

На правах рукописи

СИНЕЛЬНИКОВА

Ольга Александровна

**СВЧ-РАДИОТЕРМОМЕТРИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12-онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Российской академии медицинских наук

Директор: академик РАН и РАМН, профессор

М.И. Давыдов

Научные руководители

доктор медицинских наук

Керимов Руслан Абдурахманович

доктор медицинских наук, профессор

Синюкова Галина Тимофеевна

Официальные оппоненты

Воротников Игорь Константинович, доктор медицинских наук, профессор заведующий хирургическим отделением опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН.

Поликарпова Светлана Борисовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: ФГБУ Московский Государственный Медико-Стоматологический Университет им. А.И.Евдокимова Министерства Здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «_17_» октября 2013 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета (Д001.017.01) при ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН (115478, Москва, Каширское шоссе, 23)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного учреждения «Российский онкологический научный центр имени Н.Н.Блохина» Российской академии медицинских наук (115478, Москва, Каширское шоссе, 24)

Автореферат разослан «___» _____ 2013 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета
д.м.н., профессор

Шишкин Юрий Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Заболеваемость и смертность женщин от рака молочной железы (РМЖ) в России, как и в большинстве развитых стран мира, имеет тенденцию к неуклонному росту, занимая с 1985 г. первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Ежегодно в мире выявляется около миллиона новых случаев рака данной локализации. В 2007 г. в России выявлено 485387 новых случаев злокачественных новообразований, из них на долю РМЖ приходилось 51865 (10,7%) (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2010). В 2009 г. от злокачественных новообразований умерло 28 591 человек. Их них – 23 064 от РМЖ. Из причин смерти женского населения России РМЖ стоит на первом месте – 17,3% (Чиссов В.И., Старинский В.В., 2011).

Реальный путь улучшения результатов лечения опухолей молочных желез – ранняя, а в ряде случаев, доклиническая диагностика. Решить эту проблему можно только при условии применения комплексных методов диагностики.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на внедрение новых методов диагностики, данные большинства исследователей свидетельствуют о том, что почти половина (30-50%) больных раком молочной железы впервые обращаются за лечебной помощью с III стадией заболевания ($T_3N_1M_0$, $T_{0-3}N_{2-3}M_0$, $T_4N_{0-3}M_0$), что входит в представление о местнораспространенном РМЖ. План лечебных мероприятий при местнораспространенном РМЖ включает, как правило, три компонента: предоперационный (неoadьювантная лекарственная, лучевая терапия или их комбинация), хирургический и адьювантный. Применение неoadьювантной химиотерапии способствует увеличению общей и безрецидивной выживаемости больных местнораспространенным РМЖ. Клиническая регрессия опухоли, в большинстве случаев, коррелирует со степенью терапевтического патоморфоза в опухолях и является важным прогностическим фактором, отражающим чувствительность опухоли к проводимой терапии.

Ответ опухоли на лечение индивидуален: в некоторых случаях максимальное уменьшение опухоли отмечается после первого курса лечения, в то время как в других случаях требуется до 8 курсов, чтобы достичь подобной эффективности, а около 20% опухолей вообще малочувствительны к цитостатикам. В этой связи представляется очень важным оценить эффективность лечения после каждого курса с целью коррекции дальнейшей терапии.

Известно, что злокачественная опухоль имеет более высокую температуру по сравнению с окружающими тканями. Эти данные были впервые получены французским ученым М.Готерье (M.Gautherie NY, 1982), который, проведя свыше 550 инвазивных измерений, показал, что температура злокачественной опухоли определяется временем ее удвоения. Поэтому,

наиболее опасные, быстрорастущие опухоли имеют очень высокую температуру. Тепловые изменения, как правило, предшествуют структурным изменениям. В частности, тепловые изменения в ткани молочных желез наступают не в тот момент, когда злокачественная опухоль достигает клинически выявляемых размеров, а намного раньше. Уже на этапе, предшествующем злокачественному росту, а именно выраженной пролиферации клеток, сопровождающейся атипичными изменениями, повышается плотность микрокапиллярной сети, и, как следствие, происходит локальное повышение температуры.

В 2003 г. японские ученые показали, что температура в области злокачественной опухоли определяется плотностью микрокапиллярной сети (microvessel density – MVD). Это основной параметр, характеризующий ангиогенез. Плотность микрокапиллярной сети при пролиферации с атипией в несколько раз превышает этот показатель для нормальных тканей и характеризует риск малигнизации. Кроме этого, плотность микрокапиллярной сети характеризует вероятность трансформации неинвазивного рака в инвазивный, вероятность метастазирования и скорость роста опухоли, поэтому внутренняя температура, являясь показателем ангиогенеза, дает важную информацию о развитии опухолевого процесса.

На основе этого эффекта основано применение радиотермометрии – метода диагностики заболеваний, сопровождающихся изменениями внутренней температуры и температуры кожи. Он основан на выявлении температурных аномалий внутренних тканей и кожных покровов и обладает рядом преимуществ по сравнению с общепринятыми методами диагностики. К этим преимуществам относятся:

- неинвазивность метода;
- полное отсутствие ионизирующих и других излучений и, как следствие, полная безвредность метода;
- возможность использования у молодых женщин;
- высокая информативность.

Все вышеизложенное обуславливает актуальность внедрения новых методов диагностики и оценки эффективности лечения рака молочной железы.

Цель исследования – оптимизация ранней диагностики и оценки результатов лечения рака молочной железы с использованием СВЧ-радиотермометрии.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность различных методов диагностики рака молочной железы.
2. Оценить чувствительность, специфичность и точность СВЧ-радиотермометрии в диагностике рака молочной железы.
3. Провести сравнительный анализ эффективности СВЧ-радиотермометрии с традиционными методами диагностики рака молочной железы.
4. Определить роль СВЧ-радиотермометрии в оценке эффективности неоадьювантной терапии рака молочной железы.

Научная новизна

Впервые определено место СВЧ-радиотермометрии (СВЧ-РТМ) в комплексной диагностике рака молочных желез, определена точность, чувствительность и специфичность метода и дана оценка ее эффективности.

Впервые на большом клиническом материале отработана методика проведения радиотермометрии молочных желез, определены значения характеристик температурных аномалий при опухолевых заболеваниях молочной железы.

Впервые выполнен сравнительный анализ результатов СВЧ-радиотермометрии с данными ультразвукового и маммографического исследований в различных возрастных группах в зависимости от морфологического строения узловых новообразований молочных желез.

Впервые установлено, что выраженность температурных аномалий, оцененная с помощью метода СВЧ-РТМ может выступать в качестве прогностического фактора при раке молочных желез, при этом выявлено, что чем менее выражена термоасимметрия, тем благоприятнее прогноз и достоверно выше общая и безрецидивная выживаемость данной категории больных. Показано, что с повышением эффективности предоперационной диагностики новообразований молочных желез увеличивается количество выявляемых «ранних» раков и процент органосохраняющих операций, при этом оцененный эффект неoadьювантной терапии может служить одним из критериев прогноза при местнораспространенном РМЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Описаны характерные признаки рака молочной железы, выявляемые с помощью метода СВЧ-РТМ (величина термоасимметрии между одноименными точками молочных желез, разброс температур между отдельными точками в пораженной молочной железе, дисперсия разности температур между железами). Новый подход к оценке состояния тканей молочной железы позволяет осуществлять неинвазивный динамический контроль в динамике лечения данной патологии.

Установлено, что динамика температурных изменений под влиянием полихимиотерапии больных раком молочной железы, выявленная с помощью СВЧ-РТМ фиксируется раньше, чем динамика структурных изменений, выявляемых при маммографии (ММГ) и ультразвуковом исследовании (УЗИ), что может быть применимо для промежуточной оценки эффекта неoadьювантной терапии с целью её дальнейшей коррекции.

Показано, что преимуществами предлагаемого метода диагностики СВЧ-РТМ являются доступность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность быстрой интерпретации результатов исследования и неинвазивность. Полученные результаты позволяют рекомендовать внедрение в клиническую практику метод радиотермометрии для проведения обследований женщин, не имеющих клинических признаков заболеваний молочных желез. Продемонстрирована необходимость применения метода СВЧ-

радиотермометрии в рамках комплексного обследования наряду с другими современными методами диагностики заболеваний молочных желез.

Внедрение в практику

Новые данные, полученные в результате проведенного исследования, внедрены в лечебно-диагностическую работу маммологического диспансера Москвы, Окружного маммологического отделения Диагностического центра № 5, Маммологического центра Росздрава, Диагностического центра «Клиника женского здоровья», Российского Научного Центра Рентгенорадиологии Росздрава, а также используются в учебном процессе на кафедре радиологии ГОУ ДПО РМАПО при чтении лекций и проведении семинарских занятий.

Апробация работы

Основные результаты исследования доложены на IV Всероссийской научно-практической конференции «Интервенционная радиология, ядерная медицина и новейшие неинвазивные технологии в диагностике и лечении заболеваний молочной железы» (Москва, 2006), на совместной научной конференции хирургического отделения диагностики опухолей, отделения ультразвуковой диагностики, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, хирургического отделения опухолей молочных желез ФГБУ «РОНЦ им Н.Н.Блохина» РАМН, кафедры онкологии РМАПО (Москва, 2012).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования РФ для публикаций основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно разработаны дизайн и программа исследования, диссертант принимал участие в обследовании, лечении и ретроспективном анализе результатов лечения пациенток, включенных в исследование. Автор освоил методики, применяемые для получения и оценки результатов, выполнил статистический анализ и описание результатов основных клинических и инструментальных исследований, сформулировал выводы и основные положения, выносимые на защиту

Методология и методы исследования

Исследование выполнено с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор, рандомизация, формирование групп, статистическая

обработка результатов). Проведен ретроспективный и проспективный анализ результатов диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы с использованием СВЧ-радиотермометрии в сравнении с заключениями УЗИ и ММГ, выполнен ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт больных РМЖ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. СВЧ-радиотермометрия может быть рекомендована в качестве метода для формирования групп риска развития рака молочной железы, а также в качестве дополнительного исследования в комплексной диагностике заболеваний молочной железы. Преимущества использования метода: доступность, неинвазивность, отсутствие лучевой нагрузки, возможность быстрой интерпретации результатов исследования, относительно низкая стоимость исследования.

2. Чувствительность и точность метода СВЧ-РТМ в диагностике узловых образований молочной железы сопоставимы с показателями УЗИ и рентгеномаммографии. Характерными признаками рака молочной железы при СВЧ-РТМ являются: величина термоасимметрии между одноименными точками молочных желез, разброс температур между отдельными точками в пораженной молочной железе, дисперсия разности температур между железами.

3. Температурные изменения в тканях молочной железы при проведении полихимиотерапии больным РМЖ коррелируют со степенью выраженности лечебного патоморфоза, что подтверждает возможность использования показателей СВЧ-РТМ для прогноза выживаемости данной категории пациенток, а также для промежуточной оценки эффекта неoadьювантной терапии с целью её дальнейшей коррекции.

Степень достоверности определяется адекватным количеством обследованных пациенток в выборке исследования, адекватными методами исследования, длительными сроками наблюдения и корректными методами статистической обработки. Сформулированные в диссертации выводы, положения и рекомендации аргументированы и логически вытекают из системного анализа результатов выполненных исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 29 таблицами и 20 рисунками. Указатель использованной литературы содержит 215 библиографических источников, в том числе 161 отечественную и 54 иностранные публикации.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу исследования положены данные комплексного обследования 150 женщин в возрасте от 20 до 79 лет с доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочных желез, находившихся под наблюдением в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» РАМН в 1998-99 гг. и в 2008-2010 гг. В ретроспективный анализ вошли данные 49 пациенток, в проспективный анализ – 101 пациентки.

Всем женщинам старше 35 лет помимо клинических методов исследования молочных желез, были проведены рентгеновская маммография, УЗИ молочных желез и СВЧ-радиотермометрия. Женщинам до 35 лет рентгеновская маммография не выполнялась. Все исследования проводились в период с 6 по 10 день менструального цикла либо в любой день при наступлении устойчивой менопаузы.

По результатам гистологического исследования, рак молочной железы был диагностирован у 73 (73,2%) пациенток, фиброаденома – у 14 (13,9%), внутрипротоковая папиллома – у 6 (5,9%), радиальный рубец – у 4 (3,0%). Почти у половины из всех обследованных женщин – 45 (44,6%) - были выявлены признаки диффузной фиброзно – кистозной мастопатии (ФКМ).

В большинстве случаев рак молочной железы был диагностирован у женщин старше 50 лет, с наибольшей частотой (31,5%) в возрастной группе 61-70 лет. Фиброаденомы молочных желез чаще диагностировались у женщин в возрасте 41-50 лет.

По данным гистологических исследований, в большинстве случаев (53,3%), среди всех злокачественных новообразований был верифицирован инфильтративный протоковый рак.

Методы исследования

Рентгенологическое исследование молочных желез выполнялось на аппарате SIEMENS МАММОМАТ 3000, УЗИ на аппарате Siemens «Antares». СВЧ-радиотермометрия молочных желез проводилась с использованием радиотермометра РТМ-01-РЭС.

При маммографии и УЗИ результаты считались положительными при наличии узлового образования в молочной железе, и отрицательными – при отсутствии очаговых изменений.

Степень выраженности тепловых изменений при проведении СВЧ-РТМ оценивалась по 6-бальной шкале (максимальный показатель Т5, минимальный – Т0). Заключение считалось положительным для РМЖ при уровне тепловой активности не ниже Т3, положительным для доброкачественного узлового образования – при Т1-Т2, и отрицательным – при Т0. Критерием точной диагностики являлись данные гистологического исследования, в тех случаях,

когда гистологическое исследование не проводилось – результаты цитологического исследования.

Метод СВЧ-радиотермометрии

СВЧ-РТМ осуществляли с помощью прибора РТМ-01-РЭС, предназначенного для измерения внутренней (глубинной) температуры тканей по их электромагнитному излучению в диапазоне сверхвысоких частот и измерения температуры кожных покровов по их тепловому излучению в инфракрасном диапазоне.

Измерение излучения в микроволновом диапазоне позволяет неинвазивно выявлять температурные аномалии внутренних тканей.

Основным отличием СВЧ-радиотермометрии от хорошо известной инфракрасной (ИК) термографии состоит в том, что ИК термографы позволяют измерять и визуализировать температуру кожных покровов, а СВЧ – РТМ дает информацию о температуре на глубине нескольких сантиметров.

Основные медико-технические параметры прибора РТМ-01-РЭС представлены в таблице 1.

Таблица 1

Медико-технические параметры прибора РТМ-01-РЭС

Наименование	Величина
Глубина обнаружения температурной аномалии (локального понижения или повышения температуры), см	3-7, в зависимости от влагосодержания тканей
Точность определения глубинной усредненной температуры, °С, в диапазоне температур 32-38 °С	±0,2
Время измерения глубинной температуры в одной точке, с	15
Диаметр антенны – аппликатора, мм	39
Точность измерения температуры кожи, °С	±0,2
Время измерения температуры кожи при перепаде температур 32-38 °С, с	20
Диаметр рабочей части датчика Т кожи, мм	12
Масса основного комплекта, кг	4
Потребление от сети 220В 50 или 60 Гц, Вт	20

Тепловое излучение в виде мощности дециметрового диапазона через контактную антенну – аппликатор, прикладываемую к исследуемому участку, поступает в радиодатчик, где производится усиление сигнала до уровня, обеспечивающего его дальнейшую обработку и перенос спектра сигнала в диапазон низких частот. Низкочастотный сигнал, несущий информацию о температуре внутренних тканей, обрабатывается в блоке БОИ и усредненная температура высвечивается на световом табло блока БОИ в виде трехзначного числа с фиксированной запятой и дискретностью 0,1⁰С. Кроме этого на блок

БОИ поступает информация с датчика температуры кожи, которая обрабатывается аналогичным образом.

Во время РТМ-обследования пациентки находились в положении лежа на спине, руки за головой. Измерения проводили в 9 точках каждой молочной железы, в аксиллярных областях и в двух опорных точках. В качестве рабочих точек на коже молочных желез использовали середины квадрантов, границы между квадрантами, область соска и аксиллярные области, всего 20 точек.

Статистический анализ результатов проводили с помощью стандартного пакета программ «АСТА» и Statistica 7,0 for Windows. Были рассчитаны абсолютные и относительные частоты, коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса. Достоверность выявленных различий оценивали по критерию Стьюдента, при этом различия считали значимыми при уровне вероятности не менее 95% ($p < 0,05$). Выживаемость больных оценивали по состоянию на 15.10.2010 г., для анализа общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования использовали метод Каплана-Майера (1958).

Для характеристики возможностей исследуемого метода была выполнена оценка чувствительности, специфичности и точности СВЧ-термометрии в диагностике патологии молочной железы с расчетом этих показателей по общепринятым формулам.

Результаты исследования

На 1 этапе исследования была выполнена оценка частоты заключений о доброкачественных или злокачественных изменениях в тканях в соответствии с показателями экспертной системы СВЧ-РТМ Th1-Th5. Было установлено, что уровни Th1 и Th2 были присущи только доброкачественным изменениям и отмечены соответственно у 80,0% и 13,3% женщин этой подгруппы, в то время как заключение «злокачественные изменения» ассоциировались только с показателями экспертной системы Th4 и Th5, соответственно у 52,0 и 48,0% женщин (рисунок 1).

Сравнение данных, полученных с помощью СВЧ-РТМ, и возрастных характеристик больных показало, что у пациенток в возрасте до 40 лет показатели экспертной системы в большинстве случаев соответствуют уровню Th1, тогда как для старших возрастных групп характерна была высокая частота заключений экспертной системы СВЧ-РТМ, соответствующая уровням Th4 и Th5. Еще больший сдвиг в сторону уровней Th4-Th5 обнаружен был в группах пациенток в возрасте 51-60 и 61-70 лет; частота таких экспертных заключений системы составила соответственно 83,9 и 92,0%. Аналогичная тенденция отмечена и в возрастной группе женщин старше 70 лет.

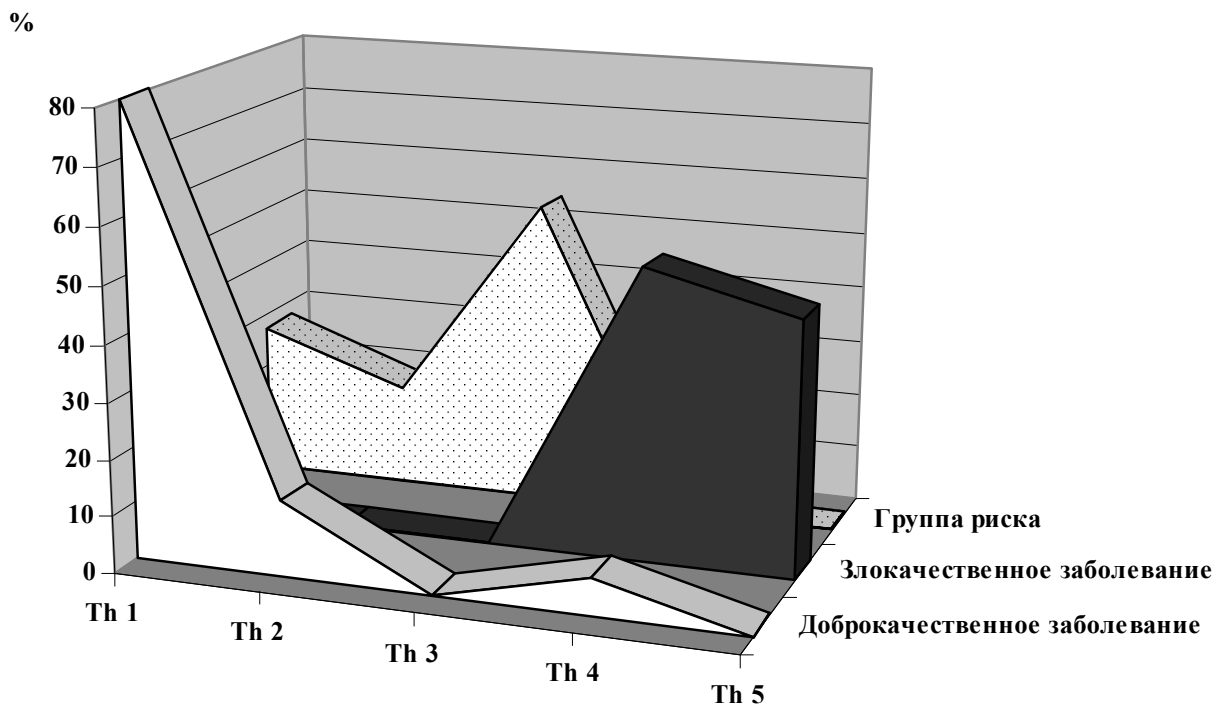


Рисунок 1. Распределение значений показателей радиотермометрии в зависимости от выявленных изменений

Сопоставление показателей СВЧ-РТМ с особенностями репродуктивного статуса пациенток на момент обследования выявило, что у женщин в репродуктивном возрасте (с сохраненным репродуктивным статусом) в абсолютном большинстве случаев (75,0%) наблюдался уровень заключений экспертной системы Th1. Однако у пациенток в перименопаузе распределение заключений экспертной системы СВЧ-РТМ значительно изменилось по сравнению с таковым в группе женщин в репродуктивном возрасте (с сохраненным репродуктивным потенциалом), что проявлялось тем, что у 33,3% пациенток был установлен уровень Th4, еще у одной трети женщин – Th5. У женщин в менопаузе сроком до 5 лет наблюдался выраженный сдвиг в сторону увеличения частоты заключений Th4 и Th5, распределение пациенток с менопаузой длительностью более 5 лет было сходным, но в этой группе более чем у половины (52,8%) женщин было сделано заключение экспертной системы на уровне Th4, частота заключения Th5 была почти в 2 раза ниже – 27,8%.

Оценка распределения заключений о доброкачественном или злокачественном характере процесса в тканях МЖ в сопоставлении с диагнозом при поступлении показала, что в абсолютном большинстве случаев диагноз «рак» сочетался с заключением о злокачественном процессе (79,3%), в 12,6% случаев показатель СВЧ-РТМ соответствовал «группе риска» и у 8,1% женщин было сделано заключение о доброкачественных изменениях. Напротив, у всех женщин с диагнозом при поступлении «фиброаденома» было сделано заключение о доброкачественных изменениях в тканях МЖ. При ФКБ оценки экспертной системы распределились следующим образом – у 60,0% женщин этой группы было сделано заключение о доброкачественных изменениях и у 40,0% – о злокачественном процессе.

У 2 женщин с болезнью Педжета соска было сделано заключение о злокачественном процессе, а при диагнозе поступления «внутрипротоковая карцинома» в 1 случае (33,3%) заключение СВЧ-РТМ свидетельствовало о доброкачественных изменениях и в 2 случаях (66,7%) – о злокачественном процессе.

Оценка распределения диагнозов при поступлении в сопоставлении с заключениями экспертной системы СВЧ-РТМ (Th1-Th5) показала, что диагноз «рак» в абсолютном большинстве случаев сочетался с уровнями Th4 и Th5, соответственно у 46,0 и 35,6% больных в данной группе. Уровень Th1 был отмечен у 9,2% женщин с диагнозом «рак», а уровни Th2 и Th3 у 4,6% пациенток. В то же время при фиброаденоме у всех женщин уровень данного показателя составил Th1. При ФКБ значение показателя Th1 было отмечено только у 2 (40%) пациенток, а у 3 женщин (60,0%) женщин заключение экспертной системы соответствовало Th5. Этот же уровень был выявлен у обеих больных с болезнью Педжета соска.

Исследование кожных симптомов у обследуемых женщин показало, что во всех случаях они сочетались с заключением СВЧ-РТМ о злокачественном процессе. Но и при отсутствии кожных симптомов у большинства женщин (71,4%) было сделано заключение о злокачественном характере процесса.

При наличии кожных симптомов у обследуемых женщин показал, что у большинства женщин этой группы отмечены уровни Th4 и Th5, выявление кожных симптомов ни в одном случае не было ассоциировано с показателями экспертной системы Th1-2-3.

Изучение распределения обследованных женщин по показателям СВЧ-РТМ в зависимости от величины узла (по данным УЗИ) показало, что при отсутствии узла чаще всего наблюдался уровень Th1 – в 54,6% случаях, но у 27,2% женщин этой группы отсутствие узла сочеталось с показателем экспертной системы Th4. В то же время выявление узла опухоли сопровождалось тенденцией повышения частоты заключений СВЧ-РТМ на уровнях Th4-Th5, причем было отмечено, что с возрастанием размеров узла сдвиг в сторону этих уровней показателя радиотермометрии увеличивался.

Оценка данных СВЧ-РТМ в зависимости от стадии опухоли по TNM показала, что практически ни у кого из пациенток с РМЖ не было сделано заключений СВЧ-РТМ о доброкачественных изменениях в тканях молочной железы. У женщин со стадией TNM 0 заключение о злокачественном процессе было сделано в 66,7% случаев, 33,3% пациенток были отнесены к группе риска (таблица 2). При стадии I распределение было следующим – 81,0% – злокачественный процесс и 19,0% – группа риска, аналогичными было распределение при стадии II В. При остальных стадиях опухолевого процесса во всех случаях (100%) было сделано заключение экспертной системы СВЧ-РТМ о злокачественном процессе.

**Оценка опухоли по TNM и заключение РТМ об изменениях
в тканях молочной железы (n=101)**

Стадия TNM	Доброкачественные		Злокачественные		Группа риска	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0 (T _{is} N ₀ M ₀) (n=6)	0	0,0	4	66,7	2	33,3
I (T ₁ N ₀ M ₀) (n=21)	0	0,0	17	81,0	4	19,0
IIA (T ₂ N ₀ M ₀ , T ₁ N ₁ M ₀) (n=28)	1	3,6	24	85,7	3	10,7
IIB (T ₂ N ₁ M ₀ , T ₃ N ₀ M ₀) (n=6)	0	0,0	5	83,3	1	16,7
IIa (T ₁ N ₂ M ₀ , T ₂ N ₂ M ₀ , T ₃) (n=5)	0	0,0	5	100,0	0	0,0
IIb (T ₄ N ₀₋₂ M ₀) (n=2)	0	0,0	2	100,0	0	0,0
III C (T _{люб.} N ₃ M ₀) (n=3)	0	0,0	3	100,0	0	0,0
IV (n=2)	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Доброкачественные изменения (n=28)	20	71,4	0	0	8	28,6

Полученные данные подтвердились и результатами оценки заключений экспертной системы СВЧ-РТМ об уровнях показателя Th – при увеличении стадии, возрастал сдвиг в сторону значений Th4-Th5, например, при стадии IIB только у одной больной (16,7%) показатель экспертной системы был на уровне Th1, у 33,3% и 50,0% показатель СВЧ-РТМ составил, соответственно Th4 и Th5. Необходимо отметить, что уже на уровне 0 (T_{is}N₀M₀) у 2 пациенток (33,3%) уровень показателя РТМ составил Th3, а у остальных женщин заключения экспертной системы соответствовали уровням Th4-Th5.

При всех иных стадиях опухоли по классификации TNM (IIA, IIb, III C, IV) превалировало значение показателя экспертной системы на уровне Th5. Например, уровень Th5 отмечен у 80% пациенток при стадии IIIA и у всех (100%) женщин с опухолью, соответствующей стадиям IIb и IV.

При доброкачественном заболевании заключения экспертной системы СВЧ-РТМ у большинства женщин соответствовали как уровню Th1, так и значениям показателя СВЧ-РТМ Th4 и Th5.

Сравнение результатов исследуемого метода диагностики и гистологических диагнозов показало, что в большинстве случаев у пациенток с различными формами рака было сделано заключение о злокачественном характере процесса (90,9%), значительно реже обследуемые были отнесены к группе риска и только в одном случае (2,3%) при инфильтративном протоковом раке было сделано заключение о доброкачественных изменениях (таблица 3).

При сопоставлении гистологических заключений и результатов оценки наличия термоасимметрии (ТА) обращала на себя высокая частота выявления этого признака при инфильтративном протоковом раке – 51,2%, отсутствие ТА при этом гистологическом заключении отмечено было только в 1 случае (6,3%). ТА выявлялась при всех формах рака: протоковом раке in situ, дольковом, раке Педжета соска, муцинозном, папиллярном, тогда как случаев отсутствия ТА при этих гистологических формах заболевания выявлено не было.

**Гистологический диагноз и заключение РТМ об изменениях
в тканях молочной железы (n=101)**

Диагноз	Добро-качественные		Зло-качественные		Группа риска	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Протоковый рак in situ (n=5)	0	0,0	3	60,0	2	40,0
Инфильтративный протоковый рак (n=44)	1	2,3	40	90,9	3	6,8
Инфильтративный рак с преобладанием внутрипротокового компонента (n=14)	0	0,0	10	71,4	4	28,6
Инфильтративный дольковый (n=5)	0	0,0	5	100,0	0	0,0
Рак Педжета соска (n=2)	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Муцинозный (n=2)	0	0,0	1	50,0	1	50,0
Внутрипротоковая папиллома (n=6)	3	50,0	3	50,0	0	0,0
Внутрикистозный папиллярный (n=2)	0	0,0	2	100,0	0	0,0
Фиброаденома (n=14)	6	42,9	7	50,0	1	7,1
Радиальный рубец (n=3)	2	66,7	1	33,3	0	0,0
Гиперплазия (n=3)	3	100,0	0	0,0	0	0,0
Фиброзно-кистозная болезнь (n=1)	0	0,0	1	100,0	0	0,0

Сравнение распределения показателей экспертной системы СВЧ-РТМ у пациенток с различными гистологическими диагнозами показало, что уровень Th1 чаще всего был выявлен при фиброаденоме (40%) и гиперплазии (20%), относительно редко – при инфильтративном протоковом раке (6,1%) и инфильтративном раке с преобладанием внутрипротокового компонента (13,3%). Было установлено, что Th4 преобладал при диагнозе инфильтративного протокового рака (60%) и значительно реже был отмечен при остальных гистологических диагнозах. Аналогичным было распределение частоты показателя экспертной системы Th5, который чаще всего отмечался при инфильтративном протоковом раке – в 47,2% случаев, 16,6% выявления этого уровня показателя РТМ приходилось на случаи инфильтративного рака с преобладанием внутрипротокового компонента, 11,1% – на инфильтративный дольковый рак, 5,6% – на протоковый рак in situ.

Сопоставление заключений экспертной системы СВЧ-РТМ о характере изменений в молочной железе при наличии метастазов в лимфоузлах показало, что отсутствие метастазов в большинстве случаев (у двух третей пациентов) сочеталось с заключением о злокачественном процессе, только в 19,5% случаях

было сделано заключение о доброкачественных изменениях. Наличие же метастазов в 1-2 лимфоузлах у 90% обследуемых сопровождалось заключением о злокачественном характере изменений, а при поражении 3 и более узлов, у всех обследуемых было сделано заключение о злокачественном характере процесса.

При этом уровень Th1 при отсутствии метастазов был установлен в 18,9% случаев, значительно реже отсутствие метастазов сопровождалось заключением экспертной системы на уровнях Th4 и Th5 соответственно – в 41,9 и 29,7% случаях. Значения этих показателей были значимо выше частоты заключений СВЧ-РТМ, соответствовавших уровням Th1, Th2 и Th3 у женщин с отсутствием метастазов в лимфоузлах. В 90% случаев у больных с 1-2 метастазами и у всех женщин с поражением трех и более лимфатических узлов метастазами заключения экспертной системы РТС были на уровне Th4-Th5.

Сравнительная оценка результатов диагностики патологии молочной железы с помощью разных методов

Установлено, что в целом совпадение результатов СВЧ-РТМ с данными ММГ и УЗИ (с каждым из методов в отдельности и с обоими вместе) отмечалось в 78,2% случаев, однако частота несовпадений была достаточно высокой – 21,8% случаев. Совпадение с диагностическими заключениями обоих методов исследования отмечено только у 65,3% обследуемых, совпадали данные СВЧ-РТМ с показателями ММГ и УЗИ о выявлении злокачественных изменений у 72,0% женщин.

Установлено, что чувствительность метода в отношении выявления узловых образований (88,3%) была несколько ниже соответствующего уровня данного показателя для маммографии (92,1%) и превышала чувствительность УЗИ при обследовании молочных желез – 86,8% (таблица 4). Расчет точности показал соответствующие значения 96,5 и 98,3% для РТМ и ММГ, а для УЗИ – 94,0%. Сравнение показателя специфичности продемонстрировало несколько меньшую специфичность СВЧ-РТМ (94,7%) относительно значений этого параметра для маммографии и УЗИ (100% в обоих случаях).

Сравнение показателя чувствительности СВЧ-радиотермометрии, маммографии и УЗИ в отношении выявления злокачественных новообразований молочной железы показало, что чувствительность СВЧ-радиотермометрии и маммографии при РМЖ составила соответственно 90,1% для РТМ и 90,4% для ММГ, в то время как чувствительность УЗИ была ниже – 85,3%. Сопоставление значений показателя точности использованных методов при диагностике злокачественных новообразований показало, что точность СВЧ-радиотермометрии сопоставима с точностью УЗИ и маммографии, значения показателей составили, соответственно 98,0; 97,7; 97,9%. Анализ специфичности показал, что специфичность РТМ (93,5%) уступает соответствующим уровням показателя для маммографии и ультразвукового исследования, соответственно 98,6 и 98,0%.

Характеристики методов диагностики патологии молочной железы

Методы	Чувствительность, %	Точность, %	Специфичность, %
В диагностике узловых образований молочной железы			
СВЧ-РТМ	88,3	96,5	94,7
ММГ	92,1	98,3	100,0
УЗИ	86,8	94,0	100,0
В диагностике злокачественных новообразований молочной железы			
СВЧ-РТМ	90,1	98,0	93,5
ММГ	90,4	97,7	98,6
УЗИ	85,3	97,9	98,0

Таким образом, оценка совместного применения методов маммографии и РТМ, а также УЗИ и РТМ показала, что причины ложных результатов при этом различны. Маммография и УЗИ визуализируют структурные изменения тканей, при этом эффективность ММГ снижается при расположении опухоли малых размеров на фоне плотных железисто-фиброзных структур, а УЗИ – по мере замещения железистой ткани жировой или соединительной. Очевидно, следует согласиться с мнением авторов, полагающих, что использование СВЧ-радиотермометрии позволяет выявлять тепловые изменения, которые в первую очередь зависят от скорости роста опухоли, в меньшей степени – от ее размеров [Бурдина Л.М. и др., 2004; Wright T., McGechan A., 2003].

Изучение выживаемости больных раком молочной железы, обследовавшихся в ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН в 1998-1999 гг. показало ряд отличий в зависимости от показателей СВЧ-радиотермометрии. Так, среди женщин, у которых были отмечены уровни показателя Th 2 и Th3, уровень 5-летней выживаемости составил 85,7%, значение 10-летней выживаемости также составило 85,7% (таблица 5, рисунок 2). Значимо ($p < 0,05$) ниже был уровень 5- и 10-летней выживаемости женщин с показателем Th4, соответственно 71,4 и 57,1%. В качестве самого неблагоприятного фактора прогноза отдаленной выживаемости женщин с РМЖ следует отметить показатель Th5 экспертной системы СВЧ-РТМ, поскольку их 10-летняя выживаемость была существенно ($p < 0,05$) ниже, чем в подгруппах женщин с другими уровнями Th, составив лишь 25,0%.

Таблица 5

Общая выживаемость больных (n=24) в зависимости от показателей СВЧ-термометрии

Уровни показателей экспертной системы	Общая выживаемость (%)	
	5-летняя	10-летняя
Th 2-3 (n=7)	85,7±7,4	85,7±10,2
Th 4 (n=7)	71,4±3,2	57,1±6,1
Th 5 (n=10)	75,0±4,2	25,0±2,2

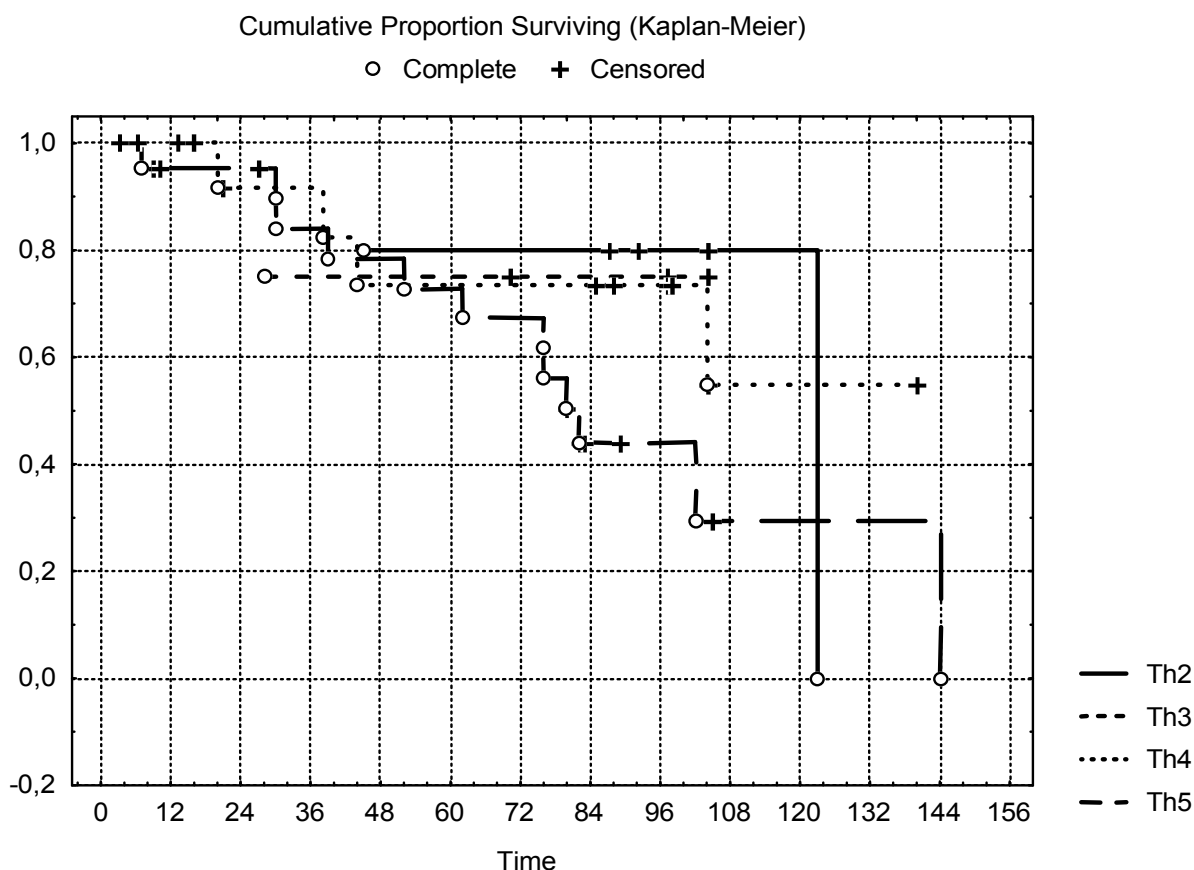


Рисунок 2. Общая выживаемость больных в зависимости от показателей СВЧ-термометрии

Оценка эффективности неадьювантной терапии РМЖ посредством СВЧ-РТМ

На заключительном этапе работы изучали возможности СВЧ-радиотермометрии как метода, позволяющего объективно оценить тепловые изменения, происходящие в опухолевой ткани в процессе лечения. Сложность интерпретации результатов ПХТ и ее эффективности с помощью термограммам и температурных полей – характеристик РТМ – обусловлена в первую очередь отсутствием общепринятых критериев такого рода оценки. Для этой цели были проанализированы характеристики:

1. Внутренняя температура в проекции опухоли
2. Температура кожи в проекции опухоли
3. Средняя внутренняя температура пораженной молочной железы.
4. Средняя температура кожи пораженной молочной железы
5. Средняя температура здоровой молочной железы.
6. Средняя температура кожи здоровой молочной железы.
7. Превышение температуры на проекции опухоли над средней температурой пораженной молочной железы.
8. Превышение температуры кожи на проекции опухоли над средней температурой кожи пораженной молочной железы.
9. Изменение термоасимметрии между одноименными точками молочных желез с учетом локализации опухоли по внутренним температурам.
10. Изменение термоасимметрии между одноименными точками молочных желез с учетом локализации опухоли по кожным температурам.

Для упрощения сравнения результатов эффективности проведенной терапии, полученных при гистологическом исследовании и при РТМ-диагностике, была проведена количественная оценка анализируемых тепловых характеристик. Результаты проведенного анализа позволили нам предложить для количественной оценки эффективности лечения параметр «суммарный градус», полученный в результате суммирования изменений исследуемых параметров. Особенно интересны два исследуемых параметра – внутренняя температура на проекции опухоли и кожная термоасимметрия (разница температур кожи на проекции опухоли и в одноименной точке здоровой молочной железы). При увеличении значений этих параметров у больных отмечалось прогрессирование заболевания. Таким образом, повышение внутренней температуры на проекции опухоли может свидетельствовать об активности опухолевого роста и повышенном метаболизме. Увеличение кожной термоасимметрии может говорить о росте микрокапиллярной сети в области опухолевого образования, об интенсивности неоангиогенеза.

Результаты исследования показали, что чем выше значение суммарного градуса, тем эффективнее лечение. Отрицательные значения характеризуют ухудшение показателей, а именно повышение температуры на проекции опухоли, увеличение термоасимметрии. Поскольку при проведении системного лечения терапия влияет не только на пораженную молочную железу, но и на здоровую, суммарный градус анализировали в двух вариантах: с учетом изменений в здоровой молочной железе, а также без учета изменений в здоровой молочной железе.

На данном этапе работы использовали результаты обследования 24 пациенток с РМЖ в динамике при проведении ПХТ. Если до начала лечения у всех пациенток заключение экспертной системы СВЧ-РТМ соответствовало уровню Th5, то после 4-6 курсов ПХТ, уровень Th4 был определен у 41,7% пациенток, более чем у половины (58,3% женщин) отмечено снижение значений показателей экспертной системы до Th3 (у 33,3% пациенток) и до Th2 – у 25% пациенток.

Было проведено сопоставление изменения показателей СВЧ-РТМ и других характеристик опухоли после ПХТ. Так, сопоставление выраженности кожных симптомов и показателей СВЧ-РТМ показало, что отсутствие кожных симптомов в большинстве случаев сочеталось с уровнями Th2 (55,5%) и Th3 (33,3%), тогда как при наличии кожных симптомов чаще наблюдался уровень показателя Th4. Сравнение заключений рентгеновской маммографии и показателей СВЧ-РТМ показало, что у пациенток с признаками инфильтрации ткани и наличием узлов были установлены уровни Th3 и Th4 (таблица 6). Соответственно у 2 пациенток с инфильтрацией ткани в обоих случаях был отмечен показатель экспертной системы Th4, а при выявлении узла с нечеткими контурами значение показателя экспертной системы составило Th4 у 40% , Th3 – у 60% пациенток.

Отсутствие узла по данным ММГ у абсолютного большинства пациенток сочеталось с уровнем Th2 (75,0%), только в 25,0% случаев отмечен уровень показателя СВЧ-РТМ Th3.

Отсутствию отека также в большинстве случаев (62,5%) соответствовал показатель Th2, у 25,0% женщин отмечено было значение Th3 и только у 12,5% пациенток – Th4.

Таблица 6

Распределение пациенток по заключениям ММГ после лечения и показателям СВЧ-РТМ

Заключение ММГ	Th2 (n=10)		Th3 (n=8)		Th4 (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Инфильтрация ткани (n=2)	–	–	–	–	2	100,0
Узел с нечеткими контурами (n=10)	–	–	6	60,0	4	40,0
Отсутствие узла (n=8)	6	75,0	2	25,0	–	–
Отсутствие отека (n=16)	10	62,5	4	25,0	2	12,5

Примечание: при данном исследовании у одной пациентки на ММГ могло быть оценено несколько признаков

Сравнение показателей СВЧ-РТМ с данными УЗИ продемонстрировало, что у абсолютного большинства пациенток (75%), у которых узел не определялся, заключение экспертной системы соответствовало параметру Th2, в 25,0% случаев уровню Th3. Уменьшение узла в 2 раза по данным УЗИ сочеталось в большинстве случаев (42,8%) с уровнем Th3, у 28,6% пациенток этой группы был отмечен уровень Th2, у такой же доли больных заключение экспертной системы соответствовало уровню Th4. В то же время у обеих больных с незначительным уменьшением узла по данным УЗИ заключение экспертной системы СВЧ-РТМ было на уровне Th4.

Оценка выраженности лечебного патоморфоза после проведенной ПХТ показала, что у пациенток со слабым (2 женщины) и умеренным патоморфозом (2 женщины) значения показателей экспертной системы соответствовали уровням Th4 (2 из 2 пациенток) и Th3 (2 из 2 пациенток) (таблица 7). В то же время у больных с выраженным патоморфозом распределение показателей было следующим – в одной трети случаев (33,3%) установлен уровень Th3, у остальных женщин показатель СВЧ-РТМ составил Th2. У обеих пациенток с резко выраженным патоморфозом также было установлено значений экспертной системы на уровне Th2.

Таблица 7

Распределение пациенток по степени лечебного патоморфоза и показателям СВЧ-РТМ

Степень лечебного патоморфоза	Th2 (n=10)		Th3 (n=8)		Th4 (n=6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Слабый (n=2)	–	–	–	–	2	100,0
Умеренный (n=2)	–	–	2	100,0	–	–
Выраженный (n=12)	8	66,7	4	33,3	–	–
Резко выраженный (n=2)	2	100,0	–	–	–	–
Не оперир. (n=6)	–	–	2	33,3	4	66,7

Сравнение распределения больных РМЖ по рецепторному статусу опухоли в зависимости от параметров СВЧ РМЖ выявило существенные отличия у женщин с положительным и отрицательным статусом по обоим типам рецепторов – к эстрогену и прогестерону. Так, у большинства пациенток со статусом РЭ+РП+ уровень показателя СВЧ-РТМ соответствовал Th2 – в 66,7% случаев, у остальных 33,3% заключения экспертной системы соответствовали значению Th3. При этом у женщин с отрицательным рецепторным статусом (РЭ-РП-) в 50% случаев был установлен уровень показателя Th4, у трети пациенток – Th3. Только у 2 больных с этим статусом (16,7%) значение СВЧ-РТМ соответствовало уровню Th2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что для РМЖ характерны изменения значений показателей РТМ, в частности повышение термоасимметрии, а также уровни Th4 и Th5 заключений экспертной системы СВЧ-термометрии. Полученные нами данные подтверждают, что характерными признаками РМЖ являются изменение значений показателей РТМ - величина термоасимметрии между одноименными точками молочных желез, разброс температур между отдельными точками в пораженной молочной железе, дисперсия разности температур между железами, показатели РТМ Th4 и Th5.

Результаты исследования позволяют заключить, что показатели СВЧ РТМ у больных раком молочной железы коррелируют с выраженностью клинических признаков заболевания и данными диагностики общепринятыми в настоящее время методами.

Выраженность температурных аномалий может служить прогностическим фактором при РМЖ: установлено, что благоприятный прогноз и достоверно более высокая общая выживаемость пациенток наблюдаются преимущественно при термонегативных опухолях. Следовательно, степень выраженности температурных аномалий в молочной железе при раке молочной железы, независимо от стадии заболевания, может служить дополнительным прогностическим фактором: чем менее выражена термоасимметрия, тем благоприятнее прогноз и достоверно выше общая и безрецидивная выживаемость.

Очевидно, что использование метода, основанного на оценке местной гипертермии, может существенно опередить по времени индикацию патологических признаков малигнизации, выявляемых при маммографии и УЗИ.

Динамика параметров радиотермометрии связана со степенью выраженности лечебного патоморфоза опухоли. Полученные данные свидетельствуют о возможности использования параметров предложенного метода исследования в оценке эффективности неoadъювантной терапии, при этом изменения показателей экспертной системы РТМ могут быть использованы в качестве прогностических признаков РМЖ.

ВЫВОДЫ

1. Характеристики метода СВЧ-РТМ в диагностике узловых образований сопоставимы с показателями УЗИ и рентгеномаммографии. Чувствительность СВЧ-радиотермометрии 88,3%, маммографии 92,1% и УЗИ 86,8%. Точность РТМ составляет 96,5% (ММГ – 98,3%, УЗИ – 94,0%), специфичность СВЧ-РТМ – 94,7%, маммографии и УЗИ – 100% в обоих случаях.

Чувствительность СВЧ-радиотермометрии в отношении выявления злокачественных новообразований молочной железы составляет 90,1%, ММГ – 90,4%, УЗИ – 85,3%. Точность СВЧ-РТМ 98,0%, УЗИ 97,7%, ММГ – 97,9%. Специфичность СВЧ-РТМ 93,5%, уступает соответствующим уровням показателя для маммографии и ультразвукового исследования, соответственно 98,6 и 98,0%.

2. Характерными признаками рака молочной железы при СВЧ-РТМ являются: величина термоасимметрии между одноименными точками молочных желез, разброс температур между отдельными точками в пораженной молочной железе, дисперсия разности температур между железами.

3. Выраженность температурных аномалий служит прогностическим фактором при раке молочных желез. Чем менее выражена термоасимметрия, тем благоприятнее прогноз и достоверно выше общая и безрецидивная выживаемость. Общая выживаемость при выраженной термоасимметрии (Th5) составила: 5-летняя – 75%, 10-летняя – 25%. При термоасимметрии Th1-Th3 5-летняя и 10-летняя общая выживаемость составили 85,7%.

4. В процессе неoadьювантной терапии РМЖ у всех пациенток наблюдалась динамика показателей СВЧ-термометрии: до начала лечения у 100% пациенток заключение экспертной системы СВЧ-РТМ соответствовало уровню Th5, после 4-6 курсов ПХТ уровень Th4 был определен у 41,7% пациенток, у 58,3% женщин отмечено снижение показателей экспертной системы до уровней Th3 (у 33,3% пациенток) и Th2 (в 25% случаев).

5. Динамика температурных изменений под влиянием ПХТ, выявленная при СВЧ-РТМ фиксируется раньше, чем динамика структурных изменений, выявляемых при ММГ и УЗИ, и может быть использована для промежуточной оценки эффекта неoadьювантной терапии с целью её дальнейшей коррекции.

6. Температурные изменения, возникающие в молочных железах под воздействием полихимиотерапии, коррелируют со степенью выраженности лечебного патоморфоза. Чем выше суммарный градус, тем выраженнее патоморфоз. Суммарный градус может использоваться для оценки эффективности неoadьювантной терапии.

7. СВЧ-РТМ может быть рекомендована в качестве метода для формирования групп риска РМЖ, а также как дополнительное исследование в дифференциальной диагностике. У женщин молодого возраста предпочтительнее совместное использование СВЧ-РТМ и УЗИ, у женщин старше 40 лет – использование СВЧ-РТМ и маммографии.

8. Преимуществами предлагаемого метода диагностики СВЧ-РТМ является доступность, относительно низкая стоимость исследования, отсутствие лучевой нагрузки, возможность быстрой интерпретации результатов исследования и неинвазивность.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение СВЧ-РТМ представляется целесообразным в качестве дополнительного метода исследования в уточняющей и дифференциальной диагностике патологии молочной железы.

2. СВЧ-РТМ может быть рекомендована в качестве метода для формирования групп риска по раку молочной железы.

3. Совместное использование СВЧ-РТМ и УЗИ предпочтительнее у женщин молодого возраста, совместное использование СВЧ-РТМ и маммографии целесообразно у женщин старше 40 лет.

4. Динамика температурных изменений под влиянием полихимиотерапии может быть использована для промежуточной оценки эффекта неоадьювантной терапии больных раком молочной железы с целью её дальнейшей коррекции. Возможно выполнение оценки состояния тканей молочной железы в динамике, например, после каждого курса ПХТ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Список работ, опубликованных в журналах, рекомендованных ВАК:

1. Синельникова, О.А. СВЧ-радиотермометрия в диагностике и оценке неоадьювантного лечения больных раком молочной железы / О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. - № 3. – С.23-28.

2. Синельникова, О.А. Оценка эффективности неоадьювантной терапии рака молочной железы посредством СВЧ – радиотермометрии / О.А. Синельникова, Р.А.Керимов, Г.Т. Синюкова // Российский онкологический журнал. – 2013. - № 2. – С.37-40.

3. Синельникова, О.А. Метод СВЧ-радиотермометрии в комплексной диагностике рака молочной железы / О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Г.Т. Синюкова // Медицинский совет. – 2013. - № 6. – С.28-31.

Список других работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Синельникова, О.А. Легко ли диагностировать мультицентрическое поражение молочной железы при раке? / О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Т.М. Кочоян, А.И. Беришвили // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием "Профилактика и лечение злокачественных новообразований в современных условиях" под ред. проф. Лазарева А.Ф. Барнаул, 3-4 июля 2007.- С. 221-222.

2. Синельникова, О.А. Прогноз течения и исходов двухстороннего рака молочных желез / О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Т.М. Кочоян, В.А. Хайленко // Материалы 5 съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 14-16 мая 2008. – С.24-25.

3. Синельникова, О.А. Особенности морфологической структуры мультицентрического рака молочной железы / О.А. Синельникова, Р.А. Керимов, Т.М. Кочоян, В.М. Иванов, В.А. Хайленко, Э.Р. Керимов, И.В. Колядина // Материалы 5 съезда онкологов и радиологов СНГ, Ташкент, 14-16 мая 2008. – С.27-28.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГТ	–	гормонотерапия
ИК	–	термография – инфракрасная термография
ММГ	–	маммография
МРТ	–	магнитнорезонансная томография
ПХТ	–	полихимиотерапия
РМЖ	–	рак молочной железы
РТМ	–	радиотермометрия
РФП	–	радиофармпрепарат
СВЧ-РТМ	–	сверхвысокочастотная радиотермометрия
ТА	–	термоассиметрия
УЗИ	–	ультразвуковое исследование
ХТ	–	химиотерапия