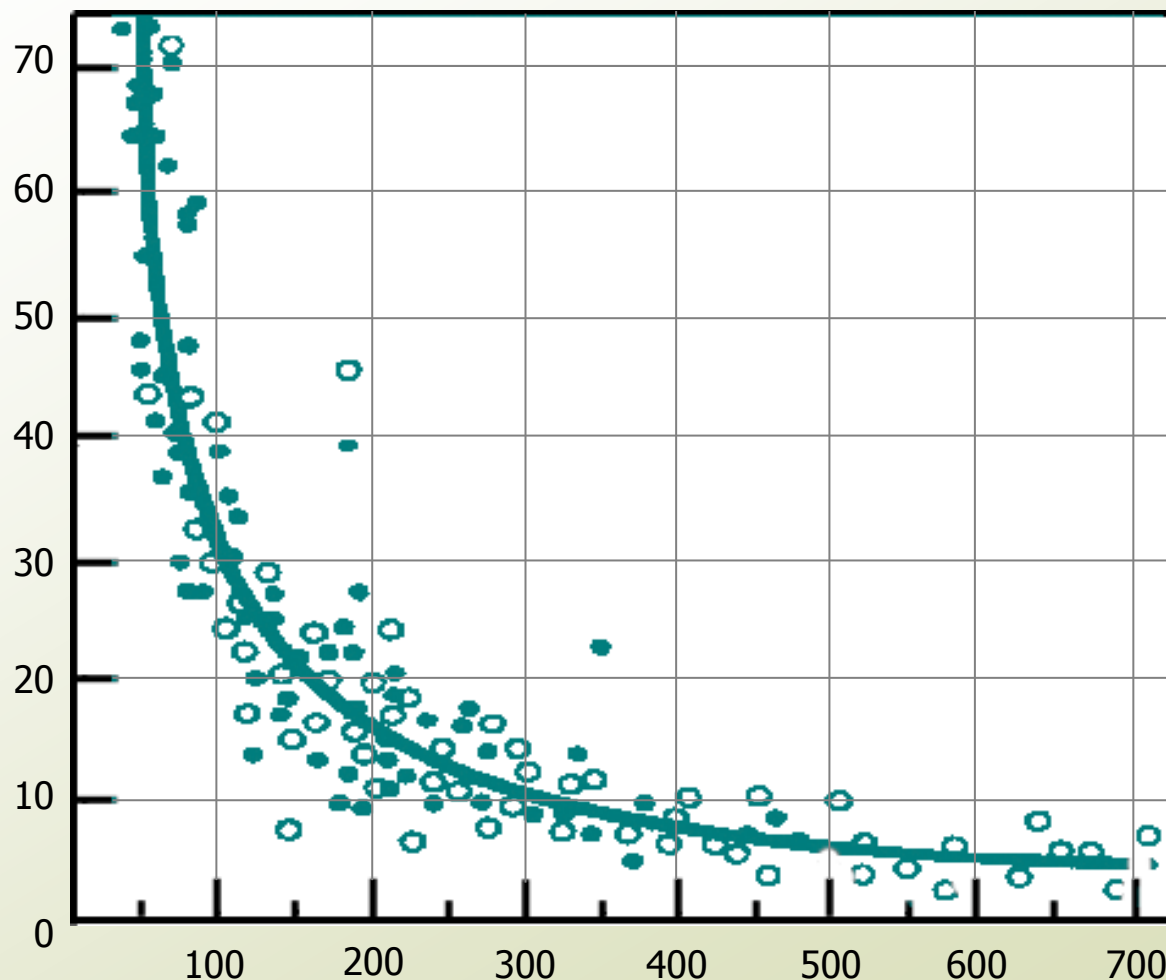
- **Departement de Senologie, Hospices Civils**
- **Unite de Senologie, Hjspital de Hautepierre**
- **Centre de Senologie**

Распределение температуры внутри молочной железы



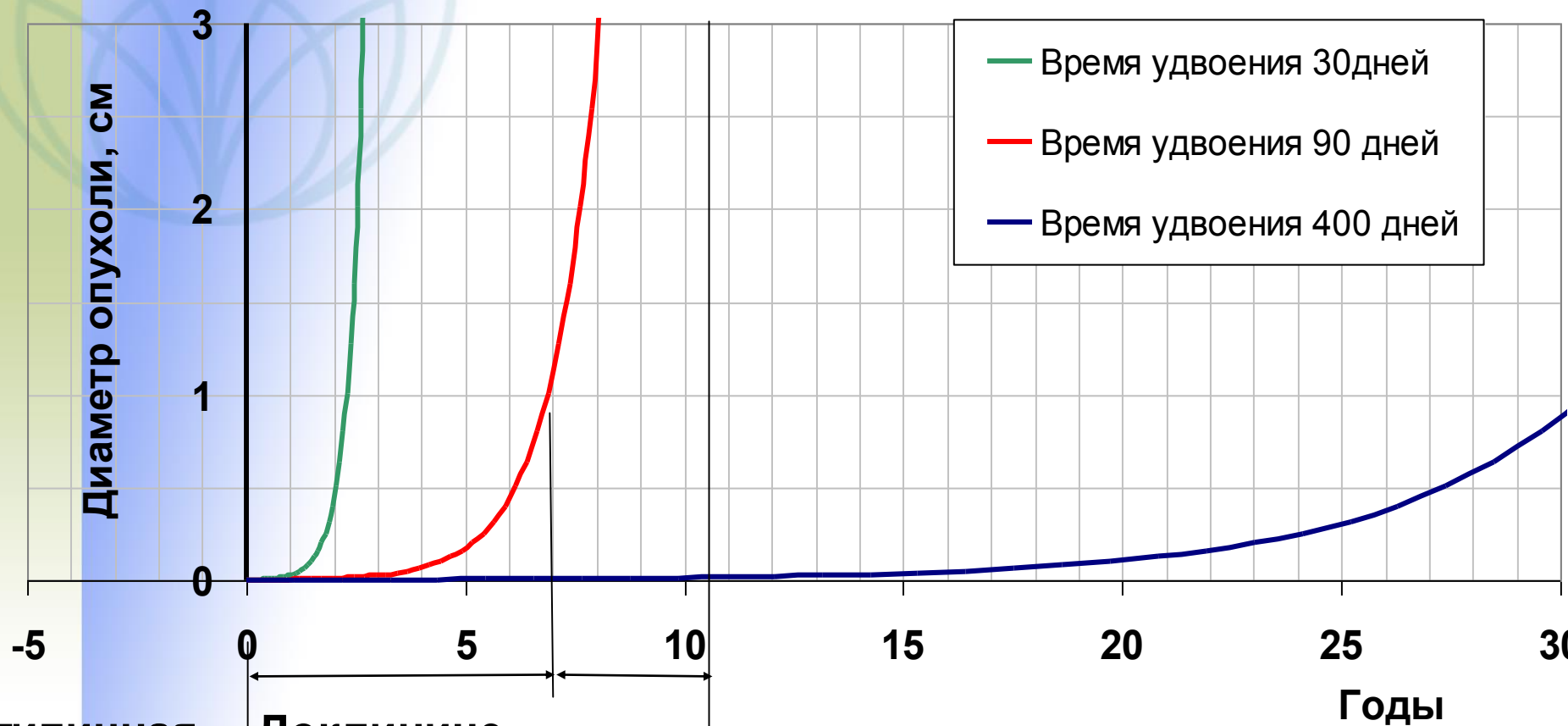
Зависимость тепловыделения опухоли от ее времени удвоения

Тепловыделение
опухоли
молочной железы,
(мВт/см³)



Время удвоения опухоли (дни)

Кинетика развития злокачественной опухоли



Атипичная
гиперплазия

Доклиниче-
ская фаза

Клиническая фаза

Продолжительности жизни пациента после операции в зависимости от степени злокачественности опухоли (Семиглазов В.Ф. 2004)

	Степень злокачественности опухоли	Продолжительность жизни после операции (в 90% случаев)
1	Высокая степень злокачественности	8 лет
2	Умеренная степень злокачественности	13 лет
3	Низкая степень злокачественности	30 лет

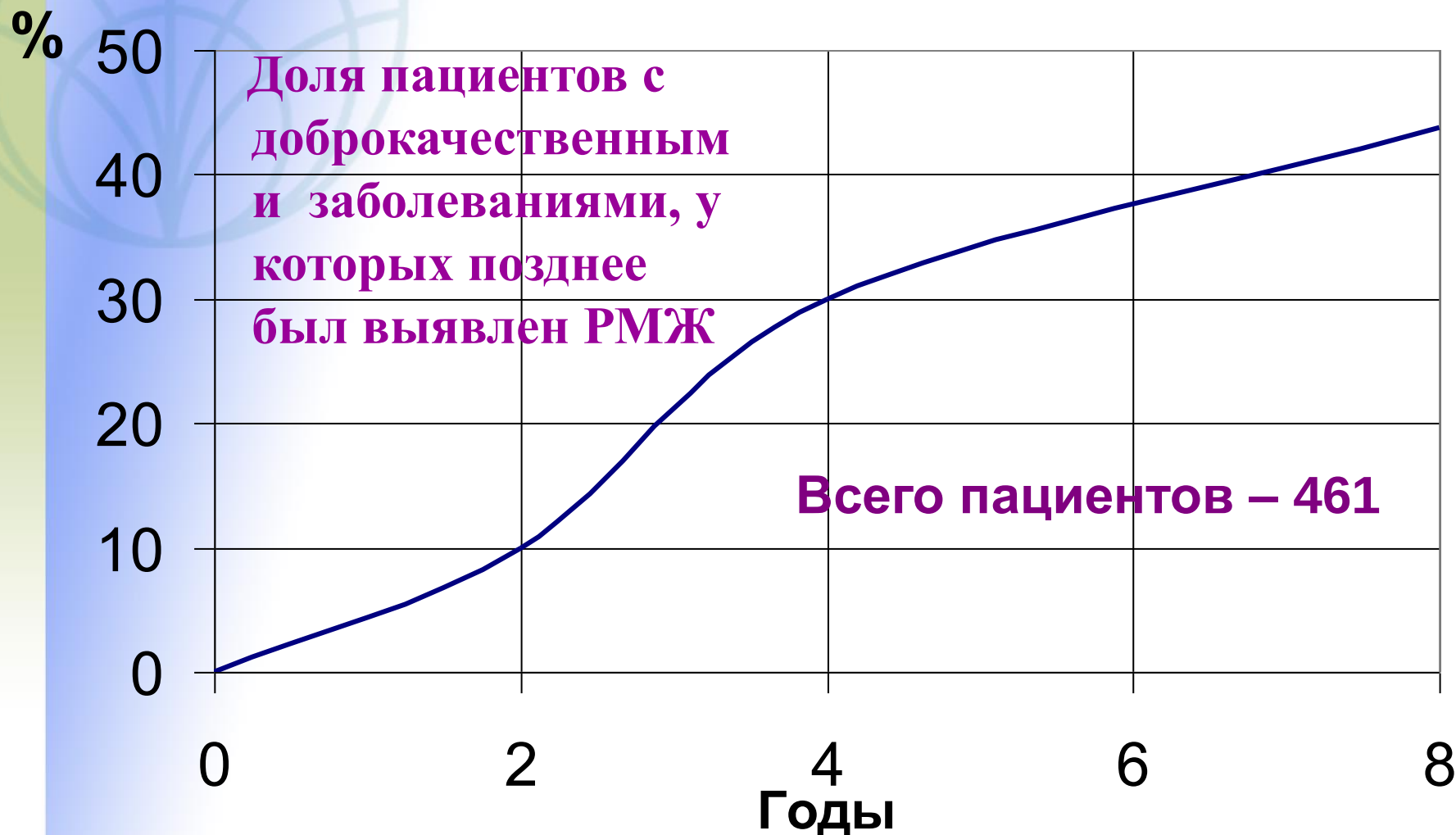
Выживаемость пациентов с РМЖ IIIb стадии в зависимости от тепловых показателей



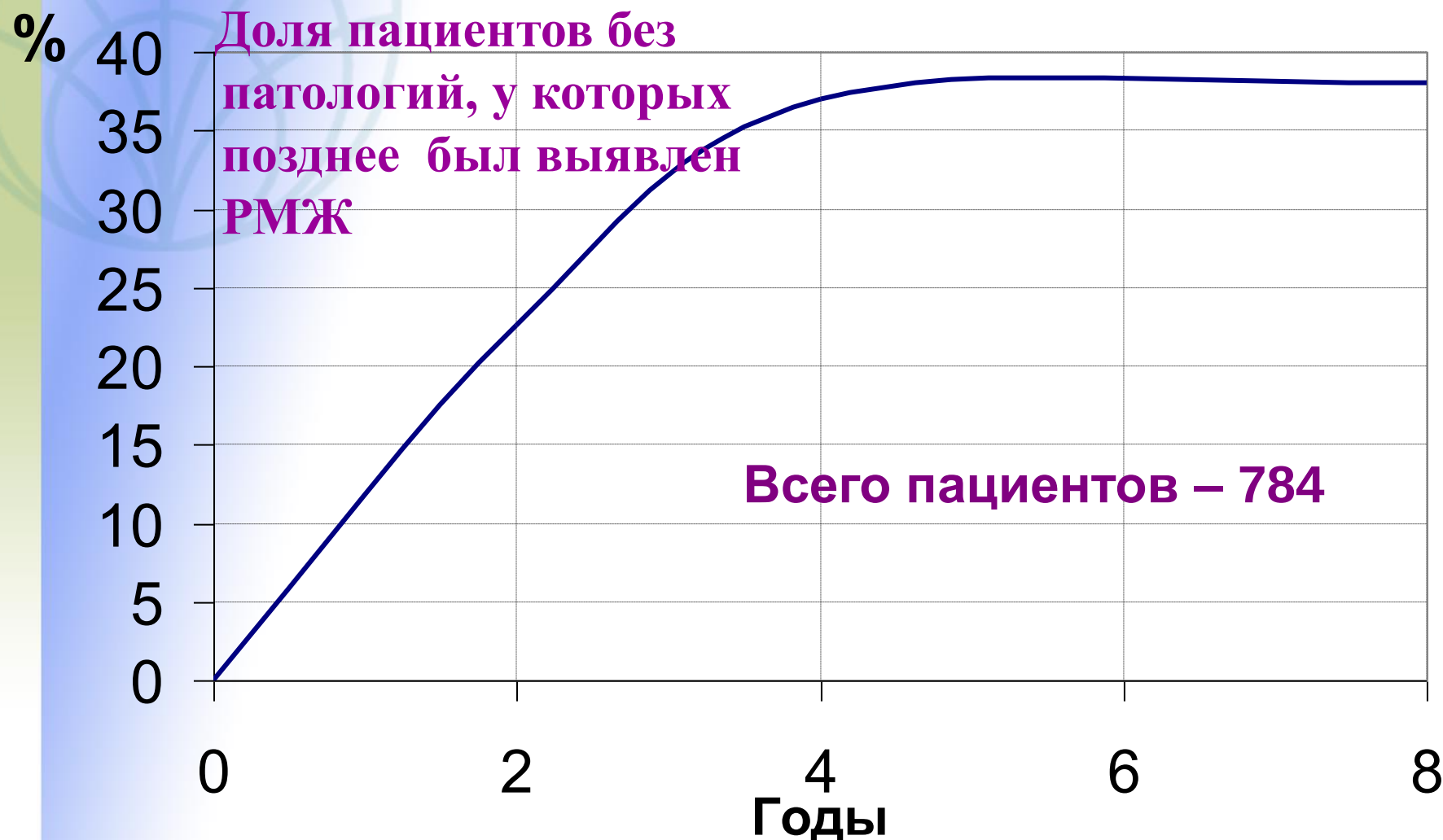
Французский исследователь М. Gautherie в
течении 12 лет проводил динамическое
наблюдение за 1245 пациентами, имеющими
температурные аномалии
молочных желез.

- 784 пациента не имели структурных
изменений в молочных железах
- 461 пациент имели доброкачественные
изменения

Динамическое наблюдение за пациентами, имеющими температурные аномалии

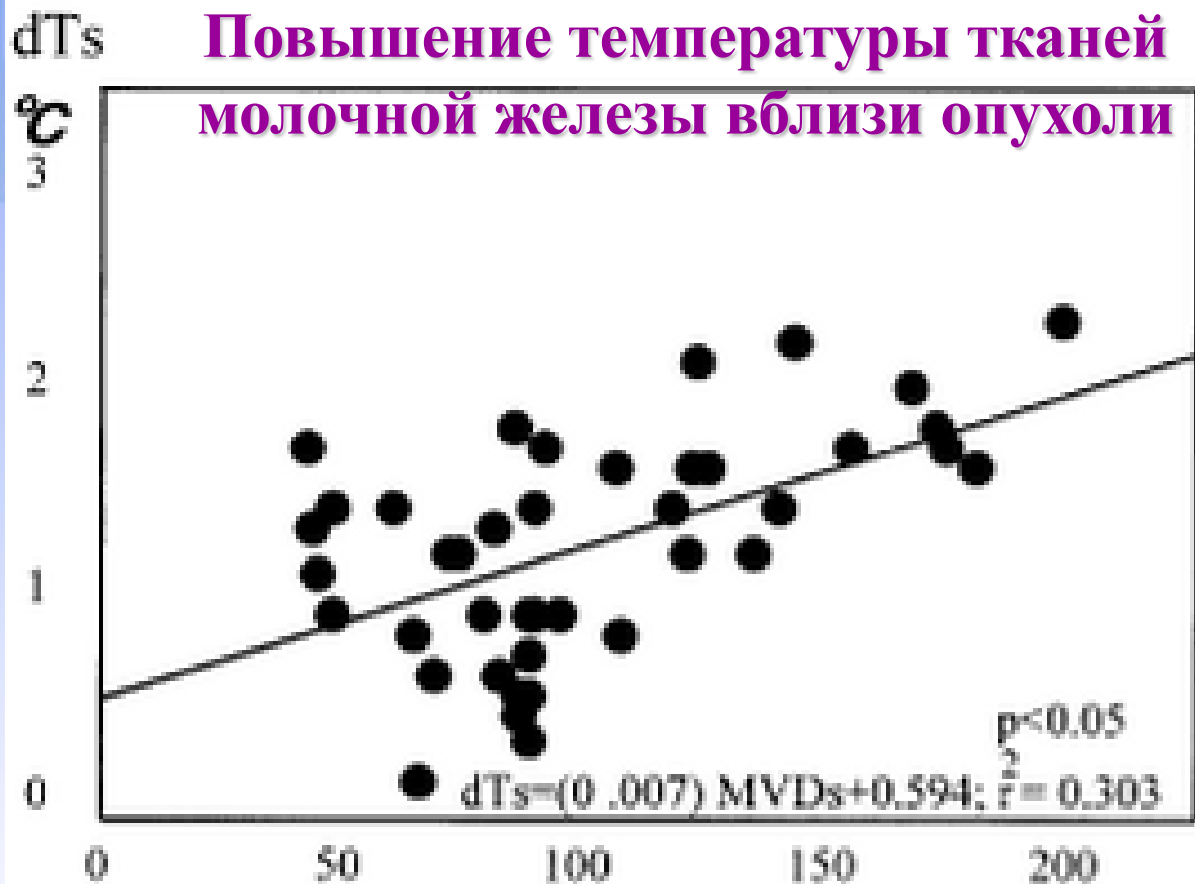


Динамическое наблюдение за пациентами, имеющими температурные аномалии



Повышение температуры тканей молочной железы вблизи опухоли в зависимости от плотности микроваскулярной сети (MVD)

T. Yahara, 2003



Плотность микроваскулярной сети (MVD)

- **Интенсивный рост опухоли начинается только тогда, когда, когда она прорастает капиллярами и формируется сосудистая сеть.**
- **Опухоль, диаметр которой превышает 2-4 мм, нуждается в формировании новых капиллярных сосудов**
- **Митотическая активность опухолевых клеток снижается по мере удаления от капилляра**
- **Скорость роста опухоли пропорциональна степени ее васкуляризации.**

В одном из наиболее убедительных экспериментов по изучению роли ангиогенеза в развитии злокачественных новообразований (Folkman, 1976), фрагменты агрессивной эпителиомы подсаживали в лишенный кровеносных сосудов хрусталик крысы.

В течение 30 дней фрагменты опухоли находились в подвешенном состоянии в толще хрусталика, не увеличиваясь при этом в размерах. Немедленно после пересадки любого из них в богатую капиллярами область лимбуса, клетки опухоли начинали интенсивно делиться, приводя к прогрессивному росту опухоли.

- **Плотность микроваскулярной сети на единицу поверхности опухолевой ткани прямо коррелирует с частотой метастазов у ряда солидных опухолей (Weidner, 1995).**
- **При раке молочных желез ангиогенез в опухоли может служить опорным признаком для прогнозирования перехода от рака *in situ* к инвазивной карциноме (Gasparini, 1995)**

- **Ангиогенез является необходимым условием роста опухоли и ее инвазивности и, кроме того, играет важную роль в процессе развития метастазов**
- **Повышенная плотность капилляров внутри опухоли ассоциируется с ухудшением показателей времени без рецидива заболевания и общего выживания.**

Плотность микроваскулярной сети для различных преинвазивных патологий МЖ

Название патологии	Сокращенное название	MVD
Без патологии	Normal	115
Рак in situ дольковый	LCIS	168
Рак in situ внутрипротоковый (высоко дифференцированный)	WDIC	125
Рак in situ внутрипротоковый (низко дифференцированный)	PDIC	190
Рак in situ внутрипротоковый (умеренно дифференцированный)	IDIC	167
Атипичная дольковая гиперплазия	ALH	125
Атипичная протоковая гиперплазия	ADH	122
Обычная протоковая гиперплазия	FD HUT	123

Степень васкуляризации для разных преинвазивных патологий МЖ, (Heffelfinger 1996)

Histology	Mean	SE	Range	No. of cases
Normal	0.187	0.0183	0.027–0.769	83
Proliferative	0.836 ^a	0.0446	0.136–1.670	70
CIS	1.525 ^a	0.0892	0.220–3.110	63

^a $P < 0.0001$ compared with normal.

Степень васкуляризации тканей для разных преинвазивных патологий МЖ

(Heffelfinger, 1996)

Histology	Mean	SE	No. of Cases
Normal	0.187	0.0183	83
Proliferative	0.814 ^a	0.0502	50
Atypia	0.889 ^a	0.0940	20
Micropapillary	0.962 ^a	0.1455	9
Cribriform	1.418 ^a	0.1670	15
Solid	1.616 ^a	0.1345	28
Comedo	2.216 ^a	0.2582	7
Lobular	1.341 ^a	0.2014	4

^a $P < 0.0001$ compared with normal.

Измерительный комплекс РТМ – 01 - РЭС

Наименование	Величина
Глубина обнаружения температурной аномалии (т.е. локального повышения или понижения температуры), см	3 - 7 (в зависимости от влагосодержания тканей)
Точность определения глубинной усредненной температуры, °C, в диапазоне температур 32 - 38 °C	$\pm 0,2$
Время измерения глубинной температуры в одной точке, с	8
Диаметр антенны-аппликатора, мм	39
Точность измерения температуры кожи, °C	$\pm 0,2$
Время измерения температуры кожи при перепаде температур 32 – 38 °C, с	1
Масса основного комплекта, кг	4
Потребление от сети 220 В 50 или 60 Гц, Вт	20



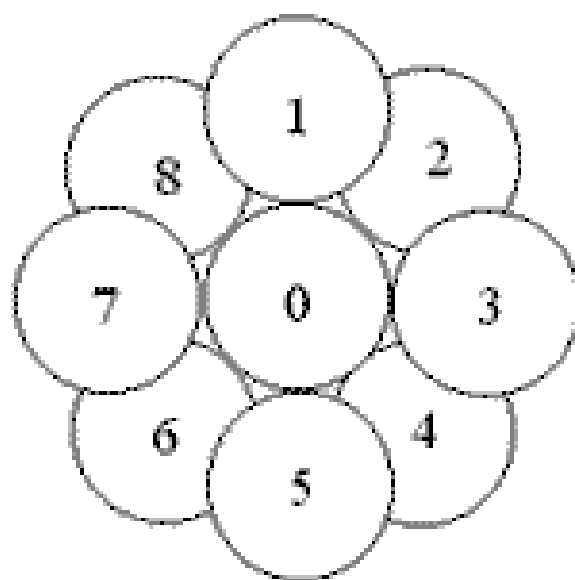


Процесс обследования

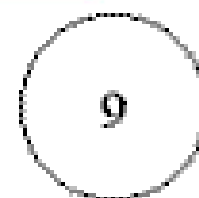
Схема обследования молочных желез



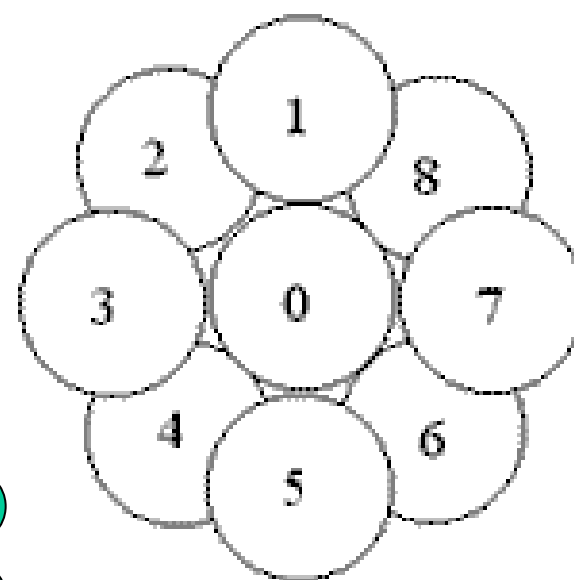
Правая
аксиллярная
область



Правая МЖ



Левая
аксиллярная
область



Левая МЖ

Особенности тепловых процессов в молочной железе

Снижение температуры ГИПОТЕРМИЯ

- Жировая инволюция
- Снижение кровообращения
 - фиброз
 - рубцы
 - липома
 - другое

Отсутствие температурных изменений ИЗОТЕРМИЯ

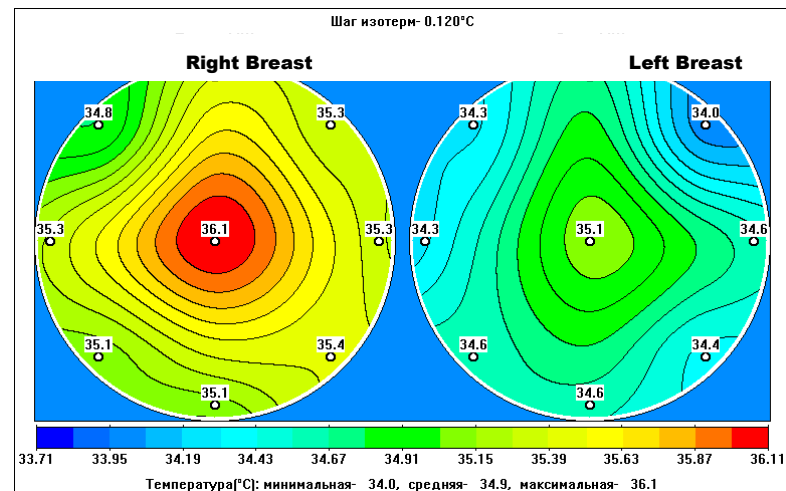
Доброкачественные
изменения без
пролиферации

Повышение температуры ГИПЕРТЕРМИЯ

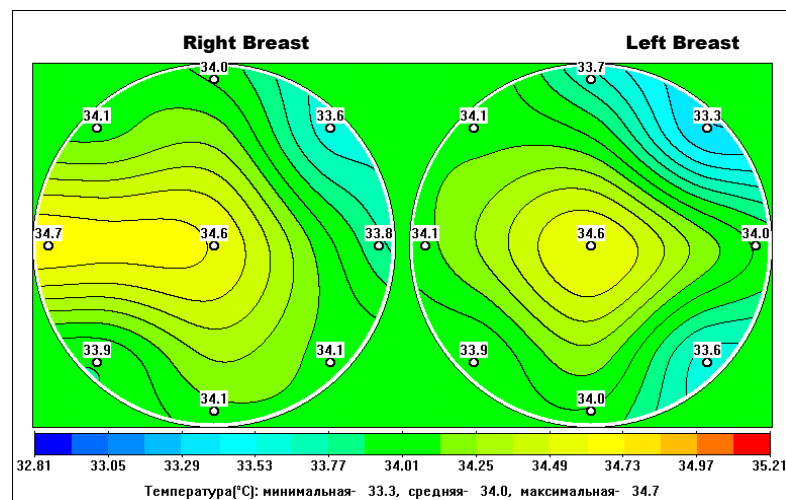
- Пролиферация и атипия
- Злокачественный рост
- Воспаление

РЭС Контроль за ходом лечения

Пациент Б.
Мастит правой
молочной железы
до лечения



Мастит
после лечения



РТМ-диагностика: Матвеев Ксения Ивановна, 76 (0001AA00795A)

Серия 1 Серия 2 Серия 3

Опорные точки

T1:
T2:

Основные точки

№	П	Л	П	Л	П	Л
0	35.9	34.9				
1	34.1	33.3				
2	33.6	33.2				
3	35	34.2				
4	34.4	33.9				
5	35	33.7				
6	34.6	33.2				
7	33.9	33				
8	34.1	32.8				
9	33.8	33.8				

Разборс 0.000

№ точки 1 Сторона Ц

Текущая температура 32.7

Средняя температура 32.8

Измерить

Отменить ввод

Сброс

График...

Термограмма...

Поле температур...

Диагностика...

ПМЖ

ПМЖ

Показания экспертной системы

Сравнимый объект: 0001AA00225A

Оценка 1: +30.6 (+30.6-0.0)

Оценка 2: +29 999999

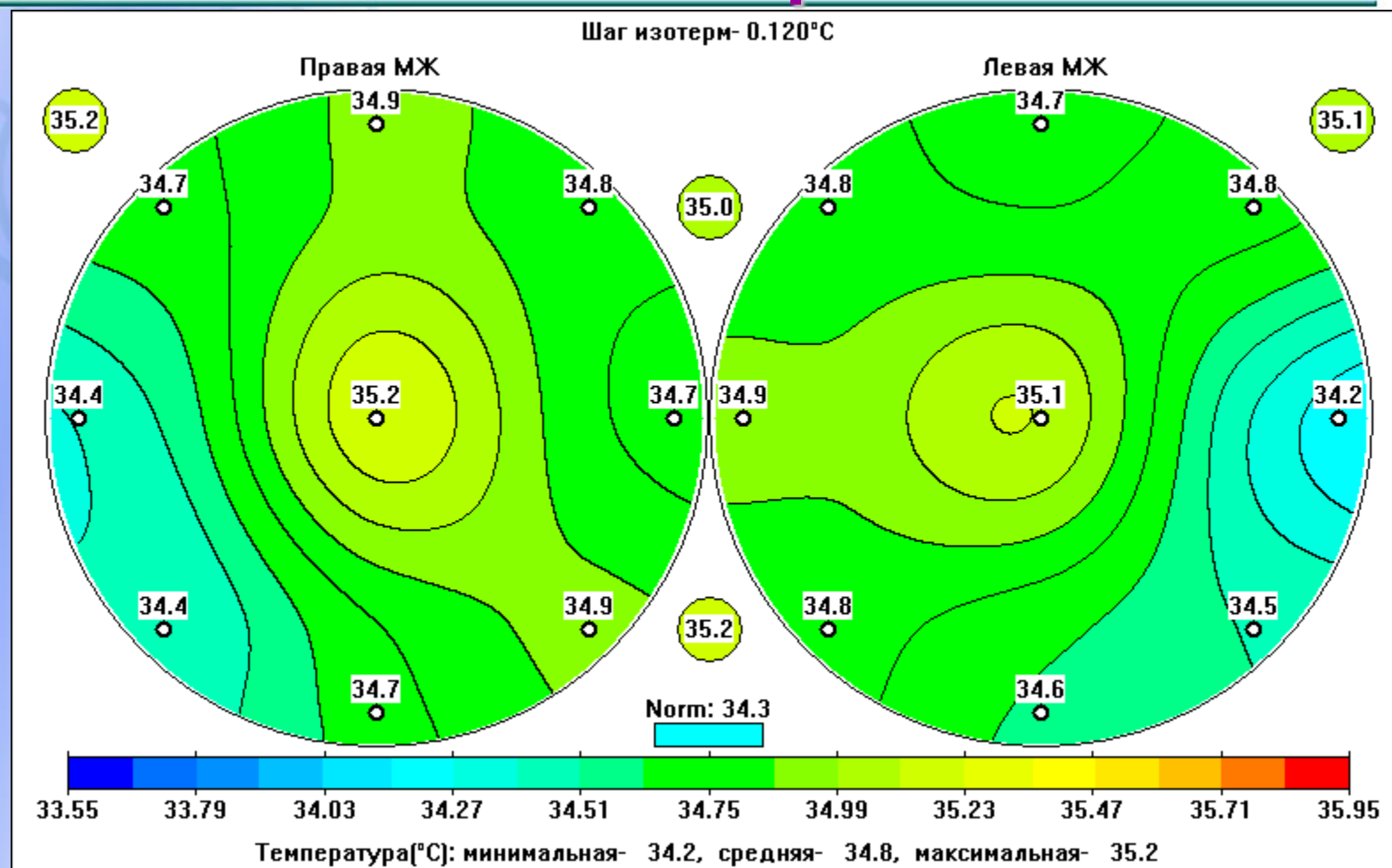
Оценка 3: 100% 435.00 0%

< Назад Далее > Помощь Отмена

Результаты измерения автоматически заносятся в память ЭВМ для дальнейшей обработки.

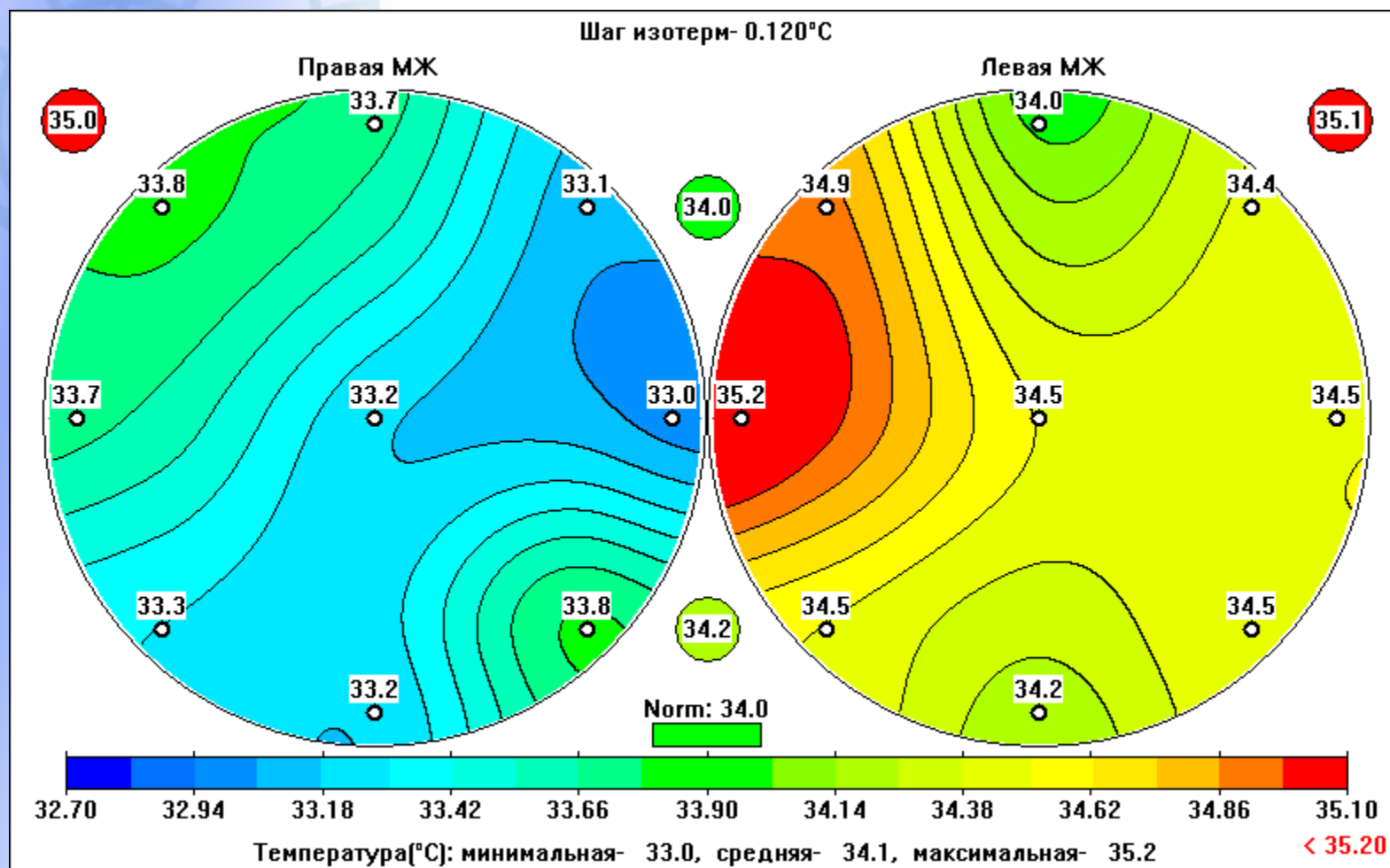
Поле внутренних температур

Норма

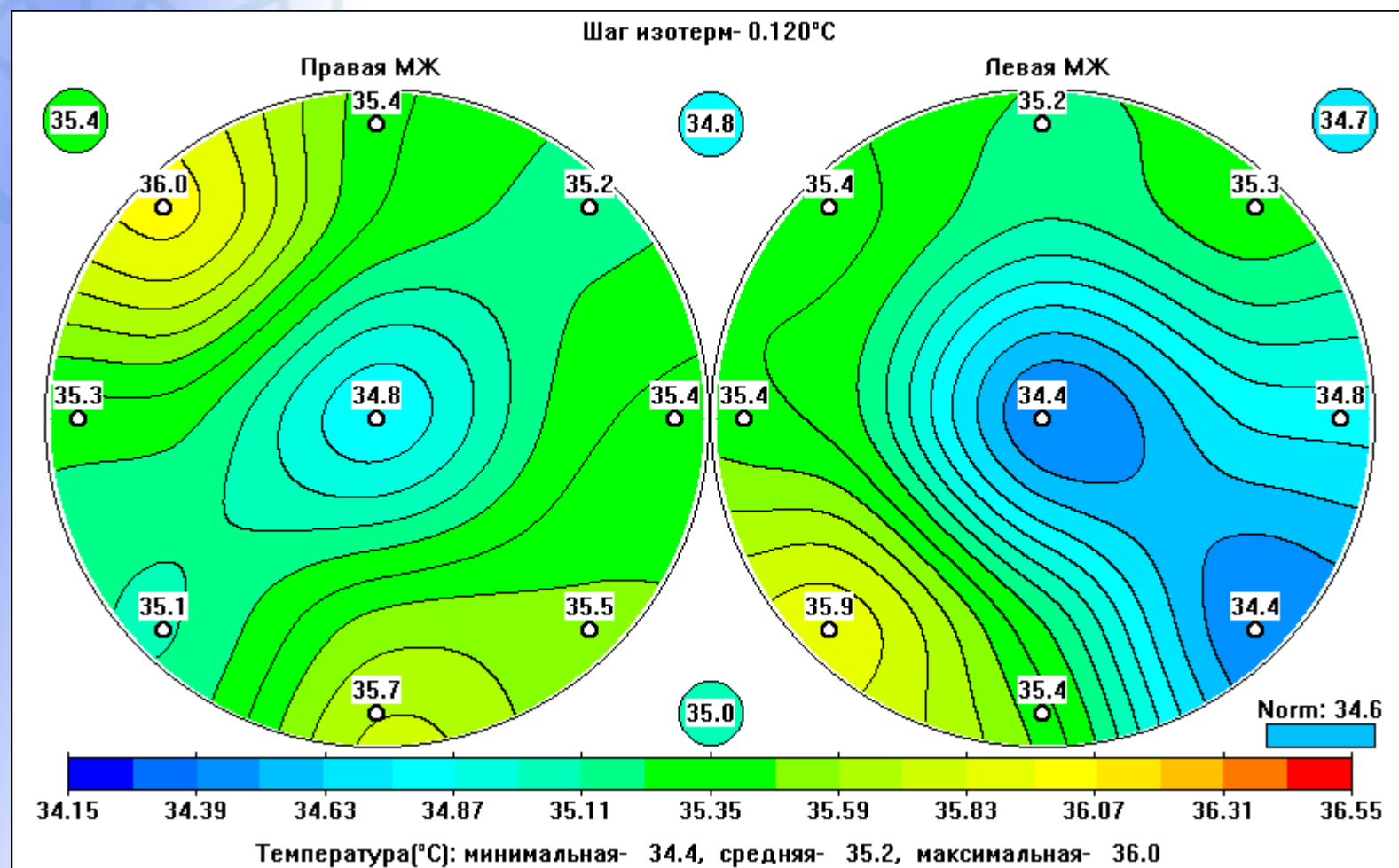


Рак молочной железы

Поле внутренних температур



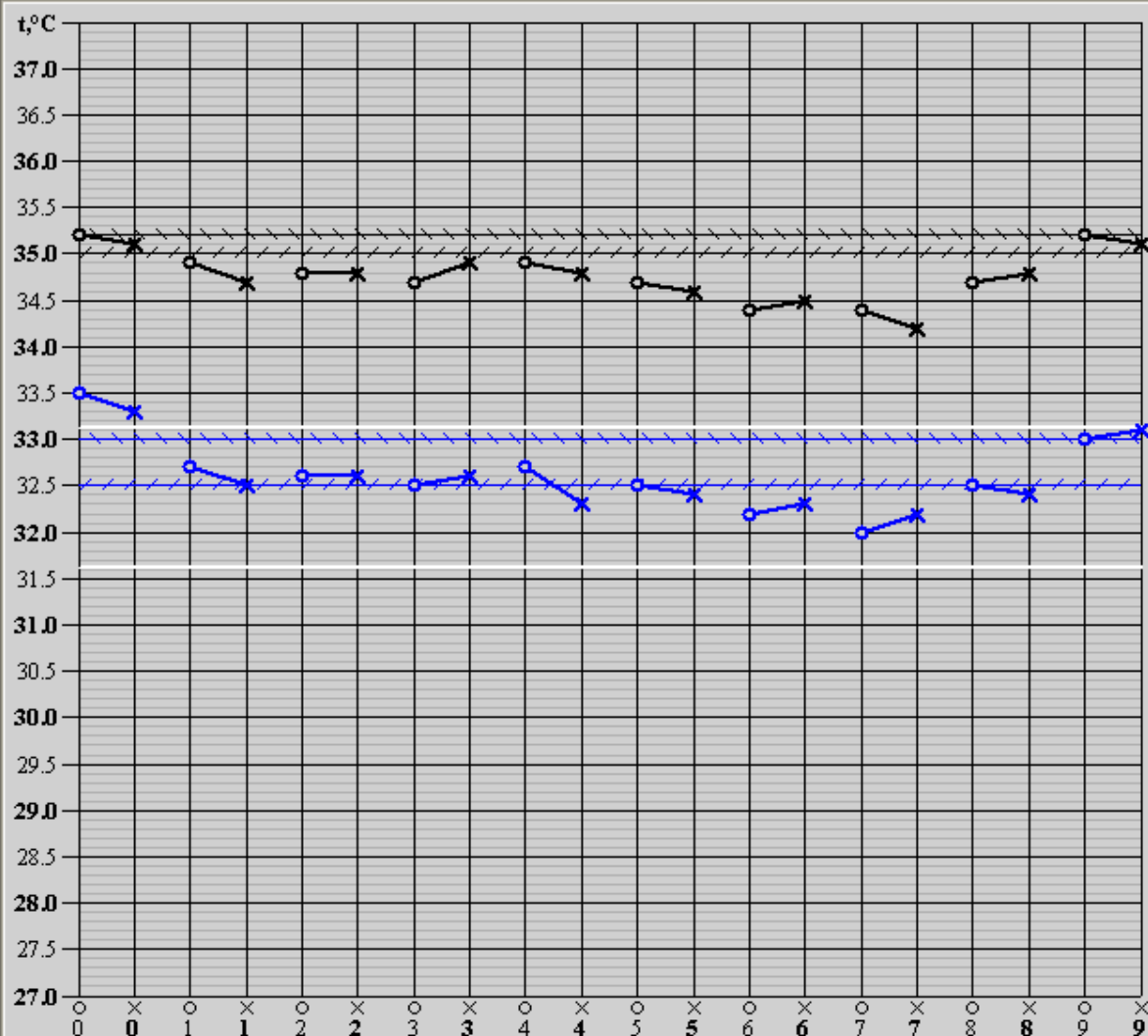
Фиброз левой молочной железы



Совмещенная термограмма

Норма

Термограмма внутренней температуры и температуры кожи: Кондратьева Нина Петровна, 51 (0001AA00434A)



Обозначения

- - правая МЖ
- × - левая МЖ
- - опорная точка T1
- - опорная точка T2
- - серия №1
- - серия №2
- - серия №3
- - внутренняя температура

☒ Показать внутреннюю температуру

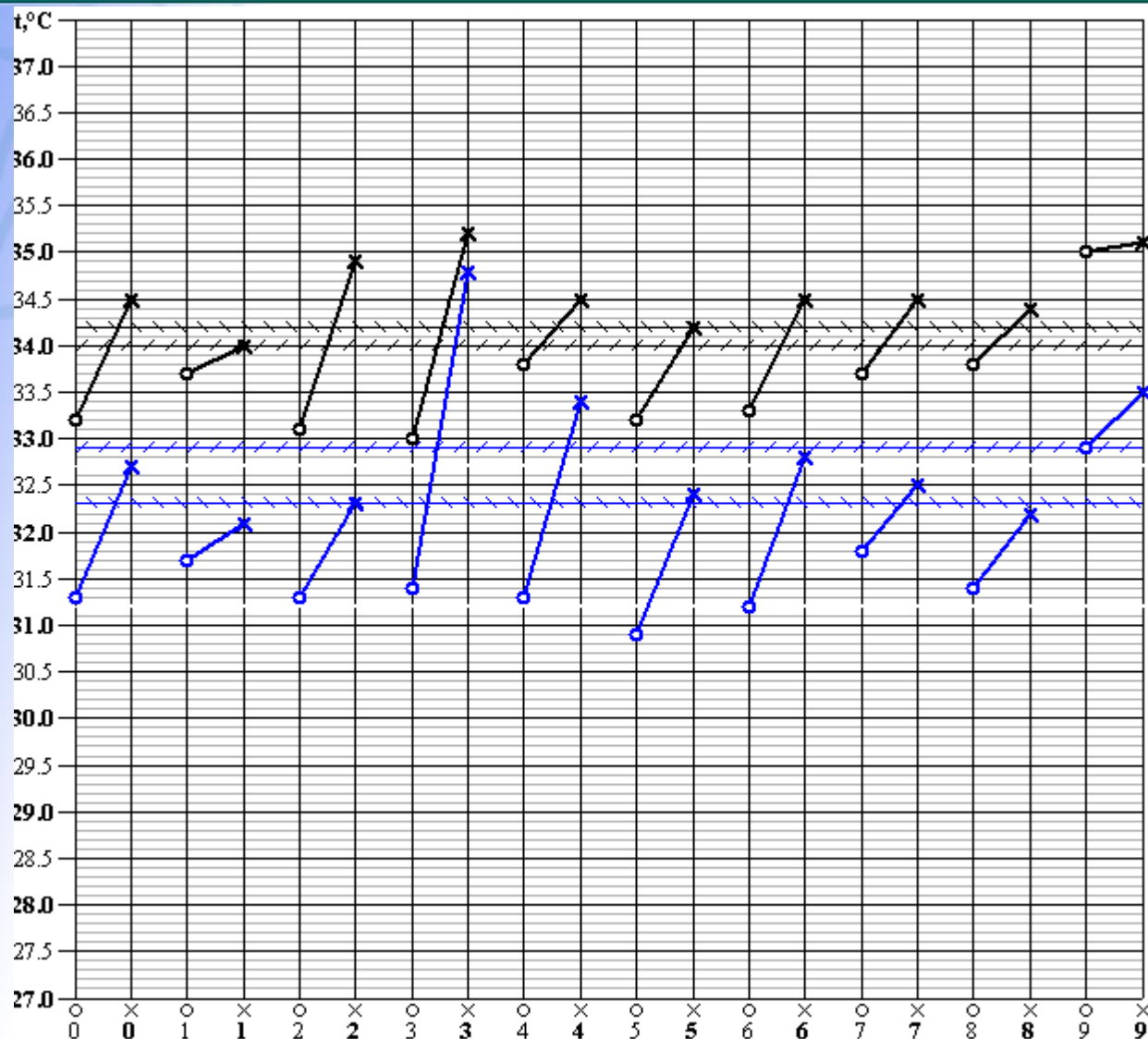
☒ Показать все серии

Печать...

Помощь

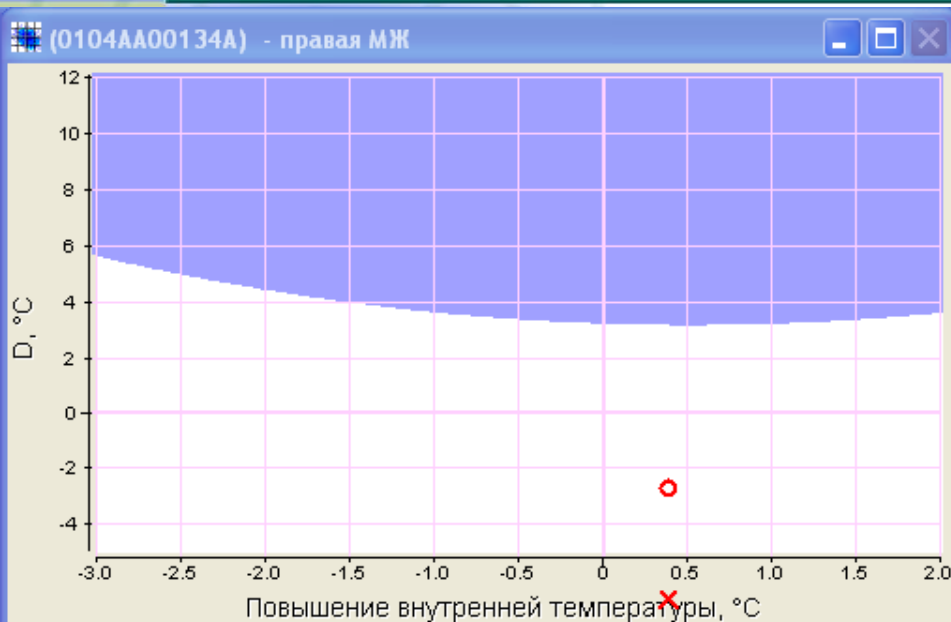
Закреть

Совмещенная термограмма Рак левой молочной железы





Экспертная система



Повышение внутренней температуры: $+0.37^\circ\text{C}$

Повышение температуры кожи: $+0.13^\circ\text{C}$

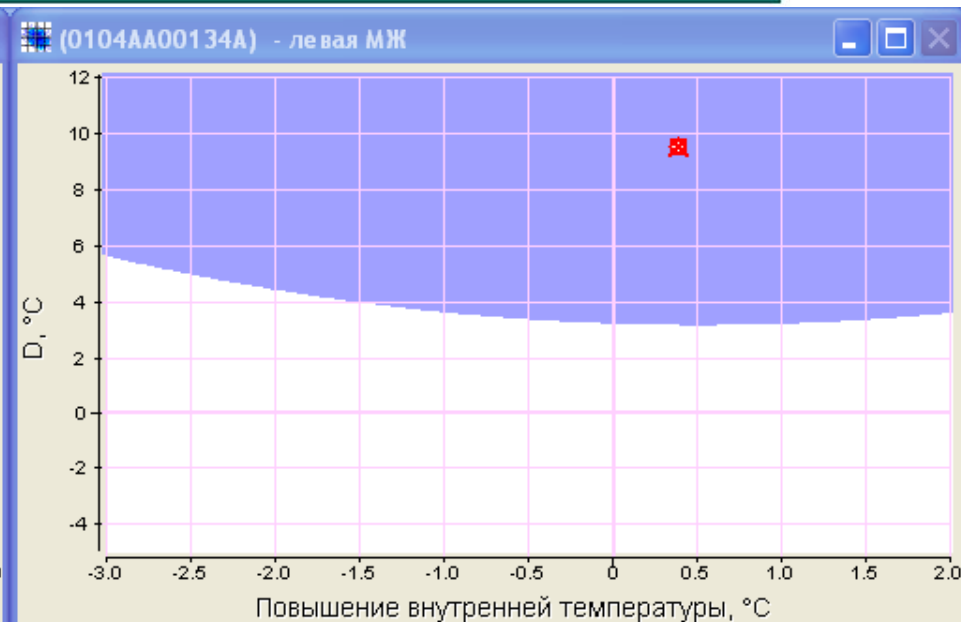
Суммарная термоассиметрия: 0.00°C

Разница средних температур: -2.53°C

Сходимость: $+1.60^\circ\text{C}$ Порог сходимости: 1.5°C

Разброс, $^\circ\text{C}$: 2.44 Порог разброса, $^\circ\text{C}$: 1.1

Уровень тепловой активности: -5.76°C



Повышение внутренней температуры: $+0.37^\circ\text{C}$

Повышение температуры кожи: $+0.13^\circ\text{C}$

Суммарная термоассиметрия: 5.60°C

Разница средних температур: $+2.53^\circ\text{C}$

Сходимость: $+0.40^\circ\text{C}$ Порог сходимости: 1.5°C

Разброс, $^\circ\text{C}$: 3.38 Порог разброса, $^\circ\text{C}$: 1.1

Уровень тепловой активности: $+6.25^\circ\text{C}$

№	Место проведения	Год	Чувствительность, %	Специфичность, %
1	Городская клиническая больница №40, Москва, Россия	1997	94.2	71.4
2	Филиал №1 Маммологического диспансера, Москва, Россия	1998	85.1	76.5
3	РОНЦ, Москва, Россия	1998	89.6	81.8
4	Госпиталь им. Бурденко, Москва, Россия	2001	98	76
5	Филиал №1 Московского Маммологического диспансера, Москва, Россия	2002	95	57
6	Medical College, Arkansas, USA	2003	84	70
7	Центр Рентгенорадиологии	2006	96.6	56.6

Центр рентгенорадиологии

Цели и задачи испытаний

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

Основными задачами клинических испытаний являлись:

- 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.

- Клинический осмотр
- Маммография
- Ультразвуковое обследование
- Цветная доплерография
- Радионуклеидное обследование (Маммостинтиграфия)
- РТМ метод
- Аспирационная биопсия
- Послеоперационная гистологическая верификация

РЭС Используемая аппаратура

- Рентгеновский маммограф «MammoDiagnost UC» (Philips, Нидерланды).
- Ультразвуковой аппарат «Sonoline Elegra» (Siemens, ФРГ) с программным обеспечением для выполнения цветной доплерсонографии и 3D-реконструкции изображения.
- Дигитальная рентгеновская установка "Senovizion" (GE, США)
- Рентгеновский маммографический аппарат MammoDiagnost 3000 со стереотаксической приставкой «Cytoguide» (Philips, Нидерланды).
- Гамма - камера Millenium фирмы GE , США.
- Диагностический комплекс «РТМ-01-РЭС» с высокочастотным датчиком и помехозащищенной антенной (Фирма РЭС, Россия).

	Название группы	количес тво
1	Простая протоковая гиперплазия	23
2	Фиброаденома	11
3	Пролиферация эпителия, атипичные клетки	15
4	Рак молочной железы	30
5	Итого	79

Типы рака молочной железы

Тип рака	количество	%
Неинвазивный рак	6	20
В том числе:		
Протоковый рак in situ	5	17
Дольковый рак in situ	1	3
Инфильтративный протоковый рак	15	50
Инфильтративный дольковый рак	2	7
Другие типы рака	7	23
Итого	30	100

Оценка выраженности тепловых изменений

Степень выраженности тепловых изменений врач оценивал по шести бальной 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 термоассиметрии
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.

Оценка степени злокачественности опухоли

Патоморфологическая оценка злокачественности осуществлялась по следующим критериям:

I Образование тубулярных и протокоподобных 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

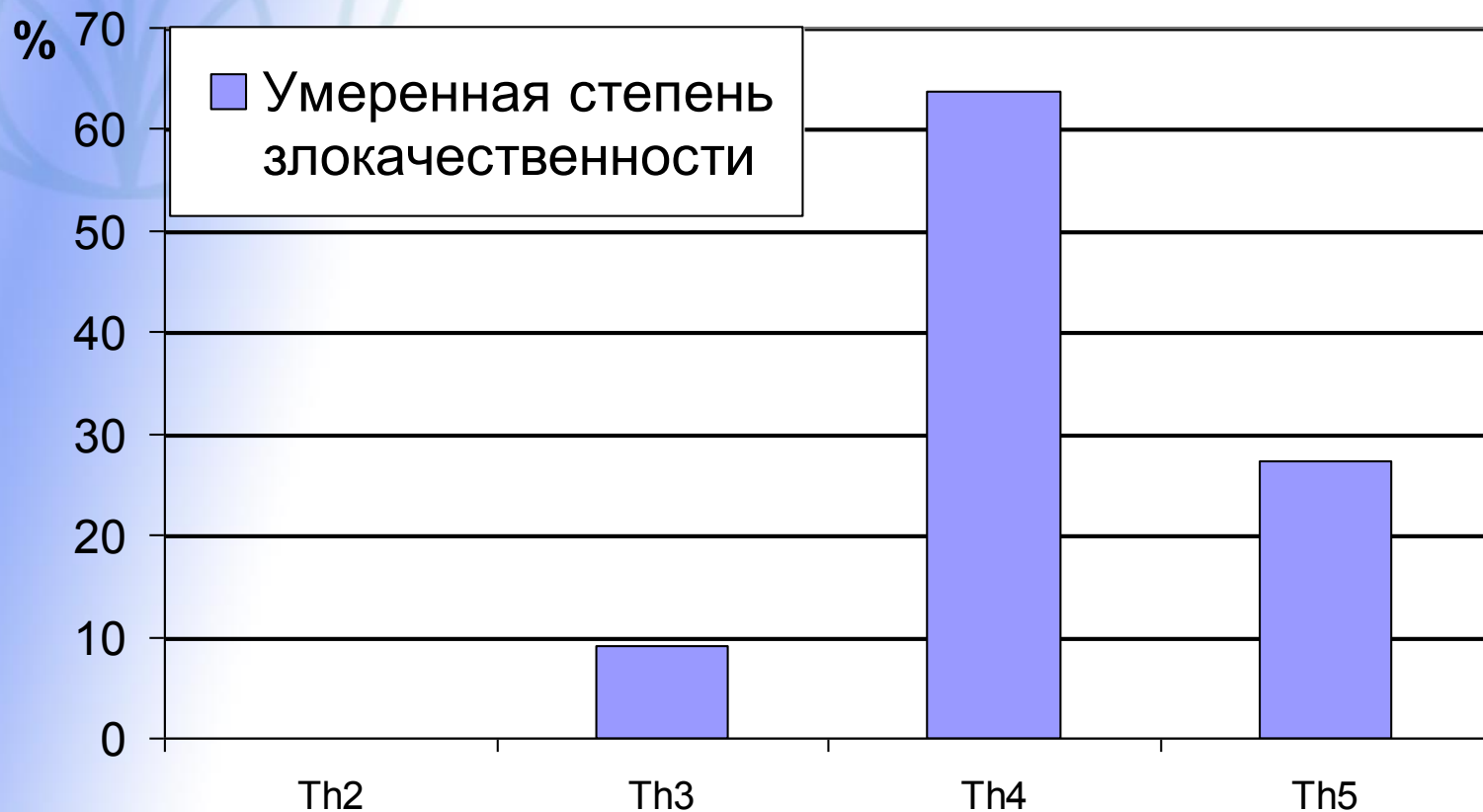
Сумма баллов определяет степень злокачественности:

- I (низкая степень) – 3-5 баллов
- II (умеренная) - 6-7 баллов
- III (высокая) – 8-9 баллов

Выраженность тепловых изменений при высокой степени злокачественности опухоли



Выраженность тепловых изменений при умеренной степени злокачественности опухоли



Выраженность тепловых изменений при низкой степени злокачественности опухоли

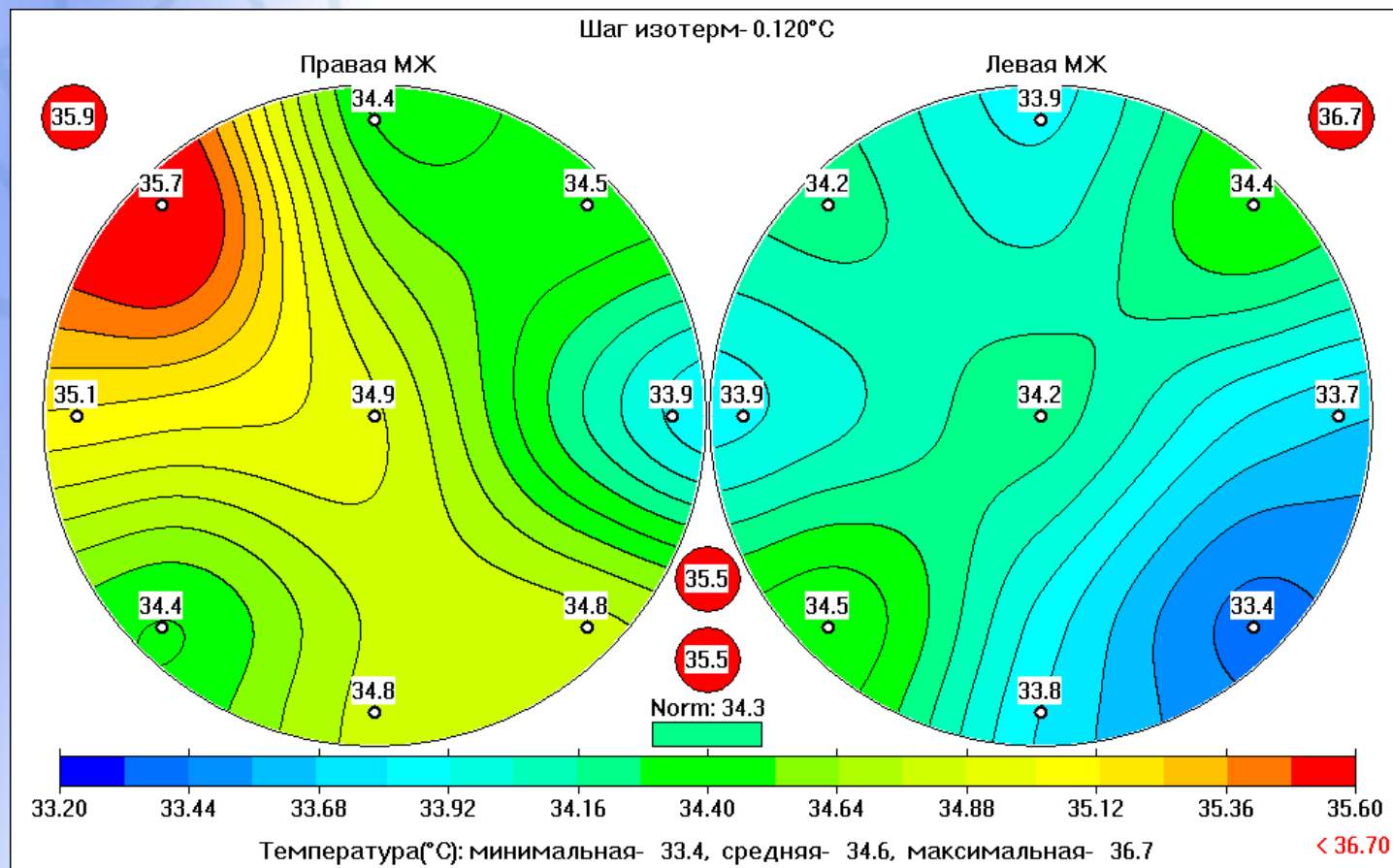


Результаты диагностики пациентов с раком молочной железы

№	Название обследования	Чувствительность %	Процент ложно отрицательных результатов (ЛО) %
1	Клиническое обследование	76.7	23.3
2	УЗИ	76.7	23.3
3	Цветная доплерографи я	80.8	19.2
4	Маммасцинтиг рафия	84.0	16.0

№	Название обследования	Чувствительность %	Процент ложно отрицательных результатов (ЛО) %
1	Клиническое обследование	34	66
2	УЗИ	34	66
3	Цветная доплерография	0	100
4	Маммасцинтиграфия	75	25
5	РТМ заключение	83	17

Поле внутренних температур для неинвазивного рака



**Гистология: Фокусы внутрипротокового рака
без признаков инвазивного роста**

- Микроволновая маммография фиксирует изменения температуры внутри молочной железы и на поверхности кожи.
- У 92% больных раком молочной железы отмечаются существенные тепловые изменения.
- При раке *in situ* у 50% пациентов проявляются сильные тепловые изменения молочных желез (Th5).
- Тепловые изменения при раке молочной железы могут фиксироваться и при отсутствии изменения магистрального кровотока.
- На стадии атипичных изменений и повышенной пролиферации клеток у 80% пациентов проявляются тепловые изменения молочных желез.

- 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
- Микроволновая маммография 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.



Breast Cancer Facts & Figures 2005-2006

- В 2005 году в США было выявлено 211240 случаев рака из них
- 58490 рак in situ.
- В 2005 году 40410 человек умерло от рака молочной железы

Заболеваемость и смертность в США

Table 1. Female Breast Cancer Incidence and Death Rates* by Race and State, 1998-2002

State	White		African American		State	White		African American	
	Incidence†	Mortality‡	Incidence†	Mortality‡		Incidence†	Mortality‡	Incidence†	Mortality‡
Alabama	118.9	24.8	103.0	32.3	Montana	127.9	24.5	§	¶
Alaska	143.0	23.9	143.2	¶	Nebraska	134.6	23.6	108.0	41.3
Arizona	123.4	24.8	89.7	37.0	Nevada	122.6	26.9	100.2	31.3
Arkansas	§	22.7	§	37.4	New Hampshire	§	26.5	§	¶
California	139.1	26.0	117.6	33.3	New Jersey	140.7	29.5	115.2	34.3
Colorado	136.6	23.5	99.6	30.4	New Mexico	122.7	23.6	84.9	42.0
Connecticut	145.5	26.2	116.7	31.5	New York	133.9	28.1	95.3	30.6
Delaware	131.1	26.9	117.9	35.8	North Carolina	§	23.8	§	35.1
Dist. of Columbia	163.9	28.8	124.9	40.2	North Dakota	§	25.9	§	¶
Florida	128.8	23.5	102.4	30.8	Ohio	127.9	27.9	116.8	37.8
Georgia	§	24.1	§	32.0	Oklahoma	134.3	26.2	120.6	39.5
Hawaii	154.2	25.2	85.6	¶	Oregon	145.3	26.1	122.3	25.8
Idaho	131.5	25.3	§	¶	Pennsylvania	131.4	27.3	117.7	38.1
Illinois	134.0	27.2	124.1	39.0	Rhode Island	134.1	26.8	88.2	25.8
Indiana	§	26.3	§	37.3	South Carolina	127.5	24.5	108.2	35.2
Iowa	132.0	25.3	126.9	37.8	South Dakota	§	24.0	§	¶
Kansas	§	24.9	§	38.5	Tennessee	§	25.4	§	34.0
Kentucky	126.0	26.5	130.9	36.8	Texas	§	24.4	§	36.0
Louisiana	124.8	26.4	120.6	38.6	Utah	122.2	23.6	76.6	¶
Maine	132.7	24.6	87.0	¶	Vermont	§	26.3	§	¶
Maryland	§	26.9	§	35.1	Virginia	§	26.0	§	37.4
Massachusetts	144.1	27.4	93.7	25.6	Washington	150.6	24.8	110.1	31.9
Michigan	133.9	25.9	120.6	36.0	West Virginia	118.7	25.9	118.1	38.5
Minnesota	138.7	25.4	107.8	30.0	Wisconsin	135.4	25.7	123.7	32.0
Mississippi	§	24.0	§	36.6	Wyoming	§	23.3	§	¶
Missouri	127.4	26.0	119.2	36.4					

*All rates are per 100,000 and age-adjusted to 2000 US standard population. †Source is SEER and NPCR areas reported by North American Association of Central Cancer Registries (NAACCR) as meeting high-quality standards for 1998-2002. ‡Death data are from CDC's National Vital Statistics System and cover the entire US population (<http://www.cdc.gov/nchs>). §Statistic could not be calculated for one of the following reasons: state did not submit data to NAACCR, failed to meet NAACCR data quality standards, or the state did not have sufficient data to calculate the rate. ¶Data not available.

Изменение заболеваемости раком молочной железы в США

Figure 6. Trends in Female Breast Cancer Incidence Rates* by Race and Ethnicity, US (SEER), 1975-2002



*Rates are age-adjusted to the 2000 US standard population.

†Incidence data does not include cases from Detroit, Hawaii, Alaska Native Registry, and rural Georgia.

Data source: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, 1973-2002, Division of Cancer Control and Population Science, National Cancer Institute, 2005.

American Cancer Society, Surveillance Research, 2005

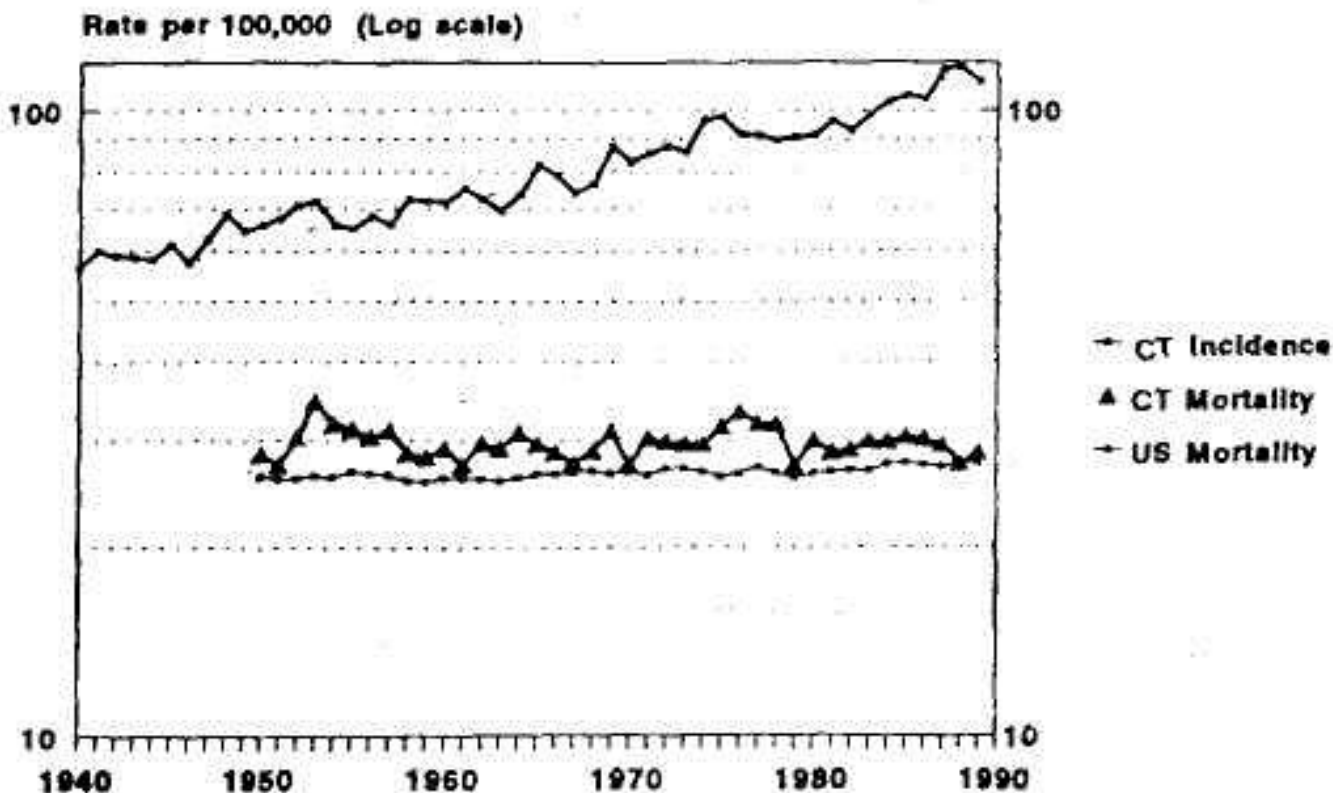


Рисунок 6. Тенденции уровня заболеваемости онкологический реестр штата Коннектикут

	Заболеваемость			Смертность		
Расы	<50	50+	Все возраста	< 50	50+	Все возраста
Белые женщины	32,2	346,2	109,1	5,9	93,9	27,5
Афроамерикан ки	30,9	263,5	87,8	9,2	96,0	30,4
Общая	31,6	333,4	105,5	6,2	93,1	27,5

Риск развития рака молочной железы у белокожих женщин

Возрастная группа	Процентная вероятность развития рака молочной железы в возрастной группе
До 40 лет	0,46 или 1 из 218
40-49	1,62 или 1 из 62
50-59	2,53 или 1 из 40
60-69	3,78 или 1 из 26
70-79	4,31 или 1 из 23
70-смерть	7,34 или 1 из 14
С рождения	13,18 или 1 из 8

Рак молочной железы и атипия среди женщин молодого и среднего возраста

Возраст	Общее Число Женщ ин (n=110)	Кол-во женщин с раком МЖ (n=27)	Кол-во женщин с атипичными изменениями (n=8)
20-29	23	0	1
30-39	36	3 (8%)	2
40-49	33	13 (39%)	4
50-54	18	6 (33%)*	1