

## Анализ современных методов диагностики рака молочной железы

### Аннотация

В статье обсуждается существующая ныне ситуация с методикой и аппаратурой для абсолютно безопасной и массово доступной диагностики рака молочной железы. Оценивается перспектива перехода на тотальное применение методов диагностики, включающих в себя двустороннюю связь пациента с медицинским учреждением (врачом) по мобильной связи, в том числе через Интернет, для полноценной терапии с учетом статуса пациента и уровня квалификации медицинского работника.

### Введение

В проблеме возникновения рака молочных желез (РМЖ) огромную роль играют не только генетическая предрасположенность женщины, но и факторы, связанные с условиями окружающей среды (питание, воздух, вода, а также индивидуальные условия – стрессы, одиночество и пр.). По данным Международного агентства по изучению рака в настоящее время в мире ежегодно заболевает раком более 10 млн. человек, из которых 8 млн. умирает от запущенности злокачественных опухолей. Первое место в этой статистике занимает (РМЖ), который представляет собой патологическую клеточную популяцию, характеризующуюся избыточной пролиферацией клеток, не контролируемой организмом. Патология молочной железы оказывает большую психическую и эмоциональную нагрузку, особенно на женщин молодого и среднего возрастов, и этот фактор действительно предопределяет социальную значимость РМЖ. Для рака характерна местная инвазия в окружающие ткани с последующим распространением по организму в виде метастазов, в то время как доброкачественные опухоли не прорастают в подлежащие ткани и не метастазируют. Отсюда следует настоятельная необходимость выявления РМЖ на ранней стадии, а эта проблема может решаться лишь профилактикой, реализуемой соответствующим скринингом на наиболее ранней стадии.

В России разработана методика выявления РМЖ на доклинической стадии, когда раковая опухоль еще не сформирована, т. е. она еще не обнаруживается конвенциональными методами (УЗИ, рентгенографией, МРТ) [1], [2], в то время как за рубежом ранние стадии РМЖ в виде опухолевых форм диагностируются в 80 % случаев благодаря современному диагностическому оборудованию и наличию скрининговой системы. ВОЗ признано, что заболевание раком является второй по частоте причиной смерти в развитых странах, при этом приводимая статистика утверждает, что примерно у трех из каждых десяти живущих сегодня людей уже имеется или разовьется рак. 40 % больных раком после проведенной терапии имеют шансы на ограниченный жизненный ресурс – порядка пяти лет [3]. По данным специалистов, смертность от РМЖ возросла за последние пять лет с 17 до 20 тыс. пациентов в год [4]. Первый пик заболеваемости приходится на репродуктивный период, в интервале от 30 до 40 лет. Статистика за 2002 год показывает, что число заболевших РМЖ в этом возрастном периоде в России составляет 100...110 женщин на 100 тыс.

Проблема сохранения здоровья как наиболее ценной субстанции отдельного индивидуума и нации в целом является сейчас особенно актуальной из-за натиска стрессов, ухудшающихся качества питания, экологии, а особенно из-за отсутствия, как будет показано ниже, адекватных средств контроля и мониторинга здоровья применительно к большим массам населения.

### Конвенциональные и разрешенные аппаратурные средства диагностики РМЖ

Под конвенциональными аппаратурными средствами диагностики РМЖ мы подразумеваем принятую национальными органами систему здравоохранения, в которой они широко используются как обязательные. В качестве разрешенных средств диагностики этими же органами допускаются и другие аппаратурные средства – как дополнительные, но не обязательные для диагностики РМЖ.

В настоящее время общепринятыми конвенциональными аппаратурными средствами диагностики РМЖ являются рентгеновский маммограф и ультразвуковой сонограф.

В качестве примеров разрешенных средств диагностики РМЖ для замены конвенциональных можно привести аппараты с улучшенными диагностическими параметрами, разработанные либо с использованием других принципов диагностики, либо более безопасные или информативные в рамках данной задачи. Ниже мы приводим краткий обзор новых предлагаемых диагностических средств.

### Конвенциональные аппаратурные средства диагностики РМЖ

#### *Рентгеновский маммограф:*

- не разрешен к применению для беременных и кормящих женщин и не рекомендован при обследовании женщин до 40 лет [5]-[7];
- недостаточно чувствителен к опухолям размером менее 1 см, обнаружение которых является основной задачей раннего скрининга, не выявляет рак Педжета без опухолевого узла в молочной железе, а также пропускает минимальные раки в переходной складке, ретромаммарном пространстве и при молочной железе небольших размеров [7], [8]-[10];
- выявляет при скрининге, как правило, лишь медленно растущие опухоли со временем удвоения более 110 дней, в то время как у 20 % больных опухоль развивается со временем удвоения менее 35 дней, что в данном случае приводит к тому, что за межскрининговый период (менее чем за год) опухоль может вырасти от 1 мм до 5 см с многочисленными метастазами. Особенно эта ситуация опасна для женщин молодого возраста [11], [12];
- аппарат дорогостоящий (порядка 80 тыс. дол. США), что, с одной стороны, создает проблему в его приобретении для небольших клиник, а с другой – приводит к повышению цен на обследование.

#### *Сонограф (УЗИ):*

- по сравнению с рентгеновским маммографом менее опасен индуцированным воздействием;
- используется в качестве вспомогательного, необязательного средства, поскольку интерпретация сонографического изображения субъективна и зависит от опыта и квалифи-

кации врача [8]. Так, по мнению заместителя начальника департамента по лечебно-профилактической работе Томской области О. Кобяковой, «ультразвуковое обследование себя не оправдало, поэтому с этого года для выявления рака молочной железы разрешено пользоваться только маммографами. А у нас их в областном центре всего три» [13];

- дает высокое значение ложноположительных результатов – до 36 %, и в изображении отсутствуют патогномичные симптомы злокачественности и доброкачественности [14];
- непригоден для массового скрининга из-за низкой точности – статистические исследования показали, что метод УЗИ выявляет лишь 58 % опухолей [15].

#### **Разрешенные аппаратные средства диагностики РМЖ**

Как указывалось выше, разрешенные аппаратные средства диагностики РМЖ, созданные в период действия конвенциональных, по каким-либо параметрам или по всем должны превосходить конвенциональные. На основании длительной клинической практики использования конвенциональных средств установлено, что их основным недостатком является лучевое воздействие на пациента. Особенно это касается молочных желез, которые среди прочих органов тела являются повышено чувствительными к проникающим излучениям. Недавними исследованиями показано, например, что при обследовании молодых женщин, у которых не закончилась инволюция тканей, приходится увеличивать разовую дозовую нагрузку и, следовательно, провоцировать РМЖ. На прошедшей в США в 2009 году осенней конференции радиологов сообщалось, что в описываемом режиме исследования частота возникновения провокаций увеличивалась в 2,5 раза [16].

Учитывая значимость проблемы РМЖ, не приходится удивляться множеству предлагаемых вариантов аппаратных решений, прошедших регистрацию в качестве разрешенных в национальном или наднациональном масштабах. Однако мы остановимся на наиболее диагностически эффективных решениях, в которых используется тепловой метод исследования [17], одновременно наиболее безопасный для пациента в силу отсутствия проникающего излучения. Этим критериям соответствуют устройства, в которых применены:

- дистанционный метод – с использованием тепловизора;
- контактные методы: пленки на базе псевдокапсулированных холестерических жидких кристаллов или матриц на их основе; радиотермометрический; на базе использования точечных температурных датчиков – одиночного, в режиме сканирования, или матричных, позволяющих получать одновременно температурную картину исследуемой области;
- смешанные методы, когда температурные датчики располагаются вблизи исследуемой области.

Рассмотрим эти методы ниже.

#### **Дистанционный метод**

Дистанционный метод основан на использовании инфракрасного излучения от пациента в температурное поле, наблюдаемое на мониторе тепловизора, удаленного от пациента [18]. Поскольку тепловизионному методу присуща маскировка наблюдаемого температурного сигнала непостоянной излучательной способностью кожи и ее неконтролируемыми изгибами, результирующая температурная погрешность этого метода составляет порядка 1 °С, что, как будет показано ниже, не обеспечивает наблюдение скрытых в толще тела структур, и погрешность в оценке наблюдаемой с помощью тепловизора температуры  $T_p$  составляет до 2,4 °С [19]. Такая погрешность заведомо делает тепловизионный метод неприменимым для выявления скрытых патологий, поскольку здесь маскируются малые градиенты температуры порядка 0,01...0,0001 °С, необходимые для визуализации малых опухолей, залегающих на значительной глубине в теле пациента [20].

#### **Контактные методы – пленки на базе псевдокапсулированных холестерических жидких кристаллов или матриц на их основе**

Использование пленок на базе псевдокапсулированных холестерических жидких кристаллов или матриц на их основе приводит к исчезновению маскирующих эффектов, присущих дистанционному методу в том случае, когда они наносятся непосредственно на область диагностирования, однако в этом случае локальная температура слоя может отображать не только обусловленный внутренними структурами температурный рельеф, а и рельеф, связанный с режимом охлаждения тела окружающей атмосферой. При этом требование высокой температурной чувствительности приводит к необходимости использовать узкополосные жидкокристаллические смеси, что, в свою очередь, для произвольной температуры границы раздела потребовало бы не только огромного количества требуемых смесей, но и фиксацию пациента при окружающей температуре, поддерживаемой с адекватной точностью, что практически нереально [21].

Однако наклеивание пленок на область диагностирования еще до сих пор используют в некоторых странах (США, Норвегия) для индикации РМЖ в виде мониторов вблизи молочных желез [22]. При этом, естественно, сочетаются недостатки описанного выше дистанционного метода и теряется такое качество, как чувствительность пленок жидких кристаллов.

#### **Радиотермометрический метод**

Радиотермометрический метод основан на использовании излучения в микроволновом диапазоне участка тела (опухоли), имеющего повышенную относительно нормы температуру. Излучение при определенной длине волны проходит сквозь ткани и фиксируется с помощью антенны, располагаемой на коже в зоне проекции исследуемой патологии. Для реализации этой технологии создан аппарат РТМ-01М [23], имеющий то достоинство, что он абсолютно безопасен для пациента. Недостатками его являются то, что:

- он обладает низкой разрешающей способностью: размер обнаруживаемой опухоли не менее 2 см, что обусловлено дифракционным ограничением из-за длины волны, с помощью которой ведется обследование [24];
- наблюдение доклинической стадии РМЖ по температурному параметру при этом невозможно из-за малости опухоли на данной стадии и малой пространственной разрешающей способности прибора (9 точек на железе при размере антенны, прикладываемой к молочной железе, 39 мм);
- обследуются лишь опухоли, температура которых превышает температуру окружающих тканей, поэтому не фиксируются опухоли с пониженной температурой, в том числе раковые [25].

#### **Контактные методы с использованием матриц температурных датчиков, позволяющих получать одновременно температурную картину исследуемой области, а также одиночного температурного датчика в режиме сканирования исследуемой области**

Использование температурных датчиков в виде матричного набора, позволяющего получать одновременно температурную картину исследуемой области, дает, казалось бы, выигрыш во времени проведения диагностики, и поэтому разработки таких устройств в США и аналогичных (ТКЦ) в Украине [26] могло бы решить проблему РМЖ, если бы не потеря необходимого температурного разрешения.

#### **ТКЦ**

В данном случае используется матрица из многих датчиков температуры, размещенных на общем матричном сенсоре, подключенном к компьютеру.

С помощью этого сенсора, располагаемого вблизи молочных желез, получают карту распределения температуры по их поверхности. Эта карта, представленная на рис. 1, реконструирует тепловое изображение молочных желез на экране монитора с помощью компьютерной программы регистрации. При этом датчики подключают к компьютеру через общую трехпроводную шину. Несмотря на миниатюрные размеры интегральных датчиков температуры и возможность размещения в одной микросхеме чувствительного элемента, АЦП и интерфейса последовательной шины, приведенная погрешность остается не лучше 0,25 °С [27].

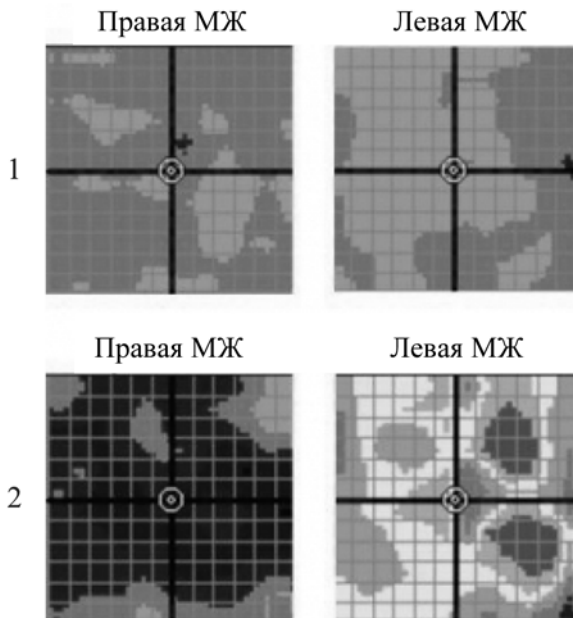


Рис. 1. Изображение на экране монитора двух исследований молочных желез с помощью ТКЦ: 1 – норма; 2 – патология [26]

Однако поскольку существенным препятствием в использовании полупроводниковых чувствительных элементов является высокая чувствительность к помехам по питающему напряжению, зависимость погрешности измерения температуры от уровня и частоты помехи в цепи питания микросхемы ADT7484A приводит к эквивалентной погрешности порядка 2 °С. Из этого следует, что для обеспечения приемлемой точности измерения температуры датчиками, расположенными на значительном расстоянии от источника питания, необходимо дополнительно рядом с каждым интегральным датчиком температуры предусмотреть фильтр и стабилизатор питающего напряжения, а это делает данную конструкцию неэффективной по сравнению с той, где используются терморезистивные датчики.

**Метод сканирования одиночным температурным датчиком по исследуемой области**

Метод сканирования одиночным температурным датчиком по исследуемой области был впервые предложен в России [28], а позже на него был получен патент США [29]. В литературе этот метод обозначен шифром ДОТ (диаграф объемный тепловой).

Принцип действия прибора основан на использовании хорошо известного из термосемиотики принципа соответствия локального изменения температуры скрытой в глубине тела патологической области соответствующему виду нозологии (злокачественная или доброкачественная опухоль, воспаление, гематома или пр.). Скрытая патология деформирует накожное температурное поле, и ее координаты определяются решением так называемой обратной задачи. В результате определяются по заданному и введенному в компьютер алгоритму и

восстанавливаются следующие параметры скрытой в толще тела опухоли:

- ее размер;
- координаты в толще тела;
- ее средняя температура;
- дислокация опухоли в проекции на молочную железу.

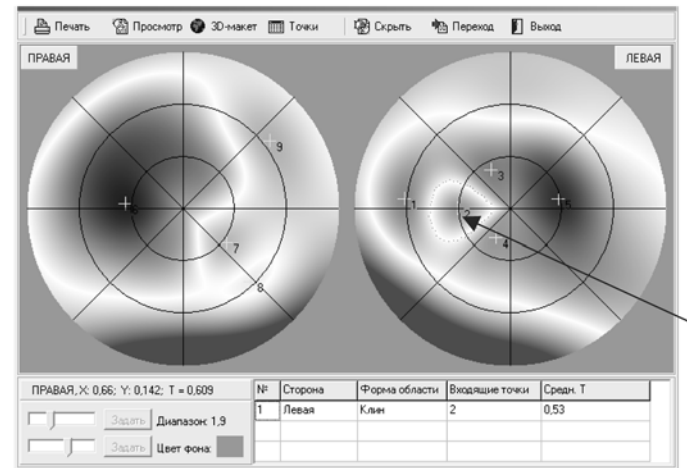


Рис. 2. Отображение типичной формы РМЖ на термограмме (пациентка К. 42 лет)

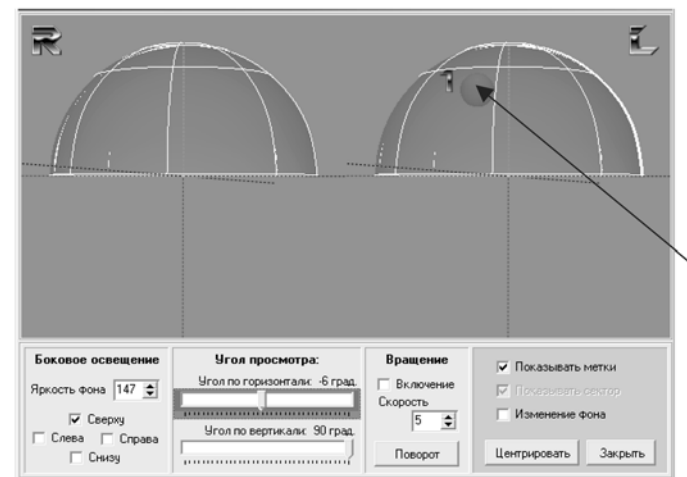


Рис. 3. Объемное изображение опухоли (1) в пространстве молочной железы пациентки с термограммой, представленной на рис. 2

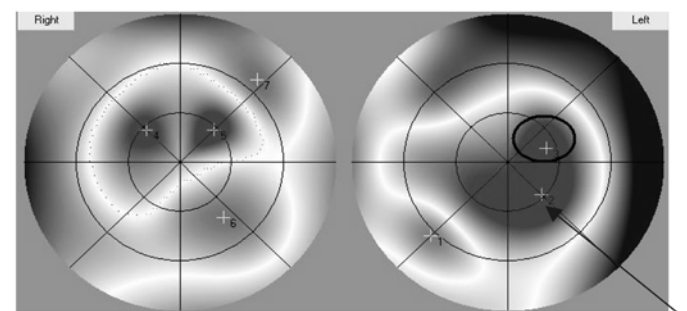


Рис. 4. Дислокация раковой опухоли, автоматически определенная по многофакторному анализу данных термограммы

Компьютерная программа, учитывая специфику раковой патологии, предусматривает три режима отображения опухоли:

- 1) режим отображения характерной формы РМЖ на термограмме (рис. 2);
- 2) режим отображения опухоли в объеме молочной железы при наличии определенного температурного критерия (рис. 3);

3) режим определения дислокации РМЖ на термограмме соответствующей железы – левой или правой (рис. 4).

Малая температурная погрешность при диагностике с помощью ДОТ дает возможность доклинического диагностирования РМЖ [30].

### Заключение

Методика ДОТ по специфичности, точности и чувствительности превосходит существующие методы диагностики РМЖ. Так, статистическая обработка результатов, полученных в результате восьмилетней практики применения ее в клинике, показала, что вышеуказанные параметры соответственно составляют 87,1; 88 и 97,5 %. При этом методика ДОТ не только дает результаты, адекватные результатам применения лучевых методов, но по безопасности использования, возможности мониторинга заболевания с необходимой частотой, отсутствию дискриминации по возрасту пациента, по стоимости аппаратуры и, следовательно, стоимости обследования превосходит их.

Методика обеспечивает видение индивидуальной картины опухолевых новообразований внутри тела пациента по температурному признаку на любой стадии заболевания, в том числе наиболее ранней, а также в доклинической.

### Список литературы:

1. Клюкин Л.М. Новый метод контактного объемного тепловидения в задачах скрининга, ранней диагностики патологических образований в теле человека и их мониторинга // Наука и технология в России. 2005. № 2-3. С. 24-27.
2. Скрининговая экспресс-диагностика и мониторинг опухолевых новообразований в молочных железах безопасным методом контактной термографии / Разрешение на применение новой медицинской технологии. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ. Серия АА № 0000535 ФС № 2010/258 от 01.07.2010 г.
3. Шихман С.М., Цитринбаум Б.И., Клюкин Л.М. и др. Контактная объемная термография молочных желез // Эндоскопическая хирургия. 2007. Т. 13. № 6. С. 39-44.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в России в 1998 году. – М., 1999.
5. О проведении в 2008-2009 годах дополнительной диспансеризации работающих граждан / Приказ Минздравсоцразвития № 80н от 20.02.2008 г.
6. Сдвижков А.М., Евтягин В.В., Борисов В.И. и др. Скрининг рака молочной железы // Вестник Московского онкологического общества. 2006. № 11.
7. Хайленко В.А. Ранняя диагностика рака молочной железы / Доклад на VI ежегодной Российской онкологической конференции. Ноябрь 2002 г. С. 1-5 / file://F:\html\literature\haylenko.htm.
8. Семглазов В.Ф., Крживицкий П.И. Лучевая диагностика минимального рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 1. С. 99-102.
9. Русанов К.В. Трансиллюминация молочной железы: поиски альтернатив рентгеновской маммографии // Медицинская визуализация. 1996. № 4. С. 4-11.
10. Dodd G.D. Radiation detection and diagnosis of breast cancer / Cancer. 1981. Vol. 47. № 7. PP. 1766-1769.
11. Демидов С.М. Оптимизация диагностики, хирургического и консервативного лечения больных с предраковыми заболеваниями молочных желез / Диссертация на соискание степени д. м. н. – Екатеринбург, 2001. 230 с.
12. Семглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Манихас А.Г. и др. Проспективное рандомизированное исследование (Санкт-Петербург/ВОЗ) // Российский онкологический журнал. 2000. № 2. С. 4-9.
13. Кобякова О. // АиФ. № 40 (388). 01.10.
14. Zonderland H.M., Hermans J., Holscher H.C. // Additional value of US mammography and loss // Radiology. 1994. Vol. 4. № 6. PP. 511-516.
15. Alvin J. Diagnostic test in breast cancer // Ann. J. Med. 1985. Vol. 103. № 1. PP. 79-85.
16. Radiation Exposure from Annual Mammography Increases Breast Cancer Risk in Young High-Risk Women / Proceedings of Radiological Society of North America (RSNA) 95th Scientific Assembly and Annual Meeting at Dec. 2, 2009.
17. Cooper T.E. // J. of Heat Transfer. 1973. Vol. 95. P. 96.
18. Зеновка Г.И. Термография в хирургии. – М.: Медицина, 1998. С. 168.
19. Клюкин Л.М. Скрининг и мониторинг опухолевых новообразований с помощью метода диагностической контактной термографии // Медицинская техника. 2010. № 3. С. 7-12.
20. Клюкин Л.М. Новый метод контактного объемного тепловидения в задачах скрининга, ранней диагностики патологических образований в теле человека и их мониторинга // Наука и технология в России. 2005. № 2. С. 24-27.
21. Клюкин Л.М., Намиот В.А. О возможности исследования внутренних структур человеческого тела новым высокочувствительным тепловым методом // Международный медицинский журнал. 2001. № 2. С. 170-173.
22. Winstead E.A. // Norwegian study estimates overdiagnosis of breast cancer from screening. 2012. April 17. Vol. 9. № 8.
23. Бурдина Л.М., Вайсблат А.В., Веснин С.Г. и др. Применение радиотермометрии для диагностики рака молочной железы // Маммология. 1998. № 2. С. 3-12.
24. Вайсблат А.В., Веснин С.Г., Конкин М.А. и др. Использование микроволновой радиометрии в диагностике рака молочной железы / <http://www.resltd.ru/rus/literature/cancer.htm>.
25. Клюкин Л.М., Игумнов В.П. Новый метод тепловой диагностики и мониторинга заболеваний молочных желез // Радиология – практика. 2003. № 3. С. 56-59.
26. Домашева Ю. // <http://health.unian.net/rus/detail/199420>.
27. Digital Temperature Sensor with SST Interface ADT7484A/ADT7486A. Datasheet. Analog Device / <http://www.analog.com>.
28. Клюкин Л.М. Устройство для клинической диагностики биообъекта / Патент РФ 2267982 от 20.01.2006 г. с приоритетом от 15.09.2003 г.
29. Klukin L.M. Method and device for temperature diagnostics of bioobject pathologies / US Pat. US 7,214,194 B2. May 8, 2007 (с приоритетом от 08.01.2002 г.).
30. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Разрешение на применение новой медицинской технологии. ФС № 2010/258 от 01.07.2010 г.

Лемарк Михайлович Клюкин,  
канд. физ.-мат. наук, генеральный директор,  
ООО «Современная компьютерная  
медицинская техника»,  
Сергей Юрьевич Морозов,  
генеральный директор,  
ООО «МонБлан»,  
г. Москва,  
e-mail: klukin32@mail.ru