

热层析在乳腺疾病诊疗中的临床应用进展

史曼曼, 李娟娟, 孙圣荣

武汉大学人民医院乳甲外科, 湖北 武汉 430060

【摘要】人体内细胞不断的新陈代谢可以产生热辐射,组织的病理改变使局部新陈代谢发生变化,进而导致局部的热辐射发生相应的改变。热层析成像技术通过对人体组织的热分布变化的检测,运用 Pennes 生物传热方程,寻找热辐射与疾病的内在联系,进行医学研究与临床诊断。热层析成像技术在中、西医都有相关临床应用,成为临床工作中的补充影像技术。在乳腺疾病方面,该技术可以进行疾病早期检出并做出初步诊断;另外对于局部晚期乳腺癌新辅助化疗的患者,可以一定程度上监测瘤体对于化疗药物的疗效反应。文章就热层析在乳腺疾病的临床应用现状及进展予以综述。

【关键词】乳腺疾病;热层析;新辅助化疗;综述

【中图分类号】R445.7;R312

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)03-0287-04

Progress on application of thermal tomography in the diagnosis and treatment of breast diseases

SHI Manman, LI Juanjuan, SUN Shengrong

Department of Breast and Thyroid Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Abstract: The continuous metabolism of cells in the human body can produce thermal radiation, and the pathological changes of tissues can cause changes in local metabolism, which leads to the corresponding changes of local thermal radiation. Thermal tomography technology can be used to detect the change of heat distribution in human tissues and then find the internal relationships between heat radiation and disease *via* Pennes bio-heat transfer equation, so as to perform medical research and clinical diagnosis. Thermal tomography has been used in both traditional Chinese medicine and western medicine as a complementary imaging technique in clinic. In the case of breast diseases, thermal tomography can detect the disease at early stage and make a preliminary diagnosis. In addition, thermal tomography can monitor the tumor response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. Herein the application and development of thermal chromatography in breast disease are reviewed.

Keywords: breast disease; thermal tomography; neoadjuvant chemotherapy; review

前言

乳腺疾病是临床工作中的常见病症,其发生与机体内激素水平有一定的相关性,对女性的身心健康造成一定程度的影响。常见的乳腺疾病主要包括乳腺癌、乳腺腺瘤、乳腺腺病、乳腺囊肿、乳腺炎等,针对于不同疾病分类的诊疗建议也大相径庭。1998

年美国癌症中心对乳腺癌病人进行随访,发现0-IV临床分期的乳腺癌病人十年生存期分别为:95%、88%、66%、36%、7%^[1]。尽可能早的检出对延长生存期有重要意义,甚至有临床治愈的可能性。因此,对于乳腺疾病及时、准确的诊断,特别是乳腺癌的早期筛查显得尤为重要^[2]。目前乳腺疾病的常见检出方式有彩色多普勒超声、钼靶、MRI以及近年来走入视野的热层析。本文仅就热层析在乳腺疾病中的应用现状及进展予以综述。

1 热层析研究背景

1.1 热成像的发展史

新陈代谢是生命现象的最基本特征,对于人体来说,每个细胞也在不断新陈代谢产生热辐射。人体的任何组织都有它特定的热辐射特征,局部的细

【收稿日期】2018-11-13

【基金项目】国家自然科学基金(81302314, 81471781);科技部国家重大科学仪器设备开发专项(2012YQ1020304)

【作者简介】史曼曼,硕士,住院医师,研究方向:乳腺癌的个体化治疗, E-mail: 1127703002@qq.com

【通信作者】李娟娟,博士,主治医师,研究方向:乳腺癌的早期诊断与手术治疗, E-mail: snowy1150219@sina.com; 孙圣荣,博士,主任医师,研究方向:乳腺癌的个体化治疗, E-mail: sun137@sina.com

微病变都可以影响新陈代谢导致热辐射特征改变,从而被热成像仪器捕获^[3-5],很多情况都可以引起热成像的改变,例如组织挫伤、烧伤、骨折、肿瘤、细菌感染、血栓等^[6-8]。热成像技术在20世纪70年代左右应用于乳腺疾病的筛查,经过数年的临床应用发现热成像的检出准确率相较于超声、钼靶低,并没有达到预期理想。这可能和当时的红外设备、计算机数据处理系统不足,以及热像图解读医生匮乏等因素直接相关^[9]。伴随着热成像技术在军事领域的应用,其硬件技术得到了改善,于20世纪90年代后期,热成像技术在医学领域迅猛发展。传统的热成像系统仅能分析局部温度变化,但对肿块的大小及深度并不能进行评判,随后在传统热成像的技术基础上,研发了红外热层析成像技术。

1.2 热层析乳腺成像技术的工作原理

通常情况下,包括乳腺在内的机体局部病变首先是出现局部组织的新陈代谢异常,那么局部的热辐射也会出现相应的改变,这种热学变化是早于组织学形态改变的。对于恶性肿瘤或者炎症来说,局部的血流速度和糖代谢相应增高,造成局部相应的血管生成或改变^[10-11]。热层析成像技术以热辐射(新陈代谢的产物)为研究对象,通过仪器的红外探测器接收到乳腺表面的热辐射,应用黑体辐射理论得到乳腺体表的温度分布曲线;再以 Pennes 生物传热理论为基本原理,通过乳腺体表热辐射分布得到乳腺组织的热辐射分布信息;从而获取病变组织局部的热源深度、分布、热辐射值等信息,进行数据分析,判断病灶的性质、部位等,为临床工作提供依据。热层析成像系统不仅可以定性分析人体局部组织的温度异常,还可以通过三维重建、逐层扫描获取热源强度与深度的关系^[12-14]。Shi等^[12]根据34 977例病人的Q-r曲线,大致归纳总结出良恶性疾病的诊断标准,曲线15°~30°认为良性肿块可能性大,30°~45°认为恶性状况可能性大,小于15°认为正常腺体可能性大,大于45°认为乳腺炎症可能性大。

2 热层析在乳腺疾病中的临床应用现状

2.1 热层析在乳腺疾病检出中的应用

目前临床上常用的乳腺疾病检出方式包括乳腺彩色多普勒超声、钼靶、MRI以及热层析。乳腺多普勒超声在临床工作中扮演重要角色,对软组织有较强的组织分辨能力,可以较准确检出肿块,根据肿块形态、大小、方位(纵横比)、内部回声模式、肿块后方回声特点、边界清晰度、钙化情况等作出肿块性质的初步诊断;对于怀疑恶性肿瘤的患者还可以看局部

血供情况,提供鉴别或诊断依据。欧美对于乳腺癌筛查最重要的方式是钼靶,钼靶对于较大乳房、脂肪型乳腺具有其独特优势,特别是对于局部微小钙化为唯一表现的T₀期病人,也可以早期发现。MRI价格昂贵并不作为首选手段,多用于隐匿性乳腺癌的排查方式。

乳腺良性、恶性肿瘤的根本差别在于局部病变组织的病理分型。乳腺良性病变是由成熟细胞组成或乳腺腺体的分泌或增生引起,生长较缓慢,相对来说局部组织代谢相较周围组织稍高^[3,15]。恶性肿瘤由未成熟细胞组成,细胞代谢活跃、生长迅速,为满足恶性细胞的生长需求,局部血流速度增快,该生理、病理现象作为热层析诊断乳腺疾病的依据。Yao等^[16]对2 036名病人进行超声、钼靶、热层析检查,对比检出效果,准确度分别为90.70%、93.56%、91.70%,敏感度分别为83.1%、78.3%、84.4%,特异度分别为93.1%、98.0%、94.0%,认为钼靶对于乳腺肿块检出的准确度上高于彩超和热层析($\chi^2=11.41$, $P=0.001$; $\chi^2=4.94$, $P=0.026$),但后两者间无统计学差异($P=0.245$);该研究中对于肿块直径小于2 cm的853例病人的乳腺肿块检出效果也进行比较,对比超声、钼靶、热层析检查,准确度分别为95.8%、96.1%、97.1%,敏感度分别为86.3%、80.8%、90.4%,特异度分别为96.6%、97.6%、97.8%,热层析的准确度明显高于超声及钼靶($\chi^2=7.664$, $P=0.022$),认为热层析对于乳腺肿块检出效果不劣于超声,对于肿块直径小于2 cm的早期癌症病人,热层析显示了其独特的检出优势。Rassiwala等^[17]对1 008例病人进行热层析检查,其敏感度为97.6%、特异度为99.17%、阳性检出率为83.67%、阴性检出率为99.89%。何玉霜等^[18-19]关于彩超与热层析的非劣效性研究中,认为热层析对于乳腺癌的诊断不劣于超声检查($P<0.001$)。另外,李俊来等^[20]对热层析温度分布进行研究,图像显示恶性、良性病灶与对侧乳腺区域平均温差分别为(1.9±0.3)℃、(0.7±0.2)℃,局部代谢导致的温度改变差异明显($P<0.01$)。

大量研究表明^[16-22],热层析对于乳腺检出效能至少不劣于超声、钼靶。热层析还具有无接触、无辐射、操作时间短等优势,另外热层析相对学习曲线要求较低,可以作为乳腺肿块体检的有效辅助检查手段。

2.2 热层析在新辅助化疗(NAC)乳腺癌病人中的应用

对于局部晚期或有保乳需求的乳腺癌病人需要NAC进行肿块减期,根据穿刺组织的病理分型选择化疗方案,但不同的化疗方案对不同的瘤体效果不一^[23-24]。病理活检、CT、MRI、PET、超声造影等评价

效果相对可靠,但是受辐射、创伤性、经费问题并不适合每周期NAC后的疗效评估。目前临床上多用外科触诊、超声,临床触诊存在较大的主观因素及测量误差,超声仅限于二维水平,同时对乳腺恶性肿瘤的肿块代谢情况是否改变无法评估。另外NAC部分治疗周期后可能出现的肿块纤维化、肿块内部组织坏死,彩超、MRI等影像学手段以及外科触诊都无法进行肿块退缩模式的精准评估,而热层析可以反应肿瘤的代谢状况,评估肿块对化疗的反应效果以及化疗期间肿块功能及形态学的变化。

我科尝试将热层析运用于乳腺癌病人NAC后疗效评估,对进行4周期以上的44例病人进行研究,通过热成像图、肿块处血管分布、Q-R曲线、双侧对称区域温差等特征进行评估,直观地将瘤体的变化予以呈现^[25]。如图1所示,48岁的乳腺浸润性导管癌病人,评估后行NAC,图1a、图1b所示为化疗前的热层析评估,图1c、图1d所示为第4周期化疗结束后的热层析评估,可见4周期化疗结束后无论是左乳外侧病变局部代谢还是局部血管都较之前明显好转。但是研究数目较少、肿瘤本身的异质性等都可能使实验结果存在偏倚,但仍为乳腺癌NAC后化疗疗效评估提供了思路,对于化疗无效病人早期更换化疗方案给予提示。

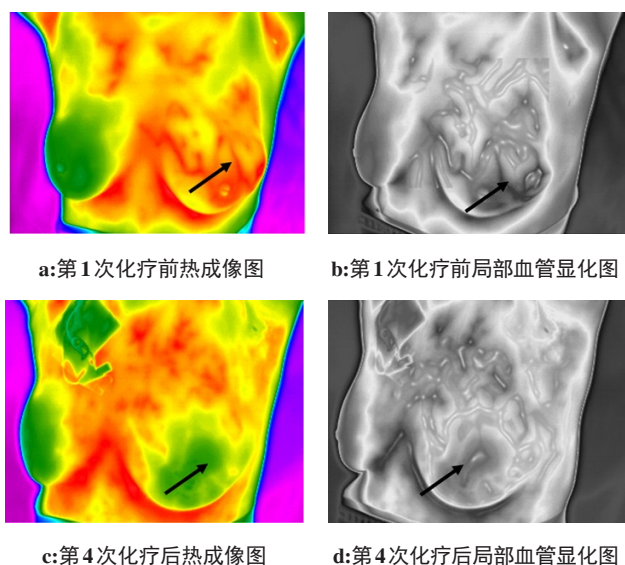


图1 乳腺癌病人新辅助化疗疗效

Fig.1 Efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer

3 讨论与结语

随着乳腺疾病发病率的增加以及治疗技术的进步,对于乳腺疾病的检出方式有了更高的要求。临床上较常用的超声,对于乳腺肿块检出效果好、准确

率较高,且无辐射、操作较简单,但是有较高的主观性判断,对于超声科医生的经验要求高。对于40岁以上的女性建议行钼靶检查,钼靶对于乳腺肿块的钙化有极高的识别度,特别是对于局部微小钙化为唯一改变的T₀期病人,另外操作简单、检出效果较好,但其为辐射性操作、病人偶感不适、有年龄建议,不适用于所有病人,另外对于致密型腺体病人,存在较高的假阴性率^[26]。由于MRI操作较复杂、价格较高,不能作为乳腺常规检查方式。

针对上述临床常用的检查方式来说,他们的共同点都是局限于乳腺肿块形态学的改变,而热层析是通过检测热辐射体现了乳腺肿块功能学的改变,通过获取热量改变得出结论,不但对于乳腺肿块检出的准确度与特异度不劣于超声和钼靶,还可以监测NAC病人化疗疗效,早期发现化疗效果不佳的病人从而更换治疗方案。另外相关动物实验也为热层析对于乳腺癌的早期筛查提供了数据支持,试验进行三阴性裸鼠乳腺癌造模,超声和热层析同时对裸鼠监测,判断成瘤情况,热层析在第5天的时候观察到不同于周围组织的代谢变化,超声在第9天检测到病变^[27]。

热层析在临床工作中的应用取得突破性进展,但仍有一些问题需要解决。热层析对于乳腺肿块检出没有临床规范与指南,仍处于大数据摸索中;其次热层析相对于传统热成像加入了深度与热强度的关系,但在乳腺定位及乳腺肿块大小测量方面仍需改进;由于热层析与温度、局部血供密切相关,那么对于腋窝淋巴结肿大的患者,受腋窝局部动静脉等血管密集的影响,对腋窝肿大淋巴结性质的评估影响较大,特别是腋窝肿大淋巴结为唯一表现的隐匿性乳癌;乳腺癌病人肿块较大时,肿块内部可能有组织坏死,造成导致局部温度相对较低,怎样评估乳腺肿块内部坏死情况也是需要解决的问题。

综上所述,热层析虽有部分问题需要改进,但仍为乳腺疾病的临床诊疗提供了个体化依据,为乳腺癌早期筛查提供新的辅助选择。

【参考文献】

- [1] BLAND K I, MENCK H R, SCOTT-CONNER C E, et al. The national cancer data base 10-year survey of breast carcinoma treatment at hospitals in the United States[J]. Cancer, 1998, 83(6): 1262-1273.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] DAS K, SINGH R, MISHRA S C. Numerical analysis for determination of the presence of a tumor and estimation of its size and location in a tissue[J]. J Therm Biol, 2013, 38(1): 32-40.

- [4] ZHOU J H, ZHANG Y W, CHEN J K. Non-fourier heat conduction effect on laser-induced thermal damage in biological tissues [J]. Numer Heat Tr A-Appl, 2008, 54(1): 1-19.
- [5] DAS K, MISHRA S C. Estimation of tumor characteristics in a breast tissue with known skin surface temperature[J]. J Therm Biol, 2013, 38(1): 311-317.
- [6] BLOOMQUIST A K, YAFFE M J, PISANO E D, et al. Quality control for digital mammography in the ACRIN DMIST trial: part I[J]. Med Phys, 2006, 33(3): 719-736.
- [7] YAFFE M J, BLOOMQUIST A K, MAWDSLEY G E, et al. Quality control for digital mammography: part II recommendations from the ACRIN DMIST trial[J]. Med Phys, 2006, 33(3): 737-752.
- [8] KOSUS N, KOSUS A, DURAN M, et al. Comparison of standard mammography with digital mammography and digital infrared thermal imaging for breast cancer screening[J]. J Turk Ger Gynecol Assoc, 2010, 11(3): 152-157.
- [9] LAPAYOWKER M S, REVESZ G. Thermography and ultrasound in detection and diagnosis of breast cancer[J]. Cancer, 1980, 46(1): 933-938.
- [10] 李昶田, 李俊来, 贾红超, 等. 声联合热层析成像诊断乳腺癌的价值[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(8): 1525-1528.
- LI C T, LI J L, JIA H C, et al. Value of ultrasound combined with thermal texture maps in diagnosis of breast cancer[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2012, 28(8): 1525-1528.
- [11] MILOSEVIC M, JANKOVIC D, PEULIC A. Thermography based breast cancer detection using texture features and minimum variance quantization[J]. EXCLI J, 2014, 13(3): 1204-1215.
- [12] SHI G L, HAN F, WANG L, et al. Q-r curve of thermal tomography and its clinical application on breast tumor diagnosis[J]. Biomed Opt Express, 2015, 6(4): 1109.
- [13] WAN X, WANG P, ZHANG H. Thermal computed tomography for biological tissue reconstruction based on radiation balance[J]. Biomed Mater Eng, 2014, 24(1): 1157-1165.
- [14] FIBICH G, HAMMER A, GANNOT G, et al. Modeling and simulations of the pharmacokinetics of fluorophore conjugated antibodies in tumor vicinity for the optimization of fluorescence-based optical imaging[J]. Lasers Surg Med, 2005, 37(2): 155-160.
- [15] ACHARYA U R, NG E Y, TAN J H, et al. Thermography based breast cancer detection using texture features and support vector machine[J]. J Med Syst, 2012, 36(3): 1503-1510.
- [16] YAO X L, WEI W, LI J J. A comparison of mammography, ultrasonography, and far-infrared thermography with pathological results in screening and early diagnosis of breast cancer[J]. Asian Biomed, 2014, 1(8): 11-19.
- [17] RASSIWALA M, MATHUR P, MATHUR R, et al. Evaluation of digital infra-red thermal imaging as an adjunctive screening method for breast carcinoma: a pilot study[J]. Int J Surg, 2014, 12(12): 1439-1443.
- [18] 何玉霜, 彭玉兰, 金亚, 等. 热层析成像联合超声检查对乳腺癌功能形态学的初步研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2016, 47(1): 93-96.
- HE Y S, PENG Y L, JIN Y, et al. Breast thermal tomography and high frequency ultrasound imaging in predicting breast cancer: a preliminary study[J]. Journal of Sichuan University (Medical Science Edition), 2016, 47(1): 93-96.
- [19] 何玉霜, 彭玉兰, 金亚, 等. 热层析成像联合高频超声对T₁期乳腺癌的诊断价值[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(1): 17-20.
- HE Y S, PENG Y L, JIN Y, et al. Breast thermal tomography and high frequency ultrasound imaging in predicting small breast cancer[J]. Chinese Journal of Medical Ultrasound (Electronic Edition), 2016, 13(1): 17-20.
- [20] 李俊来, 李昶田, 贾红, 等. 热层析成像温度分布在乳腺疾病中的诊断价值[J]. 中国医学影像学杂志, 2014, 22(4): 241-243.
- LI J L, LI C T, JIA H, et al. Breast diseases: temperature change detected by thermal texture imaging[J]. Chinese Journal of Medical Imaging, 2014, 22(4): 241-243.
- [21] 鲍丽, 韩飞, 范强, 等. 热层析成像技术在乳腺体检中的应用价值[J]. 放射学实践, 2014, 29(2): 170-172.
- BAO L, HAN F, FAN Q, et al. Study on the application value of thermal tomography technology in physical examination [J]. Radiologic Practice, 2014, 29(2): 170-172.
- [22] 贾红, 高登发, 佟海燕, 等. 热层析成像对乳腺疾病诊断价值的探讨[J]. 医疗卫生装备, 2017, 38(4): 81-83.
- JIA H, GAO D F, TONG H Y, et al. Clinical value of thermal tomography in diagnosis of breast disease [J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2017, 38(4): 81-83.
- [23] CAUDLE A S, GONZALEZ-ANGULO A M, HUNT K K, et al. Predictors of tumor progression during neoadjuvant chemotherapy in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(11): 1821-1828.
- [24] FEI F, MESSINA C, SLAETS L, et al. Tumour size is the only predictive factor of distant recurrence after pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancers: a sub-study of EORTC 10994/BIG 1-00 phase III trial[J]. Eur J Cancer, 2015, 51(3): 301-309.
- [25] WU Q, LI J, SUN S, et al. Thermal tomography for monitoring tumor response to neoadjuvant chemotherapy in women with locally advanced breast cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(40): 68974-68983.
- [26] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- Chinese Anti-Cancer Association, Committee of Breast Cancer Society. China anti-cancer association breast cancer diagnosis and treatment guidelines and regulations (2017 edition) [J]. China Oncology, 2017, 27(9): 695-759.
- [27] 霍慧萍, 霍建彬, 万文博, 等. 三阴性裸鼠乳腺癌模型的构建及热层析检测[J]. 中国医学科学院学报, 2016, 38(2): 198-204.
- HUO H P, HUO J B, WAN W B, et al. Construction of nude mouse model of triple negative breast cancer and value of thermal tomography [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2016, 38(2): 198-204.

(编辑:陈丽霞)