

國立臺灣大學公共衛生學院

流行病學與預防醫學研究所

博士論文

Graduate Institute of Epidemiology and Preventive Medicine

College of Public Health

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

靜態熱攝影與動態熱攝影於乳癌診斷之應用

Use of Steady-State Thermography and Dynamic

Thermography in Breast Cancer Diagnosis

The seal of National Taiwan University is a circular emblem. It features a central design with a scale of justice and a book, surrounded by the university's name in Chinese characters: '國立臺灣大學' at the top and '勵學愛國' at the bottom. The name of the author, '王甄', is inscribed at the bottom of the seal.

王甄

Jane Wang

指導教授：簡國龍教授 施庭芳教授

Advisor: Kuo-Liong Chien, M.D., Ph.D.

Tiffany Ting-Fang Shih, M.D.

中華民國 100 年 1 月

January, 2011



國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

論文中文題目：靜態與動態熱攝影於乳癌診斷之
應用

論文英文題目：Use of Steady-State and Dynamic
Thermography in Breast Cancer Diagnosis

本論文係王甄君（學號 D95846001）在國立臺灣大學流行病學與預防醫學研究所完成之博士學位論文，於民國 99 年 12 月 21 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

口試委員：

何國如

（簽名）

施庭芳
(指導教授)

程蘊菁

郭文宏

蔡育秀

沈成忠

李文宗



序言

我平日是一名放射科醫師，臨床實務及研究領域以乳房影像學為主。因感於自己對於研究方法了解之不足，影像診斷之不確定性，及乳房篩檢之特殊性，故毅然於 2006 年起就讀預醫所(即現今之流行病學與預防醫學研究所)。因以前從無公衛之背景與訓練，所以一路念下來頗為辛苦，但也學了很多。博士班能夠畢業，要感謝很多人。首先要謝謝我的先生與小女之精神支持，容忍我對家庭照顧之疏忽。再來要謝謝簡國龍教授之督促與指導，施庭芳教授的鼓勵。另外還要謝謝張金堅教授提供研究來源，賴超倫醫師時常以 email 指點 Stata 與 EndNote 用法。

博士班學業的結束，只是另一個開始。今後我將學以致用，以實證醫學之角度，從事更嚴謹、更高品質之臨床研究。



王甄

於 2011 年 1 月

中文摘要

背景與目的：

乳房熱攝影是一偵測腫瘤之生理現象之檢查。我們的研究目的，是欲評估兩類熱攝影- 靜態及動態熱攝影之診斷表現，並要分析乳房熱攝影表徵與預測乳癌預後因子之相關性。這些預測乳癌預後因子包括動情激素接受體 (ER) 及黃體素接受體 (PR)、人體上皮生長因子接受體 2 (HER2)、臨床分級、組織分級。

方法：

本研究為橫斷性研究，是以在乳房 X 光攝影或超音波有局部病灶之女性為研究對象。我們將由五種熱攝影表徵樹立靜態熱攝影評分系統。我們將把年齡及上述表徵置入模型，並以多變數邏輯式迴歸模型及接受操作特徵曲線 (Receiver operating characteristics, ROC) 來評估診斷表現。

在接受靜態及動態熱攝影之次族群，判讀表徵包括二靜態及二動態表徵。我們將由只含靜態表徵 (模型 A) 及含靜態、動態表徵之年齡調整模型 (模型 B)，估計二種模型之接受操作特徵曲線下面積 (Area under the ROC curve, AUC)。

我們將分析靜態及動態熱攝影表徵與乳癌預後因子相關性之評估。

結果：

在靜態熱攝影方面，共有 298 個病灶接受分析。其適切模型之 AUC 為 0.781 (95%信賴區間 0.683-0.855)。當敏感度為 94.3%時，特異度為 30.4%。在 171 個惡性病灶中，二表徵與 ER 成反向相關 (P 值 0.010, 0.037)。三表徵和 PR 成反向相關 (P 值 0.039, 0.020, 0.022)。Triple-negative (即 ER、PR、HER2 皆陰性) 之乳

癌傾向有較高之熱攝影評分 (和其他類相比, P 值 0.029)。一表徵和臨床分級正相關 (P 值 0.008)。在 128 例侵襲性乳管癌中, 一表徵和組織分級成正相關 (P 值 0.037)。

本研究中有 56 個病灶有靜態及動態熱攝影資料供分析。由模型 A 及 B 之 AUC 均為 0.744 (95%信賴區間: 模型 A, 0.512-0.978; B, 0.514-0.975)。在敏感度 100%時, 二模型之特異度均為 33.3%。在其中之 26 惡性病灶中, 一動態表徵和 ER 成反向相關 (P 值 0.021), 二動態表徵和 HER2 成正相關 (P 值 0.015, 0.033)。一靜態表徵與侵襲性乳管癌組織分級成正相關 (P 值 0.006, 22 例病灶)。

結論：

當乳房熱攝影之敏感度 $>90\%$ 時, 特異度相對地偏低。動態熱攝影並未比靜態熱攝影更顯著地增加診斷準確度。乳房熱攝影表徵可能在將來可以做為預測乳癌預後之指標。

關鍵詞：乳房熱攝影; 診斷表現; 乳房腫瘤。



英文摘要 (Abstract)

Background and Objective:

Breast thermography is an examination which delineates physiological response of the tumor. The purpose of our study is to evaluate the diagnostic performance of the two types of breast thermography- steady-state and dynamic thermography, and investigate the association of thermographic signs with breast cancer prognostic indicators, including ER (estrogen receptor), PR (progesterone receptor), HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) statuses, clinical staging, and histologic grade.

Methods:

We conducted a cross-sectional study, and enrolled women who had suspicious findings on mammography or breast ultrasound. We interpreted steady-state thermography using five thermographic signs and evaluated the diagnostic performance by ROC analysis (Receiver operating characteristics) from age-adjusted multiple logistic regression model

For the subpopulation of women receiving both steady-state and dynamic thermography, the interpretation was determined by the two steady-state signs and two dynamic signs. The age-adjusted logistic regression models with only steady-state signs (model A) and with both steady-state and dynamic signs (model B), and the resulting AUC (Area under the ROC curve) can be derived.

The association of thermographic signs and the prognostic indicators of the

cancerous lesions were estimated for steady-state thermography and dynamic thermography.

Results:

A total of 298 breast lesions were included for steady-state thermographic study. The AUC was 0.781 for the fitted model (95% CI: 0.683-0.855). The specificity was 30.4% when the sensitivity was 94.3%. Of the 171 cancerous lesions, two thermographic signs were inversely associated with ER ($P=0.010$ and 0.037), and three signs were inversely associated with PR ($P=0.039$, 0.020 , and 0.022). Triple-negative (ER, PR, and HER2 negative) cancers tended to show higher thermographic scores than other types of cancers ($P=0.029$). One thermographic sign was positively associated with clinical staging ($P=0.008$). One thermographic sign was positively associated with histologic grade of invasive ductal carcinoma ($n=128$; $P=0.037$).

There were 56 lesions with both steady-state and dynamic images available. The AUC was both 0.744 for the models A and B (95% CI: model A, 0.512-0.978; B, 0.514-0.975), and the specificity was 33.3% when the sensitivity was 100% for both models. Of the 26 malignant lesions, one of the dynamic signs was inversely associated with ER ($P=0.021$). The two dynamic signs were positively associated with HER2 status ($P=0.015$ and 0.033). One steady-state sign was positively related with the histologic grade of invasive ductal carcinoma ($P=0.006$; $n=22$).

Conclusion:

The specificity of breast thermography was low when the sensitivity $>90\%$. Dynamic thermography did not show additional diagnostic yield than steady-state thermography. The thermographic signs may be predictive of breast cancer prognosis.

Keywords: Breast thermography; diagnostic performance; breast neoplasms.

內容綱要 (Table of Contents)

	頁數
論文口試委員審定書	I
序言	III
中文摘要	IV
英文摘要 (Abstract).....	VI
內容綱要 (Table of Contents).....	VIII
List of Tables	XI
List of Figures	XIV
英文縮寫對照表	XVI
第一章 研究背景	1
第一節 臨床常使用之乳房疾病診斷影像工具	1
第二節 何謂熱攝影 (Thermography).....	1
第三節 乳房熱攝影 (Breast thermography) 之緣起及現況.....	2
1.3.1 乳房熱攝影於區分良性或惡性病灶之輔助診斷角色	2
1.3.2 乳房熱攝影應用於乳癌篩檢之概況	5
1.3.3 乳房熱攝影做為未來罹癌之風險指標	6
1.3.4 乳房熱攝影於預測乳癌患者長期預後之研究	7
1.3.5 乳房熱攝影用於監測乳癌治療後之療效	7
第四節 乳房熱攝影之種類	8
1.4.1 乳房靜態熱攝影	8
1.4.2 乳房動態熱攝影	8
第五節 常用於乳房熱攝影之判讀標準	12
1.5.1 乳房靜態熱攝影之判讀標準之研究	12
1.5.2 乳房動態熱攝影之判讀標準	14
第六節 以生物醫學工程之人工智慧方式判讀乳房熱攝影	14
第七節 以 ROC 分析應用於乳房熱攝影	15
第八節 乳房熱攝影與乳癌病灶分子標記及預後之相關性	16
第九節 評估乳房熱攝影在臨床之運用	16
1.9.1 臨床乳房影像判讀時可能關切之問題	16
1.9.2 乳房熱攝影於臨床乳房影像可能之應用方向	18

第二章 研究假說及目的	20
第一節 研究假說	20
第二節 研究目的	20
第三章 研究方法	21
第一節 研究設計	21
第二節 受試者選取	21
3.2.1 受試者納入條件	21
3.2.2 受試者排除標準	21
3.2.3 研究贊助及倫委會核准	22
第三節 乳房熱攝影檢查之操作方法	22
3.3.1 乳房熱攝影機器介紹	22
3.3.2 乳房靜態熱攝影之做法	23
3.3.3 乳房動態熱攝影之做法	23
第四節 乳房熱攝影之影像後處理與分析	24
3.4.1 影像判讀之先決條件	24
3.4.2 乳房靜態熱攝影之判讀	24
3.4.3 乳房動態熱攝影之判讀指標	26
第五節 乳房熱攝影與乳癌病灶分子標記與預後相關性之分析	27
第六節 統計方法	29
3.6.1 受試者臨床描述性資料之分析	29
3.6.2 乳房靜態熱攝影判讀系統之分析	29
3.6.3 靜態熱攝影之樣本數 (sample size) 及檢定力 (power) 估計	32
3.6.4 動態熱攝影診斷表現之分析及評估	33
3.6.5 動態熱攝影之樣本數及檢定力估計	35
第四章 結果	37
第一節 靜態熱攝影之結果	37
4.1.1 靜態熱攝影之臨床納入流程	37
4.1.2 靜態熱攝影受試者基本資料之呈現	37
4.1.3 靜態熱攝影 IR 表徵之單變數分析	38
4.1.4 靜態熱攝影判讀模型之樹立	38
4.1.5 靜態熱攝影在較小病灶之診斷表現	39
4.1.6 靜態熱攝影在較低 BI-RADS® 分級之診斷表現	40
4.1.7 靜態熱攝影判讀一致性分析	40
4.1.8 靜態熱攝影與乳癌分子標記及預後之相關性	40
第二節 動態熱攝影之判讀結果與診斷表現	42
4.2.1 受試者納入流程	42

4.2.2	動態熱攝影受試者之描述性資料分析	42
4.2.3	動態熱攝影之判讀指標之描述性分析	43
4.2.4	動態熱攝影指標之單變數分析	43
4.2.5	動態熱攝影指標之相關性分析	44
4.2.6	動態熱攝影判讀模型之樹立	44
4.2.7	較小病灶在動態熱攝影之結果分析	45
4.2.8	較低 BI-RADS® 分級之病灶在動態熱攝影之結果分析	45
4.2.9	動態熱攝影和乳癌分子標記及預後之相關性	46
第五章	討論	48
第一節	乳房靜態熱攝影	48
5.1.1	靜態熱攝影判讀表徵之樹立與診斷表現	48
5.1.2	靜態熱攝影與乳癌病灶之分子標記及預後之相關性	51
第二節	乳房動態熱攝影	53
5.2.1	動態熱攝影判讀表徵之樹立與診斷表現	53
5.2.2	乳房動態熱攝影與乳癌分子標記與預後之相關性	56
第三節	總結	58
參考文獻	59



List of Tables

頁數

I. Tables from Systematic review

Table I-1. Systematic review of breast thermography 67

Table I-2. Ville Marie Infrared Imaging (IR) Grading Scale (modified from
Keyserlingk et al., 1998)..... 72

Table I-3. The diagnostic performance of dynamic thermography of the breast
(modified from Jurist et al., 1982)..... 73

Table I-4. The diagnostic performance of non-subtraction dynamic thermography and
subtraction thermography of the breast (modified from Usuki et al.,1991)..... 74

IV. Tables of Results

Table IV-1. Clinical and conventional imaging findings for women receiving
steady-state thermography. 75

Table IV-2. Lesion BI-RADS[®] distribution in conventional imaging for women
receiving steady-state thermography..... 76

Table IV-3. Analysis of steady-state thermographic signs and the final results by
univariate analysis without and with age-adjustment..... 77

Table IV-4. Basic characteristics in training and validated sets in steady-state breast
thermography..... 78

Table IV-5. Diagnostic performance of steady-state thermography of the breast 79

Table IV-6. Subgroup analysis of validated set in steady-state thermography..... 80

Table IV-7. Subgroup diagnostic performance of steady-state thermography of the
breast..... 81

Table IV-8. Lesion characteristics of breast cancer in women receiving steady-state
thermography..... 82

Table IV-9. The association of steady-state thermographic findings with ER, PR, HR, HER2 statuses, and three composite types of breast cancer.....	83
Table IV-10. The histologic grade and ER, PR, HR, HER2 statuses, composite types of invasive breast carcinomas on steady-state thermography.....	84
Table IV-11. Steady-state thermographic findings and histologic grade of invasive breast carcinomas	85
Table IV-12. Clinical and conventional imaging findings of women receiving dynamic thermography of the breast.....	86
Table IV-13. The BI-RADS [®] distribution for women receiving dynamic thermography of the breast	87
Table IV-14. Descriptive and univariate analysis of the thermographic signs in dynamic thermography.....	88
Table IV-15. The correlation analysis of the diagnostic signs in dynamic thermography	90
Table IV-16. Basic characteristics in training and validated sets in dynamic thermography.....	91
Table IV-17. Diagnostic performance of dynamic thermography	92
Table IV-18. Subgroup analysis of women receiving dynamic thermography.....	93
Table IV-19. The lesion characteristics of breast cancer in women receiving dynamic thermography.....	94
Table IV-20. The association of thermographic signs with ER, PR, HR, HER2 statuses and composite types for breast cancer in patients receiving dynamic thermography.....	96
Table IV-21. The histologic grade and ER, PR, HR, HER2, composite types of invasive ductal carcinomas in women receiving dynamic thermography of the breast	97

Table IV-22. The association of thermographic signs and grades of invasive ductal carcinomas in patients receiving dynamic thermography 98



List of Figures

	頁數
Figure 1. The presentation of breast thermographic signs (modified from Gautherie et al., 1982 and Hobbins et al., 1983).....	99
Figure 2. The thermographic machine.....	104
Figure 3. Flow chart of subject enrollment for steady-state thermography of the breast.	105
Figure 4. The ROC curves for the two models of the validated set (n=99) of lesions from the patients receiving steady-state mammography.	106
Figure 5. A 63-year-old woman with a grade III invasive ductal carcinoma in the right upper breast.....	107
Figure 6. A 42-year-old woman with a benign lesion (fibrocystic change verified by surgical pathology) in right breast.....	109
Figure 7. The distribution of IR1 scores in different composite types in malignant lesions from patients receiving steady-state thermography.	110
Figure 8. The distribution of IR2 score in different clinical staging in malignant lesions from patients receiving steady-steady thermography of the breast.	112
Figure 9. The enrollment of the lesions from patients receiving dynamic thermography of the breast.	113
Figure 10. A 64-year-old woman who received both steady-state and dynamic thermography of the breast, and with a grade III invasive ductal carcinoma in right breast proven by histopathology.	114
Figure 11. The ROC curves of lesions from validated set (n=19) of patients receiving dynamic thermography of the breast.	117
Figure 12. The distribution of tdPostmPreT values in benign and malignant lesions	

<=1cm from patients receiving dynamic thermography of the breast,
presented as dotplot. 118

Figure 13. The distribution of tdPostmPreT values between benign and malignant
lesions which were interpreted as BI-RADS 3 or 4A findings on conventional
imaging. 119

Figure 14. The dotplot distribution of diagnostic signs of dynamic thermography in
malignant lesions with different molecular subtypes. 120

Figure 15. The dotplot distribution of dPreT in grade I, II versus grade III invasive
ductal carcinomas from patients receiving dynamic thermography. 122



英文縮寫對照表

英文縮寫	英文全文	中文
ACR	American College of Radiology	美國放射線醫學會
ANN	Artificial neural network	人工神經網路
AUC	Area under the ROC curve	接受操作特徵曲線下面積
BCDDP	Breast Cancer Detection Demonstration Projects	乳癌偵測顯示計劃
BI-RADS [®]	Breast Imaging Reporting and Data System	乳房影像報告及資料系統
CI	Confidence Interval	信賴區間
DCIS	Ductal carcinoma in situ	乳管原位癌
ER	Estrogen receptor	動情激素接受體
FDA	Food and Drug Administration	食物藥品管理局
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2	人體上皮生長因子接受體 2
HR	Hormone receptor	荷爾蒙接受體
IR	Infrared imaging	紅外線影像
IRB	Institutional Review Board (Ethics Committee)	倫委會
MRI	Magnetic resonance imaging	磁振造影
OR	Odds ratio	勝算比
PR	Progesterone receptor	黃體素接受體
ROC analysis	Receiver operating characteristic (ROC) analysis	接受操作特徵分析

第一章 研究背景

第一節 臨床常使用之乳房疾病診斷影像工具

由於我國乳癌發生率有逐年增加之趨勢，並已為女性惡性腫瘤發生率之首位及女性癌症十大死因中之第四位，是故乳癌診斷工具之使用愈趨重要¹。乳房疾病之影像診斷工具，最常使用的是乳房 X 光攝影 (mammography) 及乳房超音波 (breast ultrasound)²⁻⁴。乳房 X 光攝影是唯一已經過國際臨床試驗證實，可用於一般婦女族群 (general population) 之第一線篩檢工具⁵⁻⁹；在已有症狀之婦女而言，乳房 X 光攝影也是第一線之影像診斷工具⁵⁻⁹。但乳房 X 光攝影有輻射線，壓迫乳房時婦女會感到疼痛，對於乳房較緻密者準確度較低，為其較顯著之缺點^{2, 5, 6, 10, 11}。乳房超音波無輻射線，不需做乳房壓迫即可受檢，較不受緻密乳房之影響，這些為其優點；然而，乳房超音波為一極受操作者經驗而影響準確度之檢查，對於以顯微鈣化 (microcalcifications) 為表現方式之乳管原位癌 (ductal carcinoma in situ, DCIS) 無法可靠地偵測，若乳癌是位於脂肪組織為主之乳房的話，乳房超音波的敏感度會大幅下降²⁻⁵。由前述可知乳房 X 光攝影及超音波是有相輔相成之效果，且由於此二項檢查價格皆不高昂，故已廣泛應用於一般臨床之乳房疾病診斷。乳房磁振造影 (breast magnetic resonance imaging, MRI) 為目前公認敏感度最高，但特異度較不確定之乳房影像檢查，由於其價格高昂，故多是在當乳房攝影及超音波有無法確認性質之病灶，或是已知有惡性病灶，想確認有否其他更多之惡性病變，或是近年來用於高危險群婦女篩檢，才較會使用到磁振造影^{5, 6, 12}。

第二節 何謂熱攝影 (Thermography)

熱攝影，又稱紅外線影像 (Infrared imaging, IR imaging)。然而較精準之說法，應是長波紅外線影像，其攝影機之有效波長多在 7-12 μ 之間^{13,14}。長波紅外線可以熱的形式偵測到，故其為一種偵測體表溫度變化之影像，而體表溫度之變化，通常是意味著因某生理狀況或病理表現致體表血液循環改變而造成¹⁵。

乳房組織也是位於體表之器官，是故一直有學者嘗試以熱攝影應用於女性乳房，看是否真能以紅外線影像偵測到乳房惡性腫瘤^{13,15-20}。其所根據的原理，是基於乳房惡性腫瘤組織會因其血管新生造成血管之不正常擴大，因而釋放出紅外線輻射，致局部乳房表面皮膚溫度較正常乳房部份為高^{13,15,16,19,20}，如此有病變部份之乳房局部溫度和對側乳房或同側乳房之正常組織部位相比，會在熱攝影上呈現溫度差之表現。是故熱攝影呈現的是病灶之生理性變化。

第三節 乳房熱攝影 (Breast thermography) 之緣起及現況

乳房熱攝影是一無痛、安全、無游離輻射線、價格不高之檢查，它偵測的是乳房病變之生理現象而非解剖表現^{15,19}。乳房熱攝影雖已於 1982 年為美國食物藥品管制局 (Food and Drug Administration, FDA) 核准為一輔助乳房 X 光攝影之診斷工具，它並未例行使用於臨床之乳房疾病診斷²¹，在我國也只是在臨床試驗之階段。乳房熱攝影曾用於乳癌篩檢、或做為未來罹癌之風險指標、或於傳統影像 (乳房 X 光攝影或超音波) 已見病灶時之輔助性影像工具、或是評估放射治療療效。較近期之研究主要是應用於已知病灶時之輔助性影像診斷工具。以下將分項陳述。

1.3.1 乳房熱攝影於區分良性或惡性病灶之輔助診斷角色

近年來學者們較致力於將乳房熱攝影應用於在乳房 X 光攝影或超音波已有病灶之女性 (表 I-1)^{13, 16, 18}。Keyserlingk 等人¹⁸ 是以一套 Ville Marie Infrared (IR) Grading System (表 I-2) 來判讀乳房熱攝影，此套判讀系統與大多數研究之判讀方式仍有異曲同工之處，皆是以是否有病灶處之不正常血管分佈，不對稱之局部高溫為主要評分標準。而 Keyserlingk 等人之研究，是以 100 位乳癌第二期或更初期之乳癌病患為研究對象，其中包含後來證實為乳管原位癌的有 4 位，第一期 (stage I) 乳癌的有 42 位，第二期 (stage II) 的乳癌患者有 54 位。當乳房熱攝影顯示至少有一不正常徵象時，即判讀為異常。以此種判讀標準得到單獨以乳房熱攝影判讀之敏感度為 83%。此外，單獨以乳房 X 光攝影判讀之敏感度為 85%。但若結合乳房 X 光攝影及熱攝影一起判讀時，其敏感度可高達 93%。本研究作者亦分析了另外 100 位經開刀式切片 (excisional biopsy) 證實為良性之病患，其中有 19 位呈現有異常之乳房熱攝影表徵，是故其偽陽性率為 19%，也就是特異度為 81%。

Parisky 等學者¹⁶ 結合了美國的五家醫學中心進行一項關於乳房熱攝影之 4 年期之研究。其納入受試者為因乳房 X 光攝影有異常發現而即將做乳房切片之女性，在做切片之前先做乳房熱攝影檢查，以和之後的切片結果做對照。此研究涵蓋了 769 位女性 (共 875 個切片病灶) 做分析。判讀乳房熱攝影之專家已預先知道了乳房 X 光攝影病灶之位置及表現才判讀熱攝影之影像資料。此研究結果顯示，在輔助乳房 X 光攝影判讀的條件之下，乳房熱攝影之敏感度為 97%，特異度 14%，陰性預測值 95% 及陽性預測值為 24%。但由於乳房 X 光攝影上呈現之顯微鈣化常只是原位癌之徵象，故若作者們排除掉那些純粹只以顯微鈣化表現之病灶後，只剩 448 位女性及 479 個病灶，這個次族群之敏感度為 99%，特異度 18%，陰性預測值 99%，陽性預測值 27%。結論為：針對乳房 X 光攝影有異常表現之病患，乳房熱攝影有極高之敏感度，但特異度並不佳。而且，研究者已知乳房 X 光攝影之

詳細影像資料，在判讀乳房熱攝影時難免有先入為主之偏差。

另由 Arora 等學者¹³於 2008 年發表的關於乳房熱攝影之研究，和前述 Parisky 的研究族群設定相似，是以在乳房 X 光攝影或乳房超音波影像上有性質不確定之病灶需做切片之婦女為研究對象，讓這些受試者在接受切片檢查前先做乳房熱攝影檢查，再將乳房熱攝影判讀結果和切片結果做對照。此研究涵蓋了 92 位女性病人，94 個切片病灶。其判讀方式分為 3 種：第一種為 ”篩檢模式”，為不知乳房 X 光攝影、超音波之表現下直接判讀乳房熱攝影，其敏感度為 96.7%，特異度 11.8%。第二種為 ”臨床模式”，為知道病灶位置後，於乳房熱攝影上檢視該位置是否有異常之熱攝影表現，此種模式得到的敏感度為 90.0%，特異度 44.1%。第三種為人工神經網路 (artificial neural network, ANN) 模式，為以醫學工程處理之人工智慧模型來判讀乳房熱攝影資料，其敏感度為 96.7%，特異度 26.5%。而以他們三種模式綜合得到之評分，只要大於 0 分即為陽性測試來看，總分大於 3 分者其為惡性之機會 (90%) 比總分為 0 的 (30%) 高，且有統計上之差異 ($P < 0.03$)。但本研究並未列表估計其 odds ratio。本研究亦顯示出總分較高之惡性腫瘤比總分較低之惡性腫瘤，有更多比例為較高之臨床分級 (stage)，但未有統計上顯著之差異，然而，作者並未言明其 P 值為多少。本研究認為，若作為乳房 X 光攝影及乳房超音波之輔助診斷工具而言，乳房熱攝影有極高之敏感度，但特異度並不佳。然而作者們認為，它是一種較低價、極安全之輔助診斷工具，即使未必有價格高貴之乳房磁振造影之決定性之角色重要，乳房熱攝影仍有它的價值。然而，本研究仍有一些疑點待釐清：1) 本研究雖有提出 3 種模式及其評分系統，但卻未清楚言明所謂不同分數之影像判讀標準；2) 本研究是以只要總分大於 0 分即為陽性 (有異常熱攝影表現)，是為單一切點，而此切點的確能保證有高敏感度，但特異度卻偏低。且未以接受操作特徵分析 (ROC, Receiver operating characteristic analysis) 來看不同切點之敏感度，

特異度及曲線下面積 (Area under the ROC curve, AUC)。3) 本研究只使用 Fischer's Exact test 檢視每病灶評分和病理結果或分級之關係,並未使用 odds ratio 之評估來進一步分析。

近年來,也有本國之學者嘗試結合長波及中波紅外線 (有效波長 5-8 μ m) 影像之雙頻紅外線 (dual IR spectrogram) 來偵測乳癌²²。他們是以雙波段比值 (dual-IR spectral ratio) 來區分良性及惡性病灶,和我們大多只以長波紅外線之單波段檢查不同。該研究主要結果為: 雙頻紅外線對於侵襲癌之診斷準確度 62.86%, 乳管原位癌為 28.57%, 良性病灶為 33.33%, 綜合整體準確度為 54%。但此研究並未明確定義敏感度及特異度之分析。可能其對於癌症病灶診斷之準確度即為敏感度, 診斷良性病灶之準確度即為特異度。

1.3.2 乳房熱攝影應用於乳癌篩檢之概況

乳房熱攝影篩檢曾大幅地使用於 1970 年代, 其中一最大的研究為 BCDDP (Breast Cancer Detection Demonstration Projects)^{9,23}。這個大型全美國之計畫始於 1973 年, 涵蓋了 27 個醫學中心, 納入了約 28 萬人次之無乳房症狀, 介於 35 至 75 歲之婦女, 是欲對所有受試者施行一年一度之乳房觸診、乳房 X 光攝影及乳房熱攝影檢查, 但由於乳房熱攝影對乳癌偵測之敏感度只有 41%, 故被認為不適用於篩檢族群。此計畫其中的一些學者另將其中的 515 位受試者之熱影像資料做一番獨立判讀²³ (表 I-1), 其結論為: 1) 不同的判讀者之間的敏感度差異極大, 可介於 11%至 92%, 而盛行乳癌 (prevalent cancer, 即第一次受檢即發現之乳癌) 之整體、平均敏感度 (overall, average sensitivity) 為 47%, 後續篩檢發現之乳癌 (incident cancers) 之熱影像敏感度為 42%; 2) 其偽陽性率在不同判讀者之間差異亦大, 介於 17%至 73%之間, 平均為 38%。此研究亦評估同一判讀者對於同一批熱攝影檢查之第一次判讀 (first reading) 及二度判讀 (second reading) 之一致性,

發現即使是同一判讀者在二次判讀同樣的影像，其一致性仍低 (kappa value 最低的為 0.290，最高的為 0.623)。故綜而言之，有幾個明顯的問題發生在 BCDDP：1) 熱攝影檢查對乳癌之敏感度不高；2) 熱攝影可能因尚無一套客觀判讀標準，故於不同判讀者之間，甚至同一判讀者在不同時間再看一次同樣的影像，均存在極明顯的不一致性。故再次結論乳房熱攝影可能並不適用於篩檢族群。

然而，有另一同期發起於美國奧克拉荷馬州 (Oklahoma) 之乳房熱攝影研究 (1974-1977)，涵蓋了 39,802 人次，沒有年齡限制之一般篩檢族群，受試者是先接受乳房觸診及熱攝影檢查，有問題者才去接受乳房 X 光攝影及可能的切片檢查，此研究結果為：癌症檢出率為 1.78/1000 (71/39802)，敏感度為 78.9%，但 50 歲以下之敏感度為 70.6% (表 I-1)²⁴。然而，此研究有兩大問題值得探討：1) 其研究設計之方式，是將熱攝影檢查視為第一線篩檢工具，有疑問者才去做乳房 X 光攝影，所以可能有一些乳癌在熱攝影上看不出來而只有乳房 X 光攝影看得到的，這些在文中討論或後續研究似無明顯交代；2) 文中未提及特異度之評估。

1.3.3 乳房熱攝影做為未來罹癌之風險指標

不正常之熱攝影表徵可以做為未來該部位是否發生乳癌之預測因子。Gautherie²⁵ 指出，在一長達 9.4 年追蹤期之研究中 (平均追蹤期為 2.3 年)，那些一開始有不正常之熱攝影表徵，但乳房觸診及乳房 X 光攝影正常之婦女，有 33.6% (46/137) 在追蹤期間發現乳癌。而乳房觸診及乳房 X 光攝影為良性表現 (如纖維化) 但有不正常熱攝影表徵者，在其追蹤期間 (最長為 8.9 年，最短 5.9 月，平均 2.7 年) 有 41.2% (75/182) 發生乳癌。故作者認為即使受試者未有臨床症狀或乳房 X 光攝影異常，不正常之乳房熱攝影表徵仍可能意味著該部位將來可能成為明顯之乳癌。

1.3.4 乳房熱攝影於預測乳癌患者長期預後之研究

對於已知之乳癌，其熱攝影上病變處和對側乳房相對應鏡像處之溫度差大小，可能可以預測乳癌治療後之長期預後²⁶。Ohsumi 等人發現，此種溫度差 $\geq 0.9^{\circ}\text{C}$ 以上者，和腫瘤大小，是否有淋巴結轉移及病理分級成正相關，且其 5 年及 8 年之無病存活率皆比溫度差 $< 0.9^{\circ}\text{C}$ 的病人要低，且有統計上之差異。這代表著較高溫度差之惡性瘤，可能因有較活躍之血管新生，因而預後較差。

1.3.5 乳房熱攝影用於監測乳癌治療後之療效

曾有早期學者指出，乳房熱攝影亦可用於監測乳癌經放射治療後之療效²⁷。該研究是以沒有接受開刀，只接受鈷-60 (^{60}Co) 放射治療之 54 位乳癌在臨床分級 T1、T2 之病患（年齡介於 34-70 歲）為對象，探討乳房熱攝影在放射治療前及放射治療後之 6 個月、2 年、3 年之影像表現。其乳房熱攝影資料並需和傳統之乳房光 X 光攝影及臨床資料做對照。

研究結果發現： 1) 對放射治療有良好療效之婦女 (19 位)，其治療前在熱攝影上之明顯的腫瘤局部高溫現象會逐漸消失至正常表現，但這變化時間因人而異，介於數月至數年之間。表示放射治療可降低腫瘤熱能之產生。 2) 另有 24 位是在放射治療後，腫瘤部位之熱攝影表現先回歸於正常，和臨床及乳房 X 光攝影相對照下，亦表示放射治療已產生療效。但在研究未結束前，這 24 位之乳房熱攝影又呈現腫瘤區局部溫度再度升高之現象，臨床及乳房 X 光攝影亦證明為局部復發。 3) 另有 11 位在乳房熱攝影上顯示放射治療後完全沒有回復正常表現者，在臨床觀察及乳房 X 光攝影亦顯示對放射治療無效。是故乳房熱攝影亦可監測療效及是否復發。

此研究有幾點需討論之處：1) 受試者為沒有接受開刀之女性，但並未交代為何她們沒有接受開刀；而和那些在他們同一來源（如同一醫院）但有開刀的病患之間，是否有臨床或病理分級之不同。2) 是否有一些乳癌病患是一開始就無法在乳房熱攝影上偵測到的，這些是不是也沒有納入本研究？文中並未清楚提及。3) 這是一個較先期的研究，而現今放射治療方法日新月異，雖然生物學上之外推性依然存在，但不知若應用到現今族群，是否呈現之差異仍極明顯。而現今之醫療環境，亦不易收集到只接受放射治療而不開刀之病患。

第四節 乳房熱攝影之種類

乳房熱攝影依檢查方式可分為兩大類：靜態 (Steady-state) 與動態 (Dynamic) 熱攝影。

1.4.1 乳房靜態熱攝影

乳房靜態熱攝影 (steady-state thermography of the breast) 是以熱攝影儀器照乳房在單一時間點之影像^{15, 18, 19, 28, 29}。乳房靜態熱攝影是使用雙乳是否有不對稱高溫區域，及是否有局部血管型態異常為主要判讀標準。

1.4.2 乳房動態熱攝影

所謂的乳房動態熱攝影 (dynamic thermography of the breast) 是偵測乳房在不同時間點是否有不同之溫度變化，藉以觀察病灶是否較似良性或惡性^{13, 30-33}。欲觀察因時間而產生之溫度差，便需先對乳房施以一個會產生溫度變化的刺激 (stress)，即是以冷刺激 (cold stress) 之方式使乳房溫度下降，再照一連串同一姿勢但不同時間之影像，以觀察不同種類之病灶是否在冷刺激後之溫度變化有所不同。施予冷刺激的種類分為3類：第一種是以雙手或

雙腳置於冰水中，由於全身會產生由交感神經調控之血管收縮，因而達到全身、包括乳房溫度降低之效應^{15, 32, 33}。第二種為以 70%濃度之酒精噴灑於乳房，使乳房降溫³¹。第三種是以風扇吹向乳房，以達到乳房降溫之目的^{16, 30}。三種冷刺激之方式各有其優缺點。第一種以雙手或雙腳（一般是以雙手）浸於冰水中 15 秒以上，以達到全身血管收縮及伴隨之全身、乳房溫度下降。此種降溫效果是由交感神經支配之全面性之冷刺激，對於雙乳之溫度下降較完全且均勻^{32, 33}。但雙手泡冰水時，姿勢會稍前傾而致改變，故可能冷刺激後熱攝影之姿勢無法和冷刺激前之熱攝影完全相同。此外，一些受試者可能會無法忍受手泡冰水的感覺。第二種將酒精以噴霧方式施加於乳房之方式，簡易且可達到立即降溫之效果³¹。缺點為不易控制酒精均勻地噴灑在雙乳各部位。第三種以風扇吹向乳房之方式，比第一、第二法更易施行，但可能也不易控制冷風能均勻分佈地吹向雙乳的每一部位^{13, 30}。事實上，亦有其他學者提出關於動態乳房熱攝影之研究，但文中並未清楚言明使用冷刺激之方式及整體詳細流程¹⁴。茲將較詳細地描述及討論乳房動態熱攝影之臨床應用及研究（表 I-1）：

1. 正常乳房組織或乳癌於動態熱攝影之表現:

較早期的 Jurist 等學者^{32, 33} 曾討論正常乳房組織或乳癌於動態熱攝影之表現，因為他們認為應先了解正常女性乳房之動態熱攝影表現，才能進一步分辨出正常與不正常之影像表現。他們發現正常乳房之外側部份為右乳比左乳高溫，內側部份則為左乳比右乳高溫，且在施予冷刺激（雙手浸泡於冰水中）後，此種特色仍不變。所以正常之乳房本就有左右溫度不對稱之情形，然而其平均之不同區之左右溫差（即左乳某區和右乳相對應鏡像地區之溫差）最大值之平均值為 0.332°C，最小值之平均值為-0.257°C，標準誤皆<0.05°C。而他們在動態熱攝影之乳癌

偵測之探討顯示，若依其評分系統中選定三個切點，其敏感度為 87.1% 至 93.5% (切點值由高至低)。而特異度有兩種估計方法：當特異度的 ”分母” 是指臨床上沒有任何異常之證據之 ”正常” 個案，而未包括那些有病灶但切片顯示為良性的次族群時，則其特異度為 72.5% 至 82.3% (切點值由低至高)；當特異度的 ”分母” 是有病灶但切片顯示為良性的次族群時，其特異度為 50.0% 至 60.1% (切點值由低至高) (表 I-3)。至於為何該研究欲將受試者細分成包括正常、良性及惡性之次族群，可能是為了探究乳房熱影像在不同之臨床條件下之病患或個案，其診斷之表現 (diagnostic performance) 為何。

2. 相減式動態熱攝影之應用：

Usuki 等學者³¹ 則是特別探究相減式動態熱攝影影像 (subtraction dynamic thermography) 是否比原始之動態熱攝影 (即未做相減處理者) 更具診斷價值。他們是先令受試者接受靜態熱攝影，然後於乳房上噴灑 70% 酒精作為冷刺激，再照冷刺激後 0、1、2、3 分鐘之熱攝影，然後再將第 0 分鐘之影像與第 ”3” 分鐘的相減，即得相減式動態熱攝影。他們是以一套公式組合成複合式之評分系統，其中包含 5 個自變項之判讀標準 (表 I-4)，由此公式設定一單一切點，再來看原始之動態熱攝影及相減式動態熱攝影在應用同一套判讀評分系統及同一切點時，其診斷之表現為何。他們發現原始動態熱攝影之敏感度為 85.7%，特異度 65.6%；相減式動態熱攝影之敏感度為 89.3%，特異度 78.4%，較原始動態熱攝影為佳。

然而，前述之 Jurist 及 Usuki 等學者之研究，完全沒有明確提及其研究族群之腫瘤特性，尤其是腫瘤大小。是故我們並無法知道其動態熱攝影是否對不同腫瘤大小，尤其是小於 2 公分、甚至 1 公分以下之腫瘤，也有一樣好

的診斷表現。

3. 結合靜態與動態熱攝影之研究:

日本學者 Ohashi 等人³⁰ 同時結合了靜態及動態乳房熱攝影於乳癌診斷之研究。他們是以電風扇吹向乳房 2 分鐘做為冷刺激之方式，並將判讀結果分為靜態、原始動態及相減式動態熱攝影。總括而言，其整體之靜態熱攝影之敏感度為 54%，並不是很理想。但加上原始及相減式動態熱攝影（只要原始或相減式動態熱攝影任一為陽性即算動態熱攝影陽性）時，其敏感度增為 82%。此研究亦納入了 100 位經切片證實為良性病灶之女性，做為“陰性結果”之族群以計算特異度。其靜態熱攝影之特異度為 59%，若綜合靜態及動態熱攝影後雖其敏感度提高，但相對地特異度降為 48%。

此研究較前述 Jurist 及 Usuki 等人著作較為明確之處，為有表列不同之乳癌大小在靜態及動態熱攝影之敏感度。對於 T0 期乳癌（指無法找到原發性腫瘤，但已有淋巴轉移者）而言（n=14），其單獨靜態熱攝影之敏感度為 71.4% (10/14)，若綜合動態熱攝影時其敏感度仍為 71.4%，似乎動態熱攝影對於 T0 之偵測並未有加分之效果。而靜態熱攝影對於 T1 期之侵襲癌（直徑≤2 公分）之敏感度為 58.3% (130/223)，結合靜態及動態熱攝影之敏感度為 85.6% (191/223)。T2 期之乳癌（直徑>2 公分但≤5 公分）之靜態熱攝影之敏感度為 73.9% (230/311)，綜合靜態及動態熱攝影為 87.8% (273/311)。而在 T3 期以上之乳癌（直徑>5 公分），靜態熱攝影之敏感度為 91.0% (161/177)，綜合靜態及動態熱攝影為 96.0% (170/177)。由 T1 至 T3 以上來看，敏感度的確隨腫瘤之大小級別越高而增加，而 T0 之靜態熱攝影之敏感度高於 T1 之侵襲癌，故是否靜態熱攝影直接發現了腋下之腫大淋巴結，即

使乳房內亦與臨床檢查並無發現。然而，此研究並未討論可能原因。至於 T0 之動態熱攝影似乎沒有加分之效果，其可能之原因為：動態熱攝影是基於腫瘤不正常之血管新生與擴張對於冷刺激之反應較正常或良性組織遲緩，因而乳癌與正常或良性組織可在動態熱攝影後呈現更強之對比而更易偵測出乳癌³³。而 T0 既然無法在乳房內辨知病灶，血管新生自不若侵襲癌明顯，故可能動態熱攝影對 T0 乳癌之偵測較無助益。然而，該研究作者並未對 T0 乳癌多作著墨。

本研究較前述 Jurist 及 Usuki 之研究而言更為詳盡，且已包括了腫瘤大小此一重要變項對於判讀結果之影響。然而其研究只有單純的表格列出結果，為一描述性研究，較無使用其他統計方法，例如 ROC 分析。此外，本人認為其總結論估計靜態熱攝影之敏感度 54% 之估算可能與一般我們臨床上之認知不同，因此數據只包括靜態及動態熱攝影皆為真陽性之個案，但事實上，若靜態熱攝影為真陽性但動態熱攝影為偽陰性之個案，應也算是靜態熱攝影真陽性，如此一來，其敏感度應增為 72.9% (531/728) (表 I-1)。

此外，關於 Parisky 等學者¹⁶以動態熱攝影鑑別良性及惡性病灶，敏感度為 97%，特異度為 14%，是故特異度低為其特點（亦見於第一章第三節 1.3.1 之討論）。

第五節 常用於乳房熱攝影之判讀標準

1.5.1 乳房靜態熱攝影之判讀標準之研究

由文獻回顧可知，乳房熱攝影-包括靜態及動態熱攝影之所以一直無法受到重視，是因判讀標準不太一致，學者們所使用的判讀指標也不盡相同

21, 23, 34。然而，歸納起來，仍有幾項指標是較常出現在各文獻的，並主要出現於靜態熱攝影。這些指標（或熱攝影表徵）主要是以偵測到有較異常高溫之區域，或是高溫區和對側相對應之鏡像區域 (mirror image site) 之溫度差，及局部高溫區是否有不正常粗大且形狀扭曲之血管為主要判讀標準 (圖 1; Figure 1)。茲討論於下：

1. 病灶處溫度與對側相對應鏡像處之溫度差：這是當我們於乳房熱攝影偵測到一局部不正常之高溫區域時，可在此選定之區域測量其平均溫度，再與對側相對應區域之平均溫度相減得之溫差。關於此數值之切點在各相關文獻並不完全一致。有的學者則認為此數值 $>1^{\circ}\text{C}$ 便有可能為惡性表徵，若 $>2^{\circ}\text{C}$ 則為更強的陽性表現^{18, 19}。更另有學者將此切點設得更高 ($\geq 2.5^{\circ}\text{C}$)¹⁹。而 Ohsumi 等學者是將切點設在 0.9°C ，並認為 $\geq 0.9^{\circ}\text{C}$ 溫差之乳癌之長期預後較 $<0.9^{\circ}\text{C}$ 溫差之乳癌患者差，此點在第一章第三節 1.3.4 已有提及²⁶。
2. 病灶區域之平均溫度及同側乳房其他區域之平均溫度之溫差：大多文獻將此數值之切點定於 $\geq 3^{\circ}\text{C}$ ^{15, 18, 19}。然而，若是在臨床影像 (乳房 X 光攝影或乳房超音波) 已知病灶部位，而此相應部位在乳房熱攝影之溫度與同側其他區域平均溫度之差 $>1^{\circ}\text{C}$ ，也視為陽性熱攝影表現^{15, 18}。
3. 有病灶處該乳房全乳平均溫度比對側全乳平均溫度 $>1.5^{\circ}\text{C}$ ，即為陽性表現^{15, 18}。這是指在正面像 (frontal view) 時之測量。
4. 乳房局部表面輪廓之改變，包括局部突出或凹陷，同時此處伴隨局部高溫之變化 (distortion of the thermal outline, focal bulge or edge sign with back heat)^{15, 19, 20}。這通常是代表著一個在乳房下緣且較表淺之病灶，對於皮膚造成較明顯之變化。

5. 不正常之局部血管形態 (Vascular anarchy) 。此指一些形態表現上悖離常態之局部血管表現，包括較扭曲、粗大之血管，或局部成星狀粗大之血管，局部粗大但中途分叉 (bifurcated) 、中斷 (fragmented) 之血管^{15, 18, 19, 30}。
6. 目測上顯示兩側之熱影像血管分佈形態不對稱者^{15, 18, 19, 30}。

其他在較早期文獻曾提出，但自 1990 年代以後便罕少言及的不正常熱影像表現，包括：患側乳房乳頭區域溫度和對側乳頭區域溫度之溫差 (Gautherie 學者建議需 $\geq 2^{\circ}\text{C}$ ，但 Hobbins 學者則提出 $>1^{\circ}\text{C}$ 及 $>1.5^{\circ}\text{C}$ 兩種切點)^{15, 19}。另有一表徵為乳頭區域之溫度和其附近同側乳房組織之平均溫度之溫差或和同側全乳之溫差 $\geq 2.5^{\circ}\text{C}$ ¹⁹。這些和乳頭區域溫度測量相關之表徵，在之後 (1990 以後) 幾未提及。最可能之原因為：並非大多數乳癌都會位於乳頭附近區域，故此表徵可能敏感度不夠。

1.5.2 乳房動態熱攝影之判讀標準

至於動態熱攝影之判讀指標，文獻中較少詳細描述^{13, 30-33}。Arora 等學者¹³甚至對動態影像之判讀方式描述極少。這可能是因為：動態熱攝影必是附屬於靜態熱攝影之後之附加檢查，學者們可沿用靜態熱攝影之判讀指標來判讀動態熱攝影，從而看原本在靜態熱攝影可見或看不出來之表徵，是否可在動態熱攝影變得不清楚或更清楚，以探討動態熱攝影是否能為靜態熱攝影有更加分之診斷效果。

第六節 以生物醫學工程之人工智慧方式判讀乳房熱攝影

自 2000 年起，Ng 等人^{17, 28, 29}以人工神經網路之方式來判讀乳房熱攝影。這是研究者需先將一些已知結果 (例如：為正常人、或良性乳房疾病、

或有乳癌) 的乳房熱攝影提供人工神經網路之軟體學習，先訓練人工神經網路軟體以其本身之人工智慧組織，自行歸納出乳房熱攝影判讀規則。然後再以其他尚未輸入人工神經網路的乳房熱攝影個案影像輸入，由人工神經網路來判讀這些測試組個案為陰性或陽性結果。然而，以人工神經網路來診斷乳癌之結果在研究文獻中顯示出分歧的結論。以 Ng 等學者之不同研究為例，其人工神經網路靜態熱攝影敏感度為 54.0%至 100%，特異度為 40.0%至 70.6%，準確度 (accuracy) 為 59.0%至 80.95%^{17, 28, 29}。

另外，Arora 等學者在其動態熱攝影之研究中，亦有一部份是以人工神經網路之方式來判讀，其敏感度為 96.7%，特異度為 26.5%，此已於第一章第三節 1.3.1 提及¹³。

以人工神經網路模式判讀乳房熱攝影，尚需注意一個問題：即研究者選擇訓練人工神經網路之個案，其選擇之種類及數量，皆會影響到人工神經網路之學習結果。但即使輸入了很大量且種類分佈廣泛 (例如：有正常、良性、惡性，且包括大及小的腫瘤)，仍不能很有效地保證其習得之人工智慧真能有效運用於之後的測試個案，因有時我們並無法完全探知人工神經網路習得之 ”判讀規則” 是否和我們設想的一樣²⁹。

第七節 以 ROC 分析應用於乳房熱攝影

ROC 分析是廣泛使用於一診斷工具之表現之評估方式，於乳房影像學之領域，曾用於全數位乳房攝影診斷表現之評估、乳房超音波判讀標準之樹立與診斷表現之評估³⁵⁻⁴⁰。當以一個或多個診斷指標來做影像診斷，再由其最適模型得到各病灶之預測為惡性之機率，及在不同切點下得到之敏感度及特異度，便可得到 ROC 曲線及曲線下面積 (AUC)。然而，上述之所有之乳房熱攝影之相關研究，事實上皆只使用單一切點或至多三個切點值來分析

敏感度及特異度，故並未真正的分析其 ROC 曲線及 AUC 值。是故，使用 ROC 分析來探討乳房熱攝影之診斷表現，並找出最適合的預測判讀模型，是我們的努力方向及研究重點。

第八節 乳房熱攝影與乳癌病灶分子標記及預後之相關性

乳癌病灶之分子標記最主要的為動情激素接受體 (Estrogen receptor, ER)、黃體素接受體 (Progesterone receptor, PR) 及人體上皮生長因子接受體 2 (Human epidermal growth factor receptor 2, HER2)，其中 ER、PR 又稱為荷爾蒙接受體 (HR, Hormone receptor)。這些接受體狀態和乳癌治療方針及臨床預後有關^{2, 41-48}。文獻上已有以乳房 X 光攝影、磁振造影及¹⁸ 氟-去氧葡萄糖正子造影表現與 ER、PR、HER2 相關性之研究^{2, 41-43, 49, 50}，然而，之前只有一篇文獻提到乳房熱攝影與 ER、PR 之相關性⁵¹，該論文之結論是乳房熱攝影與 ER、PR 並無明顯相關。我們尚未由文獻上得知是否乳房熱攝影與 HER2 有關。乳房熱攝影偵測乳癌之主要機轉，是基於惡性病灶較易造成局部乳房表面溫度之增加^{13, 15, 18, 19, 21, 52}。但也有學者認為，乳癌於熱攝影呈現高溫與否可能也代表著乳癌的特質及預後^{26, 51, 53}。是故，我們預探討乳癌 ER、PR、HER2 狀態與乳房熱攝影—包括靜態及動態熱攝影—之相關性，並進而探討是否與預後有關。

第九節 評估乳房熱攝影在臨床之運用

在研究乳房熱攝影之前，我們應對臨床乳房影像常遇見之問題予以了解，才能決定乳房熱攝影對臨床實務上較有意義之研究方向。

1.9.1 臨床乳房影像判讀時可能關切之問題

在臨床乳房影像診斷上我們沿用一套由美國放射線醫學會 (American College of Radiology, ACR) 規範之參考標準，也就是在判讀完一份乳房影像後，需對該影像下一最終評估，而 ACR 之乳房影像報告及資料系統 (Breast Imaging Reporting and Data System, BI-RADS[®] 54 將此最終評估分為 7 種分類 (categories)：

BI-RADS[®] category 0，表示此檢查仍有不確定之處，需和其他檢查互相對照 (indeterminate finding, suggest additional workup) ；

BI-RADS[®] category 1，無異常表現 (negative finding) ，建議定期追蹤；

BI-RADS[®] category 2，良性發現 (benign finding) ，建議定期追蹤；

BI-RADS[®] category 3，可能為良性發現 (probably benign finding) ，建議短期追蹤；

BI-RADS[®] category 4，有性質可疑之發現，建議切片 (suspicious finding, suggest biopsy) 。又細分 3 級: 1) 4A，低度可疑； 2) 4B，中間度可疑； 3) 4C，中等可疑。然而，ACR 並未設定一明確定量之切點界定 4A、4B、4C。大致而言，4A 是指可疑程度低，但做切片仍較保險，一般預期切片結果應為良性。4B 指可疑程度稍高，其切片結果需和影像表現對照看是否合理。4C 為可疑程度更高，我們預期其結果應為惡性。

BI-RADS[®] category 5，高度可能為惡性，需立即處理 (highly suggestive of breast cancer, suggest immediate management) 。

BI-RADS[®] category 6，已知有惡性病灶，建議適當處置 (known malignancy, suggest appropriate management) 。

在臨床處置上，BI-RADS[®] category 1 和 2 是無需特殊處理的，只要定期追蹤即可。BI-RADS[®] category 3 是設定當判讀醫師認定該病灶之惡性之機會只有<2%時稱之。BI-RADS[®] category 4 則為介於 2-94% 之”惡性可能度”，BI-RADS[®] category 5 為≥95% 之”惡性可能度”⁵⁴。其中，BI-RADS[®] categories 3 和 4A，常在臨床處置上造成判斷之爭議，因其惡性可能度不高，但可能造成受檢者之焦慮及不必要之切片（尤其是 4A）。

1.9.2 乳房熱攝影於臨床乳房影像可能之應用方向

對從事臨床乳房影像判斷及治療之醫師而言，若要評估乳房熱攝影能否成為一項有效之輔助診斷工具，其考慮之要點為：

1. 乳房熱攝影價格不高，安全，無痛。
2. 乳房熱攝影可提供的是關於病灶血管新生特質之資訊，這是一生理性之表現，和乳房 X 光攝影及超音波提供的是解剖學上之變化有所不同。
3. 我們臨床醫師對於乳房 X 光攝影及超音波判讀為 BI-RADS[®] category 3 及 4 之病灶，常會陷於是否需要做切片或追蹤之兩難中。雖然 category 3 是”可能為良性發現”，但仍需短期追蹤至少 2 年以確定其穩定性；而 category 4 雖是需要切片證實，但是大多 category 4 病灶切片結果多為良性^{54,55}，尤其是 category 4A、4B，不做切片擔心會遺漏惡性病灶而有醫療糾紛，做了又有太多之偽陽性。是故若乳房熱攝影能在這類較低危險性之病灶提供增加特異度之可能性，並不降低其既有敏感度，將是一極有價值之嘗試及研究方向。

對於一些較小之病灶，是否乳房熱攝影也能表現出相當之準確度？若答案是肯定的，則將來可考慮將熱攝影再次應用於篩檢族群。

4. 是故，我們將對病灶在最初之乳房 X 光攝影及超音波之判讀結果再依 BI-RADS® categories 分層，探究在靜態及動態熱攝影方面，於設定之乳房熱攝影判讀表徵下，在較低分級之病灶（於臨床傳統影像判讀為 category 3 及 4A、4B）之敏感度及特異度為何，及其良性之惡性病灶之評分是否不同。

我們亦將探究在靜態及動態熱攝影方面，於設定之乳房熱攝影判讀表徵下，在較小之病灶 (≤ 2 公分或 ≤ 1 公分) 之敏感度及特異度為何，及其良性之惡性病灶之評分是否不同。然而，這樣之分層分析可能使一些次族群之樣本數太少而缺乏代表性。

5. 由於過去文獻曾發現，有異常熱攝影表現之惡性病灶之預後較差^{26, 51, 53}。乳癌分子標記 (ER、PR、HER2) 雖也是與乳癌治療及預後相關之因子，但探討熱攝影表現與分子標記相關性之研究極少。我們將檢視惡性病灶之靜態及動態熱攝影表徵和分子標記、臨床分級 (clinical staging)、組織分級 (histologic grade) 之相關性，以了解是否乳房熱攝影可作為預測乳癌病灶之生物特性及預後之指標。

第二章 研究假說及目的

第一節 研究假說

我們假設:

1. 乳房熱攝影能做為在乳房 X 光攝影或超音波有不確定或可疑性質之發現時，提供輔助之診斷影像工具。
2. 乳房動態熱攝影能輔助靜態熱攝影於乳房疾病診斷。
3. 乳房靜態與動態熱攝影表徵和乳癌預後相關因子有關。

第二節 研究目的

1. 我們想要由乳房 X 光攝影或超音波有不確定或可疑性質之發現之女性族群之乳房靜態熱攝影，樹立客觀、簡易之評分系統，並由估計之 ROC 來分析最適宜之切點為何，並期望評分系統能提供可靠之診斷表現，使乳房熱攝影可為一有臨床助益之輔助診斷工具。
2. 我們將再由同一族群中有接受靜態及動態熱攝影之受試者，做靜態及動態熱攝影之判讀模型及 ROC 分析，並嘗試比較兩類熱攝影之診斷表現。
3. 我們亦將探究，是否乳癌病灶之分子標記、臨床分級、組織分級與靜態及動態熱攝影之判讀評分相關。

第三章 研究方法

第一節 研究設計

本研究設計為橫斷性研究 (cross-sectional study)。受試者為因乳房 X 光攝影或超音波有局部病灶，即將接受開刀式切片之住院個案，而於開刀前一天接受乳房熱攝影，再和開刀病理結果做比對，而決定乳房熱攝影之診斷表現。

第二節 受試者選取

3.2.1 受試者納入條件

我們擬定之納入條件為：

1. 女性；
2. 年齡介於 20 至 85 歲；
3. 在乳房 X 光攝影或乳房超音波見有乳房病灶，已排程將接受開刀式切片者，包括：
 - 1) 其乳房 X 光攝影或乳房超音波任一檢查結果判定為 BI-RADS[®] categories 4A, 4B, 4C 或 5 者；
 - 2) 其乳房 X 光攝影或超音波綜合判讀結果為 BI-RADS[®] category 3，但病患要求或其臨床醫師認定仍需接受開刀式切片者。

3.2.2 受試者排除標準

在符合前述條件之後，我們擬排除以下條件之女性，方能接受乳房熱攝影：

1. 曾接受局部或全部乳房切除者：

因乳房熱攝影有一重要之判讀標準為：局部不正常高溫處和對側鏡像處之區域之溫差，而曾接受乳房部份或全部切除者便會發生局部溫度不對稱之現象而干擾判讀。

2. 曾接受乳房真空輔助切片 (Vacuum-assisted biopsy) 者；

3. 曾於 2 天內接受乳房細針穿刺細胞學檢查者；

4. 曾於 2 週內接受乳房粗針核心切片者 (large core biopsy) ；

2~4 項之排除理由為避免局部切片造成之溫度改變；而真空輔助切片常能將病灶之一半以上之部份取出 (尤其在病灶 \leq 1.5 公分者)，更易影響乳房熱攝影之判讀。

5. 過去曾接受胸腔部位放射治療、或化學治療者。

3.2.3 研究贊助及倫委會核准

乳房熱攝影檢查及相關研究由台灣航偉科技股份有限公司 (AG Digital Technology Corporation, Taipei, Taiwan) 提供熱攝影機器及相關後處理電腦軟體。

研究之實行需獲執行檢查所在處-台大醫院倫委會之許可 (IRB, Institutional Review Board Approval of Ethics Committee)。每位受試者需於充份了解受試者說明及同意書內容並簽署同意書後，方能接受檢查。

第三節 乳房熱攝影檢查之操作方法

3.3.1 乳房熱攝影機器介紹

乳房熱攝影使用之機器，為四川航偉科技出產之熱攝影系統 (ATIR-M301 Thermal Imaging System, Associated Technology Corporation,

Chongqing, Sichuan, PROC) (圖 2, figure 2)。其主要部份為紅外線攝影儀 (uncooled microbolometer with focal plane array detector)。影像對比解析度為 14 階層 (bit depth)，個別空間解析度大小 (pixel size) 為 45×45 微米 (μm)，矩陣規模 (matrix size) 為 320×240，有效波長 8~12μm，溫度解析度 <0.1°C。而後處理之軟體為同公司研發 (M301-APP-V2.0)，判讀時可以設定之色階 (colored scale) 或灰階 (gray scale) 檢閱影像。

3.3.2 乳房靜態熱攝影之做法

乳房靜態熱攝影檢查之前，需先確定：受試者在 4 小時內未有劇烈運動、飲酒、抽煙、於乳房塗敷乳液或潤滑劑，1 天內未接受乳房 X 光攝影，其他排除條件則已詳述於第三章、第二節的 3.2.2 段落。

熱攝影是由女性之放射科技術員操作。檢查需在一受到溫度控制的、沒有外來風向之檢查室執行，室溫需控制在 23~25°C，相對溼度 50% 至 75%。檢查開始前，熱攝影儀須先開機 30 分鐘以上，以使機器各項條件趨於穩定。每一位受試者需端坐在一沒有靠背之板凳，雙手置於頭頂，上半身衣物除去，靜坐 15 分鐘，乳房需距熱攝影儀約 2.5 公尺。15 分鐘後，將攝影正面、左斜位、右斜位、左側面及右側面影像。

3.3.3 乳房動態熱攝影之做法

乳房動態熱攝影是附隨於靜態熱攝影之後。由於我們於受試者同意書會請受試者勾選願意接受只有靜態，或靜態及動態熱攝影皆做，故同意兩項 (靜態及動態) 皆執行者，我們就會於靜態熱攝影之後做動態熱攝影。然而，由於我們是選用以雙手泡冰水之方式做冷刺激，故肢端末稍可能有神經或血管病變之女性亦需排除而不能接受動態熱攝影，包括雷諾氏症 (Raynaud's

disease)、糖尿病、或可能有缺血性心臟病(冠狀動脈心臟病)者，亦不建議接受動態熱攝影。文獻上並無明文表示懷孕婦女究竟可否接受動態熱攝影之冷刺激，但為安全起見，我們亦不建議懷孕婦女接受動態熱攝影。然而，懷孕者是可以接受靜態熱攝影的，因為靜態熱攝影並不需施行任何一種型式之冷刺激，且文獻上認為紅外線本身對身體並無害^{15, 19}。

在完成靜態熱攝影後，受試者需將雙手浸泡於冰水中約 45 秒¹⁵，然後再恢復原來之坐姿，繼續以紅外線攝影儀照相，我們將在冷刺激後每 15 秒攝取一張正面之熱攝影圖像，直至至少第 5 分鐘止。之所以照到 5 分鐘，是因我們在研究前之測試發現，5 分鐘已是大多數人在冷刺激後仍可忍耐靜坐而無明顯移位之極限。而為了減輕身體之負擔，冷刺激後是令受試者雙手又腰，但以不能觸碰到乳房為原則。

第四節 乳房熱攝影之影像後處理與分析

3.4.1 影像判讀之先決條件

我們研究者之中，將有一名放射科醫師及放射科技術員負責收集受試者之臨床資料及影像，包括年齡、病灶位置及在乳房 X 光攝影及/或超音波之影像表現，及開刀之病理結果。再由此二名研究者將乳房 X 光攝影、超音波、開刀註明之病灶部位、大約之大小及範圍(但不包括病理結果及詳細影像表現)另外註記於一張紙，這張紙將給判讀熱攝影之放射科醫師做為參考。

3.4.2 乳房靜態熱攝影之判讀

我們有兩名從事於乳房影像判讀超過 10 年以上經驗之專家負責判讀乳房靜態熱攝影，每一人是隨機地分配到一半之病例。每人皆是以前述另一名

醫師及技術員提供之資訊 (即關於病灶部位及範圍之簡表) 來判讀靜態熱攝影。判讀醫師是根據以下幾項指標所組成之評分系統來分析、評比病灶在乳房熱攝影之表現：

1. (病灶處溫度) - (對側對應鏡像處溫度) = dT (單位以 $^{\circ}\text{C}$ 表示)：此徵象我們定為 IR1 sign。dT 表示兩處溫度差 (difference of temperature)。其中：當 $\text{dT} \leq 1^{\circ}\text{C}$ 時，我們評分為 0； $1^{\circ}\text{C} < \text{dT} \leq 2^{\circ}\text{C}$ 時，評分為 1；當 $\text{dT} > 2^{\circ}\text{C}$ 時，評分為 2。
2. (病灶處溫度) 和 (同側附近正常組織之溫度) 之 dT：此徵象我們定為 IR2 sign。當 $\text{dT} \leq 1^{\circ}\text{C}$ 時評為 0 分； $\text{dT} > 1^{\circ}\text{C}$ 時，則評為 1 分。
3. 為描述病灶處血管型態之表徵，分為：星狀血管 (star vessel)、倒 V 狀血管 (inverted V vessel)、片斷之血管 (fragmented vessel)、局部封閉之血管區域 (closed vessel)、形狀完整之血管及其分枝 (vascular completeness, 和 fragmented vessel 相對之詞)、分叉形血管 (bifurcated) 或指向形 (pointed) 血管、恐鳥形血管 (moa-moa vascular pattern, 其實是指血管之形狀呈不規則之粗大並有不規則、扭曲之分枝)、橫向型血管 (transverse vascular pattern)¹⁵。當病灶有上述任一表徵時即給予 1 分，無任何上述表徵則為 0 分。此表徵稱為 IR3 sign。
4. IR4 sign：為乳房局部因腫瘤造成表面之形變，包括局部後縮 (retraction) 或凸出 (bulging) 且合併有該處溫度升高 (an edge sign or bulge sign backed by heat)^{15, 20}。見有此徵象時則評分為 1，無則為 0。
5. IR5 sign：為一定性、描述性之表徵。當見到病灶處和對側鏡像處相比呈現有不對稱之高溫，稱之。見有此表徵則評分為 1，否則為 0。

3.4.3 乳房動態熱攝影之判讀指標

動態熱攝影判讀可分兩種方式：一是只以目視之方式，檢閱病灶是否能在動態熱攝影時更易看見（例如：原來靜態熱攝影看不見之病灶在動態熱攝影可見到，或相反）。另一種定量之方式，是測量病灶處之溫度是否隨時間而變化，及不同時間點時，病灶處和其他部位之溫差是否會有明顯之改變。

我們將對乳房接受冷刺激後之動態熱攝影設定一些指標、或自變項，並探討它們和病理結果 (outcome) 之關係，主要的指標包括：

1. 年齡。
2. dPre T (單位為 $^{\circ}\text{C}$): 為在靜態熱攝影時 (接受冷刺激之前)，病灶處溫度及對側相對應處溫度之溫差。
3. dPAdjT (單位為 $^{\circ}\text{C}$): 為靜態時病灶之溫度和附近正常乳房組織之溫度之溫差。
4. tdPostmPreT (單位為 $^{\circ}\text{C}$) : 為動態熱攝影序列影像之兩側 (病灶減對側) 溫差值之中位數，減去 dPreT 之後再乘以 10，得之。乳房在經過冷刺激後，其局部溫度必隨時間而有一種變化之趨勢。在此我們假設，惡性腫瘤之溫度變化應比良性 (或正常) 組織之變化遲緩，故惡性腫瘤在經過冷刺激後，其溫度可能不減反增，或降得較緩^{15, 32, 33}。因此，Jurist 及 Ohashi、Usuki 等學者認為，冷刺激後惡性病灶和良性 (或正常) 組織之差異性會更明顯³⁰⁻³³。故我們假設惡性腫瘤之此數值要比良性個案要大 (更傾向正值；即便為負值，其絕對值也應比良性個案負值之絕對值小)。然而此變項並未在先前相關文獻中有清楚之探討。

5. $\Delta T_{\text{PostmAdjT}}$ (單位為 $^{\circ}\text{C}$): 為動態熱攝影序列影像中病灶和附近正常組織溫度之中位數減去 ΔT_{AdjT} ，再乘以 10 得之。

6. 另一項為定性之表徵，即在冷刺激後，目視地觀察病灶區域之高溫或不對稱是否出現或比冷刺激前更明顯。將沿用靜態之 IR3、IR4、IR5，於靜態與冷刺激後之動態影像互相比較。此表徵基於之原理為，由於前述之學理，惡性病灶之不正常血管新生對冷刺激反應較遲緩或無反應，或下降後能較快回溫，而同側四周或對側良性組織較受冷刺激影響而溫度下降較快且反應明顯，是故惡性病灶在冷刺激後之動態影像更易突顯出來³⁰⁻³³。

由於本研究為顧及受試者耐受度與配合度，動態熱攝影時受試者是以雙手叉腰受檢，和靜態熱攝影時雙手置頭頂之姿勢不同。基於上述理由，我們並未於後處理時執行相減式熱攝影，故有效而可靠的診斷用指標在動態熱攝影更行重要。

關於病灶溫度區及附近正常組織溫度、對側組織溫度於動態影像及相對應靜態影像之 region of interest (ROI) 之選取，我們是以兩名於乳房影像學有 10 年以上判讀經驗之放射科專科醫師（如前 3.4.2 所述）達到共識而得之。動態影像之後處理與判讀是於 Matlab 7.1 R14 (The Mathworks, Inc., Natick, Massachusetts, USA) 操作介面下進行。

第五節 乳房熱攝影與乳癌病灶分子標記與預後相關性之分析

本研究參與熱攝影的乳癌患者中，其 ER、PR、HER2 分析與臨床分級、組織分級如下詳述。

乳癌的 ER、PR、HER2 statuses 將先以免疫組織化學

(immunohistochemistry) 方式分析，於本院 (臺大醫院) 病理部進行，並以 Ventana Benchmark System (Ventana Medical System Inc., Tucson, AZ, USA) 予以分析。ER、PR 染色是各自以 anti-ER clone 6F11 及 anti-PR clone 16 處理。我們遵循大多數文獻之分類^{2, 41, 56}，將 ER+ (ER-陽性) 定義為 ER 染色有 $\geq 10\%$ 陽性，PR+ (PR-陽性) 亦以 $\geq 10\%$ 為切點值。因 ER、PR 二者又屬於荷爾蒙接受體 (HR)，我們定義 HR-陽性為 ER+ 或 PR+，或兩者皆陽性；HR-陰性為 ER- 且 PR-。

HER2 是以 anti-HER2 抗體 (polyclonal, 1:1200 dilution, DAKOCytomation, Carpinteria, CA) 分析。我們依 DAKO 分類系統將 HER2 分為 0, 1+, 2+, 3+。我們定義當 HER2 為 DAKO 0 或 1+ 時，則為 HER2-(-) (HER2-陰性)，HER2 3+ 時為 HER2-(+) (HER2-陽性)。至於 HER2-2+ 則以 PathVysion assay (Vysis Inc., Downers Grove, IL) 之 Fluorescent-in-situ hybridization (FISH) 評估其 HER2 基因/染色體 17 之比例。當比例 ≥ 2 時，則定義為 HER2-陽性， < 2 則為 HER2-陰性^{41, 47, 56}。

我們另外並依 ER、PR、HER2 結果予以一綜合分類 (Composite types)：Type 1 為 HR-陽性但 HER2-陰性；Type 2 為 HER2-陽性，而不論 HR 之狀態為何；Type 3 為 ER、PR、HER2 皆為陰性，即”Triple-negative”。

此外，我們亦紀錄分析乳癌病灶之臨床分級 (clinical staging)，而分級方式是依美國聯合癌症學會 (American Joint Committee of Cancer, AJCC) TNM 系統第六版⁵⁷。但我們將分級簡化為 3 大群：stage 0 及 I，stage II，stage III 及 IV。

對於侵襲性乳管癌 (invasive ductal carcinoma)，我們亦紀錄分析其組織分級 (histologic grade) 分為 Grade I，II 及 III。

第六節 統計方法

3.6.1 受試者臨床描述性資料之分析

我們需對所有受試者做一基本的臨床資料收集與分析，包括：結果為良性及惡性之兩大組病患之年齡、乳房大小（以其慣用之胸罩大小- bra-cup size 做類別變項之區分）、停經前或停經後狀態 (menopausal status)、病灶在臨床傳統影像（乳房 X 光攝影、超音波）之綜合表現（分為鈣化病灶、合併鈣化與腫塊表現之病灶、及不含鈣化之腫塊）、病灶在病理結果測量之大小 (lesion size，公分)。連續性變項（年齡、病灶大小）將以 Student's *t*-test 或 Mann-Whitney *U* test (2 組變項比較時)、ANOVA 或 Kruskal-Wallis test (3 組變項比較時)，類別性變項（乳房大小、乳房 X 光攝影及超音波之表現）將以 chi-square test 或 Fisher's Exact test 分析。以上資料將依靜態及動態熱攝影分別陳列。

3.6.2 乳房靜態熱攝影判讀系統之分析

1. 先由各個 IR 表徵在調整年齡之下的邏輯式迴歸模型 (logistic regression model)，評估其各自之 OR，age-adjusted OR。
2. 再來樹立多變數邏輯式迴歸模型 (multiple logistic regression model):
 - 1) 選出訓練組 (training set): 我們決定以簡單隨機抽樣 (simple random sampling) 之方式，由受試者選出三分之二之個案做 training set。
 - 2) 再將先前判讀熱攝影之各項 IR 表徵 (IR1~IR5) 及年齡以多變數邏輯式迴歸 (multiple logistic regression) 之方式呈現，我們需以 forward

selection 及 backward selection 來再度確定最有統計意義的 IR 診斷表徵為那些，且將 forward selection 的進入標準 (entry) 之 P 值設為 0.05，backward selection 的 stay 的 P 值亦設在 0.05。 P 值 < 0.05 之自變項將會保留於模型中。並再依照判讀醫師及研究文獻上認為有臨床價值、但可能在 forward 及 backward selection 時 P 值較大者，仍需納入模型。

- 3) 再以 Hosmer and Lemeshow test 來檢視形成模型之 Goodness-of-fit， $P > 0.05$ 時設為 fitted model⁵⁸。

Hosmer and Lemeshow test 是將每一個案依此模型所得之預測機率依 10 等份排列，再將各份之期望值與觀察值以 Pearson chi-square statistic 檢視之⁵⁸。

- 4) 再將驗證組 (validated case) 之年齡及各 IR 表徵數值代入訓練組 (training set) 之模型，而得驗證組病灶之預測機率 (predicted propability)。由此預測機率與病理結果 (良或惡性)，可得估計之 ROC 的 AUC 及 95% 信賴區間 (confidence interval, CI)^{39,40}，及由此模型在不同切點下之敏感性及特異度、陽性預測值及陰性預測值。選定切點之標準為：

(1) 敏感度在 90% 以上者，選擇其中特異度最高者 (稱之為 cutoff(1))；

(2) Youden's Index (敏感度+特異度-1) 為最大值者^{59,60} (稱之為 cutoff(2))；

(3) 特異度在 90% 以上者，選擇其中敏感度最高者 (稱之為

cutoff(3))。

根據以上標準，需至少選擇 3 個切點。

由於乳癌是一種可能危及生命的疾病¹，是故偽陰性之考量將比偽陽性重要，也就是敏感度之重要性應大於特異度。故於切點及其敏感度、特異度估計出來後，將依此決定是前述 cutoff(1)或 cutoff(2)為最佳切點。

5) 驗證組之次族群分析:

(1) 首先，需檢視訓練組及驗證組有否在年齡、臨床影像（乳房 X 光攝影、超音波）之表現、乳房大小、停經與否、臨床影像判讀之 BI-RADS[®] category、病理結果（良或惡性）有否統計上之差異。連續性變項將以 Student's *t*-test 或 Mann-Whitney *U* test，類別變項將以 chi-square test 或 Fischer's Exact test 檢視之。由於訓練組及驗證組是以隨機抽樣產生，我們預期此二組基本條件應無統計上顯著之差異。

(2) 我們將對惡性及良性病灶在最適模型之最佳切點之下，於較低 BI-RADS[®] 分級 (BI-RADS 3、4A 或 BI-RADS 3、4A、4B) 中，探究各次族群之敏感度及特異度。

(3) 我們想要了解，是否較小之惡性病灶較易在熱攝影被遺漏。是故，我們亦將探究較小病灶 (≤ 1 公分或 ≤ 2 公分) 之敏感度及特異度。

3. 靜態表徵與乳癌分子標記及預後因子之分析:

- 1). 我們需先了解在 ER+/-, PR+/-, HR+/-, HER2+/- 及不同 composite type 之乳癌病灶是否與其基本條件 (年齡、傳統乳房影像、病灶大小、臨床分級) 有否不同。年齡及病灶大小將以 Student's *t*-test 或 Mann-whitney *U* test (針對 ER、PR、HR、HER2 分類時), ANOVA 或 Kruskal-Wallis test (依 composite type 分類時) 估計。傳統影像及臨床分級將以 chi-square test 或 Fisher's Exact test 估計。
- 2). 我們然後將分析各靜態判讀表徵與分子標記之次分類 (ER、PR、HR、HER2、composite type)、臨床分級及組織分級之相關性, 將以 Fischer's Exact test 檢視其結果。

3.6.3 靜態熱攝影之樣本數 (sample size) 及檢定力 (power) 估計

文獻上關於各 IR 表徵 (第三章、第四節、3.4.2) 之有無對於是否為惡性或良性之勝算比 (odds ratio, OR), 並無明確之探討。唯一一篇有以邏輯式迴歸來表示乳房熱攝影之判讀模型的, 為 Usuki 等學者在 1991 年發表之文獻, 然而, 該篇是以動態熱攝影為探討主題, 而非靜態熱攝影³¹。在其文獻中, 只列出多變數邏輯式迴歸, OR 最小為 1.2, 最大值為 10³¹。而再參照其他相關文獻, 無論動態或靜態熱攝影, 其單一切點之敏感度及特異度均相當分歧而未有定論 (Table I-1, I-3, I-4)。故對於類別變項之個別預測 IR 表徵, 我們先擬定 OR 為 2, 而在良性結果之個案中被熱攝影判讀為陽性之機率 (P_0), 依文獻上所示, 最可能的數值約為 0.2 至 0.4 之間^{13, 18, 29}。若以 $P_0=0.2$, α level 0.05, power 0.80, OR=2, 以 unmatched case-control study 之方式估算, 則樣本數在良性及惡性組各需 172 名個案。若 $P_0=0.4$ 而其他條件 (α , power, OR) 維持不變, 則每組各需 64 名個案。

文獻上純粹關於靜態熱攝影之研究, 主要為 Keyserlingk 及 Ng 之兩研

究團隊。若沿用前述於樣本數估計時所用之 OR 及 P_0 值及 Keyserlingk, Ng 文中之樣本數 (以樣本數較少之 Ng 之研究為例) , 可推估之檢定力如下 ($\alpha=0.05$, 雙尾): 對於類別變項之預測因子, 當在良性及惡性各組為 48, $P_0=0.2$, OR=2 時, 則檢定力為 0.31; 若 OR=3, 其他條件不變時, 檢定力升為 0.68; 若 OR=5 時則檢定力為 0.96。當 $P_0=0.4$, 各組為 48 例, OR=2 及 OR=3, OR=5 之檢定力各為 0.39, 0.75, 0.97。

3.6.4 動態熱攝影診斷表現之分析及評估

首先, 我們決定以簡單隨機抽樣 (simple random sampling) 之方式, 由有參與動態熱攝影之受試者選出三分之二之個案做訓練組。並分析訓練組與驗證組在年齡、臨床影像 (乳房 X 光攝影、超音波) 之表現、乳房大小、停經與否、臨床影像判讀之 BI-RADS[®] 分級、病理結果 (良或惡性) 有否統計上之差異。連續性變項將以 Mann-Whitney U test, 類別變項將以 Fischer's Exact test 檢視之。由於訓練組及驗證組是以隨機抽樣產生, 我們預期此二組基本條件應無統計上顯著之差異。

我們預期動態熱攝影將對靜態熱攝影有輔助之診斷價值, 基於此假設有兩種分析方式:

1. 對於有同時做靜態及動態熱攝影之受試者, 判讀醫師以用於靜態熱攝影之定性判讀表徵 (即 IR3、IR4、IR5), 同時結合檢閱靜態及動態熱攝影來評分, 再由此綜合判讀之訓練組之多變數邏輯式迴歸模型 (包括年齡) 中仍以 forward、backward selection, 生物學之合理性及 Hosmer and Lemeshow test 得到最適模型及其迴歸係數。且將 forward selection 的進入標準 (entry) 之 P 值設為 0.05, backward selection 的 stay 的 P 值亦設在 0.05。 p 值 <0.05 之自變項將會保留於模型中。並再依照判讀醫師及研究

文獻上認為有臨床價值、但可能在 forward 及 backward selection 時 P 值較大者，仍需納入模型。

此外，以只判讀靜態熱攝影之評分，得到以同樣之共變數，但不同迴歸係數之訓練組之多變數邏輯式迴歸模型 (包括年齡)。此二模型 (只判讀靜態及結合靜態與動態者) 將可各自衍伸出其驗證組之 AUC of ROC。我們並可估算兩者 AUC 之 95% CI，及兩者之 AUC 是否有統計上之差異。

2. 我們先探究只置入年齡及 dPreT 或 dPadjT 之訓練組模型 (模型 A)，dPreT、dPadjT 至少要有一項一定要在此模型內，因其代表靜態熱攝影之判讀結果。再以 Hosmer and Lemeshow test 檢視此模型之 goodness-of-fit。由此模型 A 估計其驗證組之 AUC 及 95% CI。

另外，我們再把年齡及定量表徵 (dPre T、dPadjT、tdPostmPreT 及 tdPostmPadjT) 置入訓練組模型。這些自變項 (包括年齡) 需經過 forward、backward selection 之檢視。 P 值 <0.05 之自變項將會保留於模型中。並再依照判讀醫師及研究文獻上認為有臨床價值、但可能在 forward 及 backward selection 時 P 值較大者，仍需納入模型。並以 Hosmer and Lemeshow test 檢視此模型之 goodness-of-fit。此模型 (模型 B) 須涵蓋模型 A 之自變項並再加上有生物意義之動態表徵。由此模型 B 估計其驗證組之 AUC 及 95% CI。

我們再來探究二模型驗證組之 AUC 有否統計上之差異。

3. 由 1 及 2 法之模型中，亦要分析其不同切點下之敏感度、特異度、陽性預測值、陰性預測值，方式同前靜態熱攝影所述，其可能選擇標準

為 1) 在敏感度>90%以上諸切點中，特異度最高者 (cutoff(1)); 或 2) Youden's Index 最大值時之切點 (cutoff(2)); 或 3) 特異度在 90%以上者，選擇其中敏感度最高者 (cutoff(3))。並嘗試選定最佳切點。

4. 我們將對惡性及良性病灶在較低 BI-RADS[®]分級之次族群中 (BI-RADS[®] 3、4A 或 3、4A、4B)，比較其判讀表徵之評分 (dPre T、dPAdjT、tdPostmPreT 及 tdPostmPAdjT) 有否差異。此將以 Mann-Whitney *U* test 檢視之。
5. 我們亦將對惡性及良性病灶在較小病灶之次族群中 (≤ 1 公分或 ≤ 2 公分)，比較其判讀表徵之評分 (dPre T、dPAdjT、tdPostmPreT 及 tdPostmPAdjT) 有否差異。
6. 對於有動態熱攝影影像之惡性病灶，我們將分析其在 ER+/-，PR+/-，HR+/-，HER2+/-，各 composite type 中之年齡、病灶大小、傳統影像表現、臨床分級有否不同。然後，我們將對惡性病灶各判讀表徵之評分 (dPreT、dPAdjT、tdPostmPreT 及 tdPostmPAdjT) 於不同分子標記、臨床分級及組織分級有否不同。此將以 Mann-Whitney *U* test 或 Kruskal-Wallis test 檢視之。

3.6.5 動態熱攝影之樣本數及檢定力估計

關於動態熱攝影之表徵中，較具代表性之變項為”是否有局部之高溫區域”之表徵，若依 Usuki 之研究³¹，最可能為其邏輯式迴歸模型中之 X_3 、 X_4 ， X_3 之 OR 為 9.97， X_4 OR 為 4.66，若以 OR=5 估算， α level 0.05，power 0.80， $P_0=0.2$ ，以 unmatched case-control study 來計算，則良性及惡性各組樣本數為 28。若 $P_0=0.4$ 而其他條件不變，則各組所需樣本數 27。

若沿用前述相關於樣本數估計時之 OR 值 (OR=5) 及 IR 表徵, 及 Usuki 和其他學者¹³ 之樣本數, 則檢定力推估如下($\alpha=0.05$, 雙尾): 若當 $P_0=0.2$, OR=5, 各組樣本數為 34, 60, 320 時之檢定力各為 0.87, 0.99, 1.00。當 $P_0=0.4$, 上述其他條件不變, 則檢定力各為 0.89, 0.99, 1.00。



第四章 結果

第一節 靜態熱攝影之結果

4.1.1 靜態熱攝影之臨床納入流程

我們在此先呈現關於靜態熱攝影之臨床納入流程，請見圖 3 (Figure 3)。

共有 276 名女性 (298 個病灶) 接受靜態熱攝影研究分析。

4.1.2 靜態熱攝影受試者基本資料之呈現

關於受試者基本資料，請見表 IV-1。在 298 個病灶中，174 個病灶為惡性 (乳管原位癌，22 例；侵襲性乳癌，152 例)，124 個病灶為良性。良性病灶中涵蓋 12 個高危險病灶—7 病灶為非典型乳管增生 (atypical ductal hyperplasia, ADH)，2 病灶為非典型葉狀增生 (atypical lobular hyperplasia, ALH)，另 3 者為乳突狀病灶 (papillary lesions)。綜而言之，惡性病灶者之平均年齡、病灶大小均大於良性組，且有統計上之意義。乳房大小 (以罩杯大小區分)，在良性及惡性組之分佈有統計上之意義 ($P=0.018$)，惡性組較傾向於有較小的乳房。而停經前及停經後狀態在良性組及惡性組相比之下，惡性組婦女較傾向有較高比例為停經後狀態 ($P<0.001$)，這最有可能是因為惡性組平均年齡較大之故。

良性及惡性組在傳統影像 (乳房 X 光攝影及超音波) 之表現亦有所不同：以純粹微小鈣化 (microcalcifications) 表現之病灶，較有可能為良性；當合併有腫塊之徵象時，則較傾向為惡性。在 298 個病灶中，有 281 個病灶有傳統影像報告的 BI-RADS® 分級 (Table IV-2)，其中大部份病灶之分級是在 BI-RADS® categories 4A (n=70)，4B (n=72) 及 4C (n=95)。

4.1.3 靜態熱攝影 IR 表徵之單變數分析

當以邏輯式迴歸來分析 5 個 IR 表徵與病灶結果之相關性 (表 IV-3) 時,可看到個別之 IR 表徵皆與病理結果有顯著之正相關,較高之 IR 評分之病灶較易傾向為惡性。調整年齡後的單變數分析,亦可看到類似之結果 (表 IV-3)。

4.1.4 靜態熱攝影判讀模型之樹立

我們以簡單隨機抽樣之方式,由 298 個病灶中抽出 2/3 病灶 (n=199) 做為訓練組,另外 1/3 病灶 (n=99) 為驗證組。訓練組及驗證組在年齡、病灶大小、乳房大小、停經或未停經、傳統影像學之表現、BI-RADS[®] 分佈、病理結果上,均無統計上之差異 (表 IV-4)。我們並將年齡與 5 個靜態 IR 表徵置入做 forward 及 backward selection,得到之最適模型為:

$$\text{Logit}(P)=-4.859+0.078\times(\text{Age})+0.682\times(\text{IR1})+1.675\times(\text{IR5})\dots(\text{式 1})$$

此模型之 Hosmer and Lemeshow test 之 *P* 值為 0.62,表示此模型是一適切 (fitted) 之模型。

我們再將驗證組之年齡、IR1、IR5 表徵之數值代入前述之式 1,可得驗證組中每一病灶之預測機率 (predicted probability, 即預測該病灶可能為惡性之機率),和病理結果對照得到之 AUC 的點估計值為 0.781 (95% CI: 0.683-0.855)。在預設之 3 個切點下之敏感度、特異度、陽性預測值、陰性預測值如表 IV-5。在 3 個切點之敏感度、特異度中,只有在較低切點值 (cutoff(1)) 之敏感度是>90%, Youden's Index 最高之切點 (cutoff(2)) 及另一切點 (cutoff(3)) 之敏感度皆<70%,故此 2 切點並不適用於乳癌診斷。

前述模型並未把 IR2、IR3、IR4 列入模型。然而，文獻上仍有關於此 3 個 IR 表徵用於熱攝影診斷之報告，故我們亦將年齡及 5 個 IR 表徵皆置入，以訓練組得到之模型為：

$$\text{Logit}(P)=-5.594+0.082\times(\text{Age})+0.684\times(\text{IR1})+0.075\times(\text{IR2})+0.810\times(\text{IR3})+0.485\times(\text{IR4})+1.309\times(\text{IR5})\dots(\text{式 2})$$

其 Hosmer and Lemeshow test 之 P 值為 0.28。表示此模型也是可接受的。

我們將驗證組之年齡、5 個 IR 表徵之數值代入式 2 並換算出各驗證組之預測機率後，可得到其 AUC 值為 0.800 (95% CI : 0.705-0.872)。基於 3 個切點之相對在敏感度、特異度、陽性預測值、陰性預測值如表 IV-5。這和前述式 1 之驗證組的情形類似，即只有較低之設定切點的敏感度 >90%。基於二式得到之驗證組之 AUC 並未有顯著統計上之差異 ($P=0.16$) (圖 4-6)。

4.1.5 靜態熱攝影在較小病灶之診斷表現

在靜態熱攝影之驗證組中較小病灶之診斷表現，請見表 IV-6 及 IV-7。在病灶 ≤ 2 公分者，顯示出不管是式 1 (Age-IR1-IR5) 或是式 2 (Age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5) 模型，其惡性組之預測機率皆較傾向大於良性組，且有統計上之差異 (Mann-Whitney U test; 式 1 之 P 值 0.018，式 2 之 P 值 0.009)。而再此族群最低設定切點之敏感度/特異度，在式 1 模型為 88.9% / 36%。在式 2 模型為 88.9% / 40%。

在病灶 ≤ 1 公分之驗證組次族群，其預測機率在良性組及惡性組之比較，惡性組仍傾向於有較高的預測機率，在式 1 及式 2 模型皆然，但未有統計上之意義。而在此次族群之式 1 的較低設定之敏感度/特異度為 100% /

30%，在式 2 之敏感度/特異度為 85.7% / 35%。

4.1.6 靜態熱攝影在較低 BI-RADS[®] 分級之診斷表現

若將驗證組中經傳統影像分級為 BI-RADS[®] categories 3 及 4A 之病灶來分析 (表 IV-6、IV-7)，惡性組之預測機率，以前述式 1 或式 2 模型來看，皆有高於良性組之傾向，但沒有統計上之意義 (Mann-Whitney *U* test；式 1 model 之 *P* 值 0.15，式 2 model 之 *P* 值 0.29)。而以較低設定切點來看，categories 3、4A 之病灶在式 1 之敏感度/特異度為 100% / 33.3%，在式 2 為 75% / 37.5%。

若以驗證組中之 categories 3、4A、4B 之病灶來分析，其在惡性組之預測機率，在式 1 或式 2 模型下亦較傾向比良性組高，且有統計上之意義 (式 1 之 *P* 值 0.027，式 2 之 *P* 值 0.031)。而若以較低設定切點來分析，式 1 之敏感度/特異度為 94.1% / 35.1%，式 2 為 94.1% / 37.8%。

4.1.7 靜態熱攝影判讀一致性分析

我們有隨機抽出 30 例影像 (30 個病灶)，來做參與本研究之 2 名判讀醫師之一致性分析，本研究 2 位判讀者在各個 IR 表徵之判讀一致性為：

IR1：一致率 90% (27/30) (Kappa value 0.840， $P < 0.001$);

IR2：一致率 90% (27/30) (Kappa value 0.802， $P < 0.001$);

IR3：一致率 96.7% (29/30) (Kappa value 0.839， $P < 0.001$);

IR4：一致率 96.7% (29/30) (Kappa value 0.918， $P < 0.001$);

IR5：一致率 90% (27/30) (Kappa value 0.757， $P < 0.001$)。

4.1.8 靜態熱攝影與乳癌分子標記及預後之相關性

本研究參與靜態熱攝影的乳癌患者中，共有 171 個惡性病灶 (163 名患者，年齡 27-81 歲；平均 54.2 歲；標準差 10.9 歲；乳管原位癌：20，侵襲性乳癌：151) 有病理免疫組織化學 (immunohistochemical) 分析之 ER、PR、HER2 結果。在 171 個乳癌病灶中，其在 ER+/-、PR+/-、HR+/-、HER2+/- 及各 composite types 中年齡、病灶大小、傳統影像表現、臨床分級均無顯著差異 (表 IV-8)。

各靜態表徵與乳癌分子標記之相關性列於表 IV-9。ER-陽性病灶 (IR1=0, 41.8%) 傾向於比 ER-陰性病灶 (IR1=0, 30.6%) 有較低之 IR1 評分 ($P=0.010$)，而 ER-陽性病灶比 ER-陰性病灶更傾向有較低之 IR5 評分 (ER+ : IR5=0, 25.4% ; ER- : IR5=0, 10.2% ; $P=0.037$)。IR1 評分和 PR 有顯著之反向相關 ($P=0.039$)，此種現象亦發生於 IR2 與 PR ($P=0.020$) 及 IR5 與 PR ($P=0.022$)。IR1 與 HR 成反向相關 ($P=0.029$)。5 個 IR 表徵和 HER2+/- 狀態或 composite types 並無統計上顯著之不同。但 composite type 中之 type 3 (triple-negative) 乳癌病灶比起其他 (type 1+2) 病灶而言，傾向於有較高之 IR1 評分 (type 3 : IR1=2, 45.5% ; type 1+2 : IR1 score=2, 19.2% ; $P=0.029$; 圖 7)。而 type 3 病灶也傾向於比 type 1 有較高之 IR1 評分 ($P=0.028$, 圖 7)。

在乳房靜態熱攝影與臨床分級方面，我們發現 IR2 表徵和臨床分級有顯著之正相關 ($P=0.008$, 圖 8)。相較於 stage II 或以上之乳癌而言；stage 0 和 I 之乳癌較傾向於有較多比例的陰性 IR2 結果 (stage 0, I : IR2=0, 59.4% ; stage II : IR2=0, 36.8% ; stage III 及 IV : IR2=0, 33.3%)。

在探討組織分級及 ER、PR、HER2 之相關性方面，我們有 128 例侵襲性乳管癌病灶可供分析 (表 IV-10)。我們發現 ER、PR、HR 及 composite type 和組織分級有統計上之差異。其中，ER、PR、HR 和組織分級呈顯著反向相關，而 HER2 和組織分級呈正相關。Triple-negative (type 3) 之病灶則比其

他類傾向於有較高的組織分級。而 5 個 IR 表徵中，IR1 表徵和組織分級有顯著之正相關，即較低之 IR1 評分會傾向有較低的組織分級 (表 IV-11)。

第二節 動態熱攝影之判讀結果與診斷表現

4.2.1 受試者納入流程

在接受靜態熱攝影之受試者中，有 59 人 (年齡 25-76 歲，平均 49.3 歲，SD 11.4 歲；共 63 例病灶) 選擇在靜態熱攝影後繼續接受動態熱攝影。但其中有 6 人 (7 病灶) 在冷刺激時無法配合，或冷刺激後無法維持靜坐而退出，只有 53 人 (56 病灶) 有完整之動態熱攝影影像可供判讀。納入流程請見圖 9。

4.2.2 動態熱攝影受試者之描述性資料分析

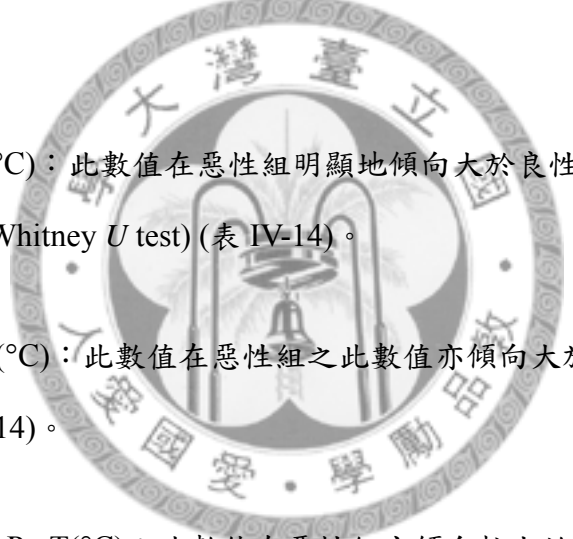
關於動態熱攝影受試者之臨床及傳統影像資料，請見表 IV-12。在接受分析之 56 例病灶中，26 例為惡性，30 例為良性。惡性病患之年齡較傾向大於良性者，且有統計上之意義 ($P < 0.001$, Student's *t*-test)。在傳統乳房 X 光攝影及超音波表現上，良性者較易傾向為不含腫塊之微小鈣化來表現，惡性者則較傾向於以含鈣化 (或不含鈣化) 之腫塊表現。惡性病灶之平均大小較良性者為大，且有統計上之意義。

良性和惡性病灶者之乳房大小，並未有明顯之不同。和良性者相比之下，惡性病患有較高之比例為停經後婦女，且有統計上顯著之差異。傳統影像報告所給予病灶之 BI-RADS[®] 分級為介於 categories 3 至 5 之間。惡性病灶易傾向於有較高之 BI-RADS[®] 分級 (表 IV-13) ($P < 0.001$, Fischer's Exact

test)。

4.2.3 動態熱攝影之判讀指標之描述性分析

我們的判讀指標分為兩種方式：第一種為判讀醫師直接目視靜態熱攝影之影像給予評分（依據靜態熱攝影前述之 IR 表徵），然後再目視動態熱攝影之後之系列影像來評分，看附上動態熱攝影之後之評分是否有改變。但比較結果只有 1 例之 IR5 size 由 0 分（只見靜態時）變為 1 分（靜態+動態綜合判讀），且此例為良性病灶，因此為偽陽性之動態熱攝影結果，其他 IR 表徵在目視靜態及附加上動態之後均無改變，是故我們將著重在定量分析，詳述如下(圖 10)：

- 
1. dPreT(°C)：此數值在惡性組明顯地傾向大於良性組 ($P=0.002$ ，Mann-Whitney U test) (表 IV-14)。
 2. dPadjT(°C)：此數值在惡性組之此數值亦傾向大於良性組 ($P=0.038$) (表 IV-14)。
 3. tdPostmPreT(°C)：此數值在惡性組亦傾向較大於良性組 ($P=0.047$) (表 IV-14)。
 4. tdPostmPadjT(°C)：此數值在良性及惡性組間並未見顯著之差異 ($P=0.65$) (表 IV-14)。

4.2.4 動態熱攝影指標之單變數分析

關於前述定量指標之單變數分析結果，請見表 IV-14。這 4 個指標中之單變數 OR 皆大於 1，但只有 dPreT 之 OR 之 P 值小於 0.05 (univariate OR=2.8,

$P=0.004$; age-adjusted OR=2.6, $P=0.014$)。

4.2.5 動態熱攝影指標之相關性分析

我們在調整年齡因子的條件下，對 4 判讀指標做 Spearman rank correlation 之分析 (表 IV-15)，發現 dPreT 和 dPadjT 具有意義之相關 ($r=0.73$, $P<0.0001$)，其他指標之間則無顯著相關。

4.2.6 動態熱攝影判讀模型之樹立

我們以簡單隨機抽樣選取出約 2/3 的病灶 ($n=37$) 做為訓練組，將上述 4 指標及年齡進行 forward 及 backward selection，結果只剩下年齡及 dPreT 二指標，但因指標 dPreT 只能代表靜態熱攝影之部分，故依據文獻上^{26,32}較常提到且最重要的參數，又加上 tdPostmPreT，因此指標代表了由靜態至動態之間，病灶及對側溫差是否受到冷刺激之影響。我們便由訓練組得到 2 個模型：

$$\text{Logit}(P)=-4.899+0.069\times(\text{Age})+1.242\times(\text{dPreT})\dots(\text{式 A})$$

此模型代表著年齡因子及靜態熱攝影之指標。其 Hosmer and Lemeshow test 之 P 值為 0.49。

另一模型為：

$$\text{Logit}(P)=-4.653+0.061\times(\text{Age})+1.078\times(\text{dPreT})+0.226\times(\text{tdPostmPreT})\dots$$

(式 B)

此模型為式 A 之外又加上了動態熱攝影之判讀指標。其 Hosmer and

Lemeshow test 之 P 值為 0.35。

而 37 個訓練組和 19 個驗證組病灶 ($n=56-37$) 在年齡、病灶大小、傳統影像病灶表現、乳房大小、停經前或停經後狀態、BI-RADS[®] 分佈、病理結果 (良或惡性) 方面之分佈均無統計上顯著之差異 (表 IV-16)。

我們再將驗證組之判讀結果各自代入式 A 及式 B，可得到基於不同的模型得到的相對應之驗證組病灶之預測機率及各自的 ROC 及 AUC 值 (表 IV-17)。這 2 個模型的驗證組之 AUC 點估計值雖相同 (0.744; 圖 11)，但在不同切點下之敏感度、特異度並不全然相同 (表 IV-17)。在較低設定切點 (cutoff(1)) 之條件下，2 模型之診斷表現是相同的 (敏感度 100%，特異度 33.3%)，但在各自 Youden's Index 最大值之切點 (cutoff(2)) 時，式 A 模型之特異度較高，式 B 模型則是敏感度較高。

4.2.7 較小病灶在動態熱攝影之結果分析

在參與動態熱攝影受試者之 56 個病灶中，有 31 個病灶 (22 例良性，9 例惡性) 是小於或等於 2 公分者。在這 31 個病灶中，良性和惡性組在 4 判讀相關指標皆無統計上顯著之差異 (表 IV-18)。但在 ≤ 1 公分之 15 個病灶中 (10 例良性，5 例惡性)，其 tdPostmPreT 在惡性組傾向高於良性組，且 P 值剛好在 0.05，其他指標則皆 $P > 0.05$ (表 IV-18; 圖 12)。

4.2.8 較低 BI-RADS[®] 分級之病灶在動態熱攝影之結果分析

動態熱攝影部分，共有 30 個病灶 (26 例良性，4 例惡性) 在傳統影像報告判讀為 categories 3、4A、4B (表 IV-13、IV-18)。

判讀相關指標在 categories 3、4A、4B 之次族群中，於良性及惡性組皆

未有統計上顯著之差異。但若只看 categories 3、4A 之病灶時 (n=19, 17 例良性, 2 例惡性), 惡性組之 tdPostmPreT 傾向比良性組要高, 且有統計上顯著之意義 ($P=0.024$; 表 IV-18, 圖 13)。

4.2.9 動態熱攝影和乳癌分子標記及預後之相關性

本研究參與動態熱攝影的乳癌患者中, 共有 26 個惡性病灶 (24 名患者, 年齡 35-76 歲; 平均 54.6 歲; 標準差 10.7 歲; 乳管原位癌: 2; 侵襲性乳癌: 24) 有病理免疫組織化學分析之 ER、PR、HER2 結果。

乳癌之相關病理表現, 諸如分子標記 (ER、PR、HER2 狀態), 及臨床分級、組織分級, 以下我們將分項詳述:

1. 動態熱攝影與 ER、PR、HER 2 之相關性:

1) 基本描述性分析 (表 IV-19):

在 26 例有動態熱攝影影像之惡性病灶中, 其年齡、病灶大小、傳統影像表現、臨床分級皆和 ER、PR、HR、HER2 狀態無顯著相關。當以 composite types 做分類時, 由於 type 3 (triple-negative) 只有 1 例, 故其表現和以 HER2 分類時近似, 因 composite type 1 是 HR-陽性但 HER2-陰性, type 2 是 HER2-陽性。以 Composite types 分類時, 上述因子亦無統計上之差異。

2) 動態及靜態表徵和 ER、PR、HER2 之相關性 (表 IV-20, 圖 14):

我們列舉出有統計上顯著相關之數據如下: ER-陰性之乳癌會比 ER-陽性之乳癌較傾向有較高的 tdPostmPreT 值 ($P=0.021$), 而

HER2-陽性則比 HER2-陰性之乳癌易有較高之 tdPostmPreT 值 ($P=0.015$) 及 tdPostmPadjT 值 ($P=0.033$)。

3) 侵襲性乳管癌之組織分級和動態熱攝影之關係 (表 IV-21、IV-22)：

在接受乳房動態熱攝影之乳癌病灶中，有 22 例侵襲性乳管癌有組織分級之結果供分析，此 22 個病灶之組織分級和 ER、PR、HR、HER2 並無明顯相關。但若依 composite type 來區分時，type 1 病灶會傾向為較低的組織分級 ($P=0.046$)。

和 grades I 及 II 之病灶相比，grade III 之侵襲性乳癌傾向有較高之靜態及動態判讀指標值，但其中只有 dPreT 有統計上顯著之意義 ($P=0.006$; 表 IV-22, 圖 15)。

4) 臨床分級和動態熱攝影之相關性：

各項靜態及動態判讀因子在此 26 例乳癌病灶中，和臨床分級 (staging 0、I : 11; staging II : 7; staging III、IV : 8) 沒有統計上顯著之相關。

第五章 討論

第一節 乳房靜態熱攝影

5.1.1 靜態熱攝影判讀表徵之樹立與診斷表現

本研究之納入族群，是在傳統影像發現局部病灶而即將開刀之婦女，在開刀前接受乳房熱攝影以和開刀病理結果比較。是故我們是以目的取向 (targeted) 之方式判讀，觀察病灶所在區域之判讀，而非篩檢式判讀。由此方式而使用的 5 項 IR 判讀表徵之單變數 odds ratio 皆 >1 ，且有統計上顯著之意義，表示此 5 個 IR 表徵皆和病理結果(良或惡性)有正面相關。

進一步做模型驗證後發現，雖然將年齡及 5 個 IR 表徵皆置入的模型之 AUC 比 Age-IR1-IR5 模型之 AUC 稍高，但兩者之 AUC 並無統計上顯著之差異。我們選擇切點之標準，仍需顧及敏感度及特異度之妥協，及臨床上對乳癌診斷之要求。因為乳癌是一延誤診斷便可能影響預後之疾病，且由於乳房手術技術之進步，相關之乳房開刀或切片安全性高，是故診斷工具之敏感度之重要性大於特異度。但我們也不能只提高敏感度而犧牲特異度，故我們在選定最低設定切點 (cutoff(1)) 時，是由敏感度 $>90\%$ 之切點中去選擇一特異度最高者。而一般統計學上公認之最佳切點，其實是 Youden's Index (敏感度+特異度-1) 最大值之切點 (cutoff(2))，但此切點未必會等於我們選定之最低切點。由本研究之靜態熱攝影之 2 組模型看來，最低設定切點之敏感度 $>90\%$ 時，其相對應之特異度只有稍高於 30%，準確度 (Accuracy) 在 64.7%~66.7%。而在 Youden's Index 最大值之切點及特異度 $>90\%$ 之切點 (cutoff(3))，敏感度皆低於 70%，此敏感度對於一診斷族群之輔助性檢查而言，並不是很理想。然而，從陽性預測值之觀點來看，在最低設定切點時，2 模型之陽性預測值皆 $>60\%$ ，這比文獻上乳房 X 光攝影

之判讀監測標準 (陽性預測值 31.5%~39.5%) 相比稍高⁵⁵。但陽性預測值是會受族群特性之影響。前述文獻所研究之對象之乳癌盛行率為 2.5/1000，和我們研究之特定族群乳癌盛行率 (58.4%，即 174/298) 不同，故陽性預測值只能用為一個參考，最重要之診斷表現參數仍為敏感度及特異度。

若將我們的結果與其他類似文獻之特定族群之乳房熱攝影結果^{13, 16, 18}相比，我們在最低設定切點之敏感度及特異度和這些研究結果是近似的。

若以最低設定切點，將驗證組中較小之病灶來分析，不管是看 ≤ 2 公分或只分析 ≤ 1 公分之病灶，其敏感度仍與全體驗證組相近，特異度變化亦不大。但若以高敏感度為優先考量，則 Age-IR1-IR5 之模型之診斷表現便已足夠，並不比 Age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5 模型遜色。

在 BI-RADS[®] 分級較低之次族群之驗證組，以最低設定切點來看，不論是 category 3、4A、4B，或更細分為 category 3、4A 之次族群，其敏感度和特異度皆和所有驗證組之結果相若。但在 Age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5 模型之 category 3、4A 之敏感度只有 75%，這最可能是因為惡性病例數在 category 3、4A 太少 (n=4)，所以只要有 1 個偽陰性，其敏感度 ($3/4=75\%$) 就會明顯降低。在較低 BI-RADS[®] 分級族群，可看出 Age-IR1-IR5 之診斷表現便已足夠。

在本研究中，我們發現 IR3、IR4 表徵雖在單變數分析時和病理結果有顯著之正相關，但在模型選擇及模型驗證之後，IR3、IR4 並未見顯著之貢獻。可能原因有二：1). IR3 是關於血管型態之表徵，但我們本研究之受試者全是亞洲 (本國) 婦女，較大比例 ($66\%=197/298$ ，表 IV-1) 之病灶是位於較小之乳房 (胸罩 A 或 B 罩杯)，且東方婦女之乳房大多較西方婦女小

而緻密⁶¹。當乳腺較緻密時，乳房之血液循環較豐富，因而致乳房本身正常和不正常之血管型態混雜而使真正不正常之血管較不易突顯出來；2). IR4 是關於”surface contour change with back heat”的表徵，也就是說，只有在較邊緣(尤其是乳房下緣)之乳癌較易偵測出，當乳癌不是位於此部位時，此 IR4 就較無助益，是故 IR4 表徵可能特異度夠，但敏感度不夠。

此部分之研究有以下幾項限制：

1. 研究族群為在傳統影像已見有局部病灶者，故無法得知對於篩檢族群之診斷表現為何。
2. 因為所謂的”高危險群病灶”樣本數只有 12，故我們是將之合併在良性組，我們也未針對原位乳管癌或各種不同次分類之侵襲癌做進一步之對照，這是因各次分類病灶之樣本數亦不足之故。
3. 為了要使 IR5 表徵更易判別，我們在研究之初便排除了曾做過乳房局部手術者，故乳房熱攝影對於術後乳房之診斷表現亦未可知。

由上述分析可得之結論為：

1. 靜態熱攝影之預測模型，用 Age-IR1-IR5 便已足夠，且此模型即便在較小病灶或較低 BI-RADS[®]分級的驗證組次族群，其敏感度仍和所有驗證組相若；
2. 在我們設定的最低切點下，當敏感度>90%時，特異度只能在 30~35%左右。然而，我們的結果和國外文獻中以類似診斷族群來做乳房熱攝影之結果相若。而當切點值及相對特異度提高時，

敏感度並不高，是故或許靜態熱攝影並無法絕對地在本族群減少不必要之切片。但因靜態熱攝影對 BI-RADS[®] 分級 3、4A 之病灶之陽性預測值 (模型 Age-IR1-IR5 為 20%；表 IV-7) 比我們臨床影像結果之陽性預測值 (16.2%, 13/80; 表 IV-2) 稍高，是故熱攝影可能可以應用於臨床決定處置 (decision making) 之參考。

5.1.2 靜態熱攝影與乳癌病灶之分子標記及預後之相關性

我們發現靜態表徵之 IR1 及 IR5 和 ER、PR 成反向相關，IR2 和 PR 亦呈反向相關。然而，過去文獻⁵¹並未看到此一現象。這最有可能的原因如下：一、Head 論文學者們⁵¹收集惡性病灶之方式與我們不同。他們是以較回溯性之方式，包括了仍存活及已死亡之乳癌個案；而我們是橫斷性研究，收集資料之立足點不同；二、他們病例分析 ER、PR 之方法及決定 ER+/-、PR+/- 之切點可能和我們不同。但該文並未詳述此點。三、我們是 5 個 IR 表徵分開分析和 ER、PR、HER2、composite types 之關聯；他們則是綜合判斷，只給予陽性判讀或陰性判讀之結果。研究設計方法及族群組成之差異，便有可能造成結果之相異。然而，該文提到不正常之乳房熱攝影表現和臨床分級有正相關，我們亦有相似之結果。Ohsumi²⁶亦發現當乳癌病灶與對側溫差 (即本研究之 IR1 sign) 較高時，病患長期存活率及預後較差，這很有可能是因較高之溫度代表著較快的腫瘤生長速率及代謝速率^{15, 17-19, 29, 34, 51, 52, 62}。

靜態之 IR3 及 IR4 表徵雖亦曾用於區分良性或惡性乳房病灶^{15, 19, 52, 62}。但我們發現 IR3 與 IR4 在乳癌病灶中，和 ER、PR、HER2 及 composite types 並無顯著相關。

當將乳癌病灶以 HER2+/- 做分類時，我們發現 5 個靜態 IR 表徵和 HER2

狀態均無顯著相關。文獻認為 HER2-陽性之惡性病灶和血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 之表現，較活躍之血管新生及較低之缺氧狀態 (lesser hypoxia) 有關^{45, 46, 48}。但我們研究中的 IR 表徵都和 HER2 之間無明顯關聯。Xie 等學者⁶³的一篇動物實驗之研究指出，熱攝影偵測到惡性腫瘤相對應的體表溫度升高現象未必全能代表腫瘤之血管新生，反而較可能是因惡性腫瘤周圍之炎性反應造成體表溫度之上升。此種論點可能可以支持我們的發現。

當將惡性腫瘤依 composite type 區分時，triple-negative 之惡性病灶比其他類病灶更傾向有較高之 IR1 評分，這是在之前乳房熱攝影之文獻未提及的。但文獻上曾有 triple-negative 病灶在乳房磁振造影表現之報告⁴¹。該文學者們發現，triple-negative 病灶比起 ER+/PR+/HER2- 病灶而言，會更傾向有較高之組織分級，較易呈現持續上升之顯影形式，較易為單一且呈現腫塊表現之病灶，且較易有腫瘤內壞死，且預候較差。雖然我們的研究受試者並未同時接受磁振造影檢查，但乳房熱攝影在 triple-negative 病灶之表現也可能反映出此類病灶之一些生物特性。

我們也發現較高臨床分級之惡性病灶較易傾向有陽性之 IR2 表徵 (IR2 score=1)，因此 IR2 可能和局部臨床分及有關。

當我們進一步分析侵襲性乳管癌之組織分級時，發現較高組織分級之病灶較傾向有較高之 IR1 評分。ER、PR、HR 和組織分級是呈反向相關，HER2 和組織分級呈正相關，但 triple-negative 病灶較易有較高之組織分級。這是因為 HER2-陽性病灶中大多數是 type 1 (HR-陽性但 HER2-陰性) 病灶，而 type 1 比起 type 2 及 3 而言，更傾向為較低組織分級之故。

究竟乳房熱攝影在偵測乳癌病灶特性時，有否比其他影像檢查特出之

處？之前研究已有以乳房 X 光攝影、磁振造影、正子造影來分析乳癌分子標記之相關性^{2, 41-44, 49}。乳房熱攝影是一非侵略性、價格不高、無痛、無游離輻射線、安全性高之檢查，也沒有像磁振造影之顯影劑可能造成過敏反應或腎因性系統纖維化 (nephrogenic systemic fibrosis, NSF) 等副作用^{64, 65}。未來乳房熱攝影也可能成為一預測乳癌分子標記及預後之可能指標，但這更需要長期追蹤之證實。

本部份研究之限制如下：1). 在一些侵襲性乳癌之次族群或乳管原位癌之樣本數不夠，故無法針對這些次族群做更進一步分析。2). 一些 IR 評分較低之病灶，也可能是因病灶位置較深而偵測不到體表溫度變化，而不是因為它們真的是”冷”的病灶 (cold lesion)。這種觀點已經由虛擬之醫學工程模型證實^{66, 67}。然而由於我們的受試者均為東方女性，大多數仍以較小之乳房 (A、B 罩杯) 為主，所以此項因素可能沒有像西方婦女影響那麼大。3). 如前段所述，我們的研究是橫斷性研究，故可能需更長期之追蹤研究。

綜而言之，我們發現乳房靜態熱攝影表現和 ER、PR 有關，triple-negative 病灶比其他類病灶而言更傾向有較高之 IR1 評分。這些相關性可有助我們更了解乳癌病灶相關分子標記之生物特性，且 IR 表徵可能在未來可做為預測乳癌預後之一項指標。

第二節 乳房動態熱攝影

5.2.1 動態熱攝影判讀表徵之樹立與診斷表現

靜態熱攝影在本研究之角色，是為傳統影像之外的輔助性檢查。而動態熱攝影是再附加於靜態熱攝影之後的另一輔助性檢查，而我們嘗試分析動態熱攝影是否能有比靜態熱攝影更多附加之輔助診斷價值。在描述性分

析時，靜態相關判讀表徵 dPreT、dPadjT 及動態之 tdPostmPreT 在良性及惡性組間有統計上顯著之差異，但另一動態因子 tdPostmPadjT 則無明顯差異。在單變數邏輯式迴歸分析時，則只有 dPreT 有統計上顯著之正相關，dPadjT 及 tdPostmPreT 則其 OR 之 *P* 值在臨界值 (borderline) 或無顯著意義 (IV-14)。在 forward, backward selection 時，也只有年齡與 dPreT 有意義。但因為我們欲探討動態因子是否能更增加診斷之準確度，故需比較只有靜態表徵及”靜態+動態表徵並存”的模型之診斷表現。我們發現只有靜態之模型 (表 IV-17 之 Model A) 及加上動態因子之模型 (表 IV-17 之 Model B) 之驗證組的 AUC 並無統計上之差異。若以最低設定切點來看，兩模型之表現相若，皆是敏感度 100%、特異度 33%。而在 Youden's Index 最大值之切點，兩模型之敏感度 (50~70%) 均偏低。也就是說，動態判讀表徵並未更增加診斷之正確度。

我們以此種定量的判讀表徵用於動態熱攝影，是因為以目視判讀之定性法中，只有 1 例之靜態及動態之 IR5 有改變且為偽陽性，故我們決定以定量之方式來探討動態熱攝影之診斷價值。所以我們對於因子選取之方式較近於 Jurist 等學者之方式^{32,33}，而和 Ohashi 等學者³⁰之選取方式及結果較不同。這可能是因以下原因：1). Jurist 的冷刺激方式和我們相同，也是以手泡冰水以引發全身性交感神經反應之方式進行；而 Ohashi 則是以風扇吹向乳房以做為冷刺激之方式。應以何種方式進行冷刺激，一直並無定論。雖然文獻上^{15,32,33}認為以冰水進行冷刺激之效果最完全，且對於全乳引發之溫度下降最均勻，不似以風扇或酒精噴灑易有冷刺激不均勻之現象。然而，以冰水進行之冷刺激可能是三種方式中，受試者最感不適之方式，因此配合度可能不佳或易移動。另外，以風扇或酒精為冷刺激，是一種較局部冷卻之方式，其可能之原理，是基於移除冷刺激後之 3 至 5 分鐘內，乳房表面溫度會逐漸升高而回溫，此時之影像便可和冷刺激剛移除時之影像相比。而手浸泡冰水之方

式，其效果較為全面而持久。由圖 10 可知，即使在冷刺激移除後 5 分鐘內，較正常處溫度似尚未回溫，甚至仍有緩慢下降之趨勢，故其溫度表現可能與酒精或風扇之冷刺激方式不盡相同。然而文獻上並無將此三種方式同時探討之研究供參考。2). 我們研究族群可能和 Ohashi 的較不相同。3). Ohashi 等作者對於靜態熱攝影評估之敏感度的定義，是在靜態及動態皆真陽性者才計入敏感度，但只有靜態真陽性、動態偽陰性之乳癌未計入敏感度之估計，這和我們之設定不同。所以，Ohashi 的靜態熱攝影之敏感度可能比我們預期的稍低，因而使動態熱攝影較突顯出優勢。

事實上，不只是冷刺激之方式在不同研究中有所差異，有關於動態熱攝影判讀表徵之樹立，文獻上亦未明確討論^{13, 16, 30, 32, 33}。但一般是以較定性目測之方式去判讀，只有 Jurist 較涉及定量之部分。

在接受動態熱攝影之受試者中，若再由驗證組 (n=19) 中以較小病灶者或 BI-RADS[®] 分級較低再進行次族群分析，樣本數將會太少而不易分析。是故我們便以全部動態熱攝影病灶來做較小病灶及較低 BI-RADS[®] 分級之次族群分析，我們發現在 ≤ 1 公分之病灶，tdPostmPreT 在惡性組有較大於良性組之傾向，但 P 值為臨界值 ($P=0.050$)。在 category 3、4A 之次族群中，惡性組之 tdPostmPreT 亦顯著地傾向大於良性組。若可收錄到更多受試者時，或許統計上之意義會更明顯。

在此部分研究之限制如下：

1. 由於在靜態熱攝影及動態熱攝影二者軟體設計之限制，ROI 需在靜態熱攝影及動態熱攝影各自選取一次，故我們只能做到盡量使兩者之 ROI、pixel size 與圈選部位相同，但其中必存在著某種誤差。為了減少此種誤差，我們採用 2 位專精於乳房影像學之放射科專科

醫師對 ROI 選取達到共識之方式，以企圖減少此種誤差。

2. 以手泡冰水之方法，並不是非常舒適之冷刺激方式。或許以後可嘗試其他方式。
3. 動態熱攝影整體判讀流程較耗時，可能要設計更簡易快速之判讀軟體。

在此部分之結論為：動態熱攝影之判讀因子可能對靜態熱攝影未見附加之明顯助益。於最低設定切點時，對於較小病灶或較低 BI-RADS® 分級病灶於動態熱攝影之相關判讀表徵可能仍有診斷上之價值。然而，這需更大樣本之研究來證實上述觀點。

5.2.2 乳房動態熱攝影與乳癌分子標記與預後之相關性

有接受動態熱攝影且為惡性之病灶 (n=26) 中，當依 HR 及 HER2 再分成 3 大類，如同靜態熱攝影之 composite type 時，type 3 (triple-negative) 只剩 1 例，故 composite type 之分類在動態熱攝影之意義較小。

另外，此 26 例不論是依 ER、PR 或 HR、HER2、composite type 分類，其中之病灶大小、年齡、傳統影像表現及臨床分級均無顯著差異。表示這些基本因子在 ER+/-，PR+/-，HR+/- 及 HER2+/- 組均無統計上不同。2 項靜態的判讀表徵—dPreT、dAdjT 和分子標記亦無顯著相關，但動態熱表徵之 tdPostmPreT 和 ER 有顯著之反向相關，和 HER2 有顯著之正相關。由此可推論動態之判讀表徵和分子標記之相關性比靜態表徵明顯。在此部分之靜態表徵和分子標記關聯不顯著，這和前述靜態 (第四章，4.1.8) 表徵和分子標記有顯著相關之結果不同，這最有可能是因可供分析靜態熱攝影乳癌病灶之樣本數 (n=171) 遠大於動態熱攝影乳癌病灶之樣本數 (n=26)，故較易看出

其差異性。但當在此動態之次族群中之靜態表徵意義不顯著時，卻看到動態表徵和 ER 及 HER2 有顯著相關，這表示動態表徵可能與靜態表徵有不同之生物意義。尤其 2 個動態表徵皆和 HER2 有正相關，相較於之前靜態部分之 IR 表徵及動態部分之 2 靜態表徵 (dPreT, dPAdjT) 與 HER2 均無相關。這最有可能之解釋為：HER2 為和腫瘤血管新生有正相關之分子標記⁴⁵⁻⁴⁸，而動態熱攝影之判讀表徵是基於失去正常交感神經控制之異常擴張之新生血管，較不易有因冷刺激而收縮之表現，則此處之溫度在冷刺激後下降較緩或無下降，但正常/良性處之溫度在冷刺激後溫度下降較明顯，以致於異常血管新生處之病灶與附近或對側正常組織之溫差會在冷刺激後加大。故 2 動態相關表徵傾向和 HER2 成正相關便可得到合理之解釋。我們可說動態表徵和血管新生有更密切之關聯。

然而，在侵襲性乳管癌中，只有靜態的 dPreT 表徵和組織分級有顯著正相關。dPreT 越大者，可能侵襲性乳管癌之分化程度越差。其他靜及動態表徵雖然也有在 grade III 之數值較高之傾向，但 *P* 值均不顯著。此可能之解釋如下：組織分級之判定分三項目：tubule formation、nuclear pleomorphism 及 mitotic activity^{68, 69}。可能代表著組織分級之上述標準及生物特性未必和血管新生及動態表徵完全直接相關。但真正的意義仍未能從本研究得到絕對清楚之答案。

在這些病灶中，侵襲性乳管癌之組織分級仍和 ER、PR、HR 及 HER2 並未呈顯著相關，此點和靜態熱攝影之結果不同，這很可能是因樣本數不夠的關係。但當以 composite type 做分類時，type 1 病灶傾向有較低的組織分級。這些和以靜態熱攝影之 128 例侵襲性乳管癌病灶之結果相若 (表 IV-10)。

本部分研究之限制如下：

1. 惡性病灶樣本數 (n=26) 不夠大。此點影響到 triple-negative 乳癌 (n=1) 之評估，也可能是很多估計之統計結果不顯著之原因。
2. 侵襲性乳管癌之樣本數 (n=22) 不夠大。這可能亦影像到動態熱攝影與組織分級之分析。

綜而言之，在這個次族群，我們看到靜態表徵和乳癌 ER、PR、HR、HER2 並無顯著相關，而動態表徵和 ER、HER2 及 composite type 有關，尤其是與 HER2 之相關更為明顯，腫瘤之血管新生或許可解釋此一現象。若能予以長期追蹤，可能會看到更明確之結果。

第三節 總結

我們本研究發現，對於在傳統影像已見局部病灶之婦女接受乳房熱攝影檢查時，在靜態熱攝影之診斷表現之研究上，Age-IR1-IR5 的預測模型便已足夠。在最低設定切點下，當敏感度>90%時，特異度並不高，但和其他相關文獻結果相若。動態熱攝影之表徵並未能給予靜態表徵之外更佳之輔助診斷表現。在乳癌病灶與乳房熱攝影表徵方面，在接受靜態熱攝影之族群，IR1、IR2、IR5 和 ER、PR、HR 及 triple-negative 狀態有相關性。在同時接受靜態及動態熱攝影之次族群惡性病灶，動態表徵顯示與 HER2 之相關尤其明顯。動態表徵可能和血管新生有關。

願景：若將來能追蹤更長時間，更可能探究乳房熱攝影判讀表徵能否成為預測乳癌預後及長期存活之指標，及是否能應用於篩檢族群。

參考文獻

1. 台灣癌症登記年度報告 民國 95 年癌症侵襲癌發生率及死亡率 In: 行政院衛生署國民健康局; 2007.
2. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, et al. Estrogen Receptor-negative invasive breast cancer: Imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression. *Radiology* 2008;246(2):367-75.
3. Houssami N, Irwig L, Simpson JM, McKessar M, Blome S, Noakes J. Sydney Breast Imaging Accuracy Study: Comparative sensitivity and specificity of mammography and sonography in young women with symptoms. *Am J Roentgenol* 2003;180(4):935-40.
4. Wolfgang B, Andreas N, Peter O, Petra D-D, Martina D. Clinically and mammographically occult breast lesions: Detection and classification with high-resolution sonography. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 2000;21(4):325-36.
5. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8469-76.
6. Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and Mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351(5):427-37.
7. Nyström L, Wall S, Rutqvist LE, et al. Breast cancer screening with mammography: overview of Swedish randomised trials. *The Lancet* 1993;341(8851):973-8.

8. Tabár L, Gad A, Holmberg LH, et al. Reduction in mortality from breast cancer after mass screening with mammography : Randomised Trial from the Breast Cancer Screening Working Group of the Swedish National Board of Health and Welfare. *The Lancet* 1985;325(8433):829-32.
9. Beahrs OH, Shapiro S, Smart C, McDivitt RW. Summary report of the working group to review the National Cancer Institute-American Cancer Society Breast Cancer Detection Demonstration Projects. *J Natl Cancer Inst* 1979;62(3):647-50.
10. Majid AS, de Paredes ES, Doherty RD, Sharma NR, Salvador X. Missed breast carcinoma: Pitfalls and pearls. *Radiographics* 2003;23(4):881-95.
11. Huynh PT, Jarolimek AM, Daye S. The false-negative mammogram. *Radiographics* 1998;18(5):1137-54.
12. Kuhl CK, Schmutzler RK, Leutner CC, et al. Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: Preliminary results. *Radiology* 2000;215(1):267-79.
13. Arora N, Martins D, Ruggerio D, et al. Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *Am J Surg* 2008;196:523 - 6.
14. Joro R, Laaperi AL, Soimakallio S, et al. Dynamic infrared imaging in identification of breast cancer tissue with combined image processing and frequency analysis. *J Med Eng Technol* 2008;32(4):325-35.
15. Hobbins WB. Thermography of the breast- a skin organ. In: Gautherie M, Albert E, Keith L, eds. *Thermal assessment of breast health*. Lancaster, UK: MTP Press Limited; 1983:37 - 48.
16. Parisky YR, Sardi A, Hamm R, et al. Efficacy of computerized infrared imaging analysis to evaluate mammographically suspicious lesions. *AJR*

2003;180:263 - 9.

17. Ng EY, Fok SC, Peh YC, Ng FC, Sim LS. Computerized detection of breast cancer with artificial intelligence and thermograms. *J Med Eng Technol* 2002;26(4):152-7.

18. Keyserlingk JR, Ahlgren PD, Yu E, Belliveau N. Infrared imaging of the breast: initial reappraisal using high-resolution digital technology in 100 successive cases of stage I and II breast cancer. *The Breast J* 1998;4:245 - 51.

19. Gautherie M. Improved system for the objective evaluation of breast thermograms. *Prog Clin Biol Res* 1982;107:897-905.

20. Isard HJ. Thermographic "edge sign" in breast carcinoma. *Cancer* 1972;30(4):957-63.

21. Foster KR. Thermographic detection of breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag* 1998;17(6):10-4.

22. Hsieh HY. Evaluation and implementation of dual-spectrum IR spectrogram diagnostic system on breast cancer detection. [Master]. Taipei: National Taiwan University; 2008.

23. Threath B, Norbeck JM, Ullman NS, Kummer R, Roselle PF. Thermography and breast cancer: An analysis of a blind reading. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1980;335(Thermal Characteristics of Tumors Applications in Detection and Treatment):501-19.

24. Haberman JD, Love TJ, Francis JE. Screening a rural population for breast cancer using thermography and physical examination techniques: methods and results-a preliminary report. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1980;335(Thermal Characteristics of Tumors Applications in Detection and Treatment):492-500.

25. Gautherie M, Gros CM. Breast thermography and cancer risk prediction.

Cancer 1980;45:51 - 6.

26. Ohsumi S, Takashima S, Aogi K, Usuki H. Prognostic value of thermographical findings in patients with primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2002;74(3):213-20.

27. Gautherie M. Temperature and blood flow patterns in breast cancer during natural evolution and following radiotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1982;107:21-64.

28. Ng EY, Kee EC. Advanced integrated technique in breast cancer thermography. *J Med Eng Technol* 2008;32(2):103-14.

29. Ng EY, Ung LN, Ng FC, Sim LS. Statistical analysis of healthy and malignant breast thermography. *J Med Eng Technol* 2001;25(6):253-63.

30. Ohashi K, Uchida I. Applying dynamic thermography in the diagnosis of breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2000;19(3):42-51.

31. Usuki H, Teramoto S, Komatsubara S, et al. Advantages of subtraction thermography in the diagnosis of breast disease. *Biomedical Thermology* 1991;11(4):286-91.

32. Jurist JM, Myers DB. Stress thermometry and breast disease. Does the computer make screening work? *J Reprod Med* 1982;27(11):690-6.

33. Jurist JM, Myers DB. Stress thermography in breast cancer. *Biomed Sci Instrum* 1981;17:7-10.

34. Head JF, Wang F, Lipari CA, Elliott RL. The important role of infrared imaging in breast cancer. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2000;19(3):52-7.

35. LeCarpentier GL, Roubidoux MA, Fowlkes JB, et al. Suspicious breast lesions: assessment of 3D Doppler US indexes for classification in a test population and fourfold cross-validation scheme. *Radiology* 2008;249(2):463-70.

36. Drukker K, Gruszauskas NP, Sennett CA, Giger ML. Breast US computer-aided diagnosis workstation: Performance with a large clinical diagnostic population. *Radiology* 2008;248(2):392-7.
37. Forsberg F, Piccoli CW, Merton DA, Palazzo JJ, Hall AL. Breast lesions: Imaging with contrast-enhanced subharmonic US-initial experience. *Radiology* 2007;244(3):718-26.
38. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005;353(17):1773-83.
39. Hanley JA, McNeil BJ. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983;148(3):839-43.
40. Hanley JA, McNeil B. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143(1):29-36.
41. Uematsu T, Kasami M, Yuen S. Triple-negative breast cancer: Correlation between MR imaging and pathologic findings. *Radiology* 2009;250(3):638-47.
42. Makkat S, Luypaert R, Stadnik T, et al. Deconvolution-based dynamic contrast-enhanced MR imaging of breast tumors: Correlation of tumor blood flow with human epidermal growth factor receptor 2 status and clinicopathologic findings-preliminary results. *Radiology* 2008;249(2):471-82.
43. Chen JH, Nalcioglu O, Su MY. MR imaging features of invasive breast cancer correlated with hormonal receptors: does progesterone receptor matter? *Annals of Oncology* 2008;19(5):1024-6.
44. Katrina RB, Monica B, Rosemary DC, Carol AP, Vincent C. Descriptive analysis of estrogen receptor (ER)-negative, progesterone receptor (PR)-negative, and HER2-negative invasive breast cancer, the so-called triple-negative

phenotype. *Cancer* 2007;109(9):1721-8.

45. Konecny GE, Meng YG, Untch M, et al. Association between HER-2/neu and vascular endothelial growth factor expression predicts clinical outcome in primary breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* 2004;10(5):1706-16.

46. Blackwell KL, Dewhirst MW, Liotcheva V, et al. HER-2 Gene amplification correlates with higher levels of angiogenesis and lower levels of hypoxia in primary breast tumors. *Clinical Cancer Research* 2004;10(12):4083-8.

47. Konecny G, Pauletti G, Pegram M, et al. Quantitative association between HER-2/neu and steroid hormone receptors in hormone receptor-positive primary breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(2):142-53.

48. Kumar R, Yarmand-Bagheri R. The role of HER2 in angiogenesis. *Seminars in oncology* 2001;28:27-32.

49. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, et al. The effects of estrogen, progesterone, and C-erbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007;48(8):1266-72.

50. Bo Kyoung S, Etta DP, Cherie MK, et al. Correlation of HER-2/neu overexpression with mammography and age distribution in primary breast carcinomas. *Academic Radiology* 2006;13(10):1211-8.

51. Head JF, Wang F, Elliott RL. Breast thermography is a noninvasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Ann N Y Acad Sci* 1993;698:153-8.

52. Wang J, Chang KJ, Chen CY, et al. Evaluation of the diagnostic performance of infrared imaging of the breast: a preliminary study. *BioMedical Engineering OnLine* 2010;9(1):3.

53. Isard HJ, Sweitzer CJ, Edelstein GR. Breast thermography. A prognostic

indicator for breast cancer survival. *Cancer* 1988;62(3):484-8.

54. D'Orsi CJ, Bassett LW, Berg WA, et al. ACR BI-RADS[®] - Mammography.

In: ACR Breast Imaging Reporting and Data System, Breast Imaging Atlas 4th ed. Reston, VA: American College of Radiology; 2003.

55. Sickles EA, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, et al. Performance benchmarks for diagnostic mammography. *Radiology* 2005;235(3):775-90.

56. Lin CH, Liao JY, Lu YS, et al. Molecular subtypes of breast cancer emerging in young women in Taiwan: Evidence for more than just westernization as a reason for the disease in Asia. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009;18(6):1807-14.

57. Greene F, Page D, Fleming I, et al., eds. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York, NY: Springer; 2002.

58. Allison PD. Binary logit analysis: details and options. In: Logistic regression using the SAS[®] system: theory and application. Cary, NC, USA: SAS Institute; 1999:31-80.

59. Hilden J, Glasziou P. Regret graphs, diagnostic uncertainty and Youden's Index. *Statistics in Medicine* 1996;15:969 - 86.

60. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 1950;3:32 - 5.

61. Wang J, Shih TTF, Hsu JCH, Li YW. The evaluation of false negative mammography from malignant and benign breast lesions. *Clinical Imaging* 2000;24(2):96-103.

62. Isard HJ. Thermographic "edge sign" in breast carcinoma. *Cancer* 1972;30:957 - 63.

63. Xie W, McCahon P, Jakobsen K, Parish C. Evaluation of the ability of digital infrared imaging to detect vascular changes in experimental animal tumours. *International Journal of Cancer* 2004;108(5):790-4.

64. Broome DR, Girguis MS, Baron PW, Cottrell AC, Kjellin I, Kirk GA. Gadodiamide-associated nephrogenic systemic fibrosis: Why radiologists should be concerned. *Am J Roentgenol* 2007;188(2):586-92.
65. Swaminathan S, Horn TD, Pellowski D, et al. Nephrogenic systemic fibrosis, gadolinium, and iron mobilization. *N Engl J Med* 2007;357(7):720-2.
66. Jiang L, Zhan W, Loew MH. Dynamic thermal modeling of the normal and tumorous breast under elastic deformation. In: *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention – MICCAI 2008*; 2008:798-805.
67. Ng EYK, Sudharsan NM. An improved three-dimensional direct numerical modelling and thermal analysis of a female breast with tumour. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine* 2001;215(1):25-37.
68. Dillion DA, Guidi AJ, Schnitt SJ. Pathology of invasive breast cancer. In: Harris JR, Morrow M, Lippman ML, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2010:374-407.
69. Elston CW, Ellis IO. Assessment of histologic grade. In: Elston CW, Ellis IO, eds. *The breast*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998:365-84.

Table I-1. Systematic review of breast thermography

Author, year	Design/ duration/ population/ type of examination	Age (years)	Sample size	Measurement	Outcome	Statistical method or analytical method
Haberman et al, 1980	Cross-sectional/ 1974-1977/ Screening/ Steady-state thermography (thermo)	Range not mentioned/ 10% below 40 years	39,802	Breast cancer Prevalence (P)/ Sensitivity (Sen) of thermo and thermo plus physical examination (PE)	P=1.78/1000(71/39802); Sen=78.9% (56/71) overall Sen=70.6%(<50y); Sen=85% (Thermo+PE)	Descriptive statics for prevalence and sensitivity
Threatt et al, 1980	Cross-sectional/ 1973-77/ Screening/ Steady-state thermo +mammography (mam) +PE	35-74	515	Sen (prevalent and incident cancers)/ false-positive (FP) rate/ Concordance for the first and repeated reading	Sen (prevalent) 47%; Sen (incident) 42%/ FP: range 17-73%; mean 38%/ Kappa 0.290-0.623	Descriptive statics for Sen and FP; Kappa statistics
Jurist et al, 1982	Cross-sectional/ Study period not clearly stated/ asymptomatic and sympatomatic women/ dynamic thermography	Not clearly stated	721 (140 normal; 19 with breast cancer; 562 with benign lesions)	Transformed scores from GST scoring system/ Sen, Spe from different cut-off by transformed scores (benign cases as “disease-negative”)	When cut-off 1). >-0.944, sen 93.5%, spe 50% 2). >0, sen 90%, spe 57.4%; 3). >0.15, sen 87.1%, spe 60.1%	Sen, spe measurements derived from 3 cut-off points

(To be continued in the next page)

Table I-1. Systematic review of breast thermography (Continued from the previous page)

Author, year	Design/ duration/ population/ type of examination	Age (years)	Sample size	Measurement	Outcome	Statistical Method or analytical method
Usuki et al, 1991	Cross-sectional study /period not stated/ Women with benign and malignant breast lesions./ Dynamic thermo without and with subtraction	Range not clearly stated	376 (malignant: 56; benign: 320)	Sen, spe and accuracy of non-subtraction and subtraction dynamic thermo	Non-subtraction: Sen 85.7% (48/56); Spe 65.6 % (210/320); Accuracy 68.6%/ Subtraction: Sen 89.3% (50/56); Spe 78.4% (251/320) Accuracy 80.1%	Logistic regression (single cut-off)
Keyserlingk, et al, 1998	Cross-sectional/ Study period not mentioned (but as of Aug 1995)/ biopsy proven malignant and benign cases/ Steady thermo + mam	31-84 (mean 53 years)	200: 100 cancer cases (DCIS: 4, stage I: 42, stage II: 54) / 100 benign cases	Sen of mam Sen of thermo Sen of mam+ thermo Sen of PE+mam+thermo Spe of thermo	Thermo sen 83%, spe 81%; mam sen. 85%; Mam+thermo sen: 93%; Mam+thermo+PE sen 98%.	Descriptive statics of sen, spe

(To be continued in the next page)

Table I-1. Systematic review of breast thermography (Continued from the previous page)

Author, year	Design/ duration/ population/ type of examination	Age (years)	Sample size	Measurement	Outcome	Statistical Method or analytical method
Ohashi, et al, 2000	Cross-sectional/ 1989-1994/ biopsy proven malignant and benign cases/ steady+ dynamic thermo	Not clearly stated	828 (728 breast cancer women and 100 benign cases)	Sen, spe of steady thermo and steady + dynamic thermo in overall population and sen in different stages	Steady: sen 54%; spe 59%; Steady+dynamic: sen 82%, spe 48%/ T0 stage: steady sen 71.4%, steady + dynamic 71.4%; T1: steady sen 58.3%, steady + dynamic sen 85.6%; T2: steady 73.9%, steady + dynamic sen 87.8%; above T3: steady sen 91%, steady + dynamic sen 97.7%	Descriptive statics of sen, spe
Ng, et al, 2001	Cross-sectional/ Study period not clearly stated/ asymptomatic and symptomatic cases/ steady thermo, artificial neural network (ANN)	Cancer: 45+/-5; benign: 46+/-10; Healthy: 51+/-8)	82 (cancer: 4; benign: 48; healthy : 30)	Sen; Spe; PPV; NPV; Acc (disease positive: benign and cancer; disease negative: healthy) (*disease positive: cancer; disease negative: benign and healthy)	Sen 54% (*75%) Spe 67% (*55%) PPV 74% (*8%) NPV 46% (*98%) Accuracy 59% (*56%)	ANN

(To be continued in the next page)

Table I-1. Systematic review of breast thermography (Continued from the previous page)

Author, year	Design/ duration/ population/ type of examination	Age (years)	Sample size	Measurement	Outcome	Statistical Method or analytical method
Parisky et al, 2003	Cross-sectional /4-yr trial (5 centers; period of time not stated)/ for suspicious lesions on mammography/ dynamic thermo	Range not clearly stated	769 (875 lesions; malignant: 187; benign; 688)	Sen; Spe; NPV; PPV	Overall: Sen 97% Spe 14% NPV 95% PPV 24% For lesions excluding “microcalcifications alone”: Sen 99% Spe 18% NPV 99% PPV 27%	Descriptive statistics for sen, spe, NPV, PPV
Arora et al, 2008	Cross-sectional/ 2000-2004/ suspicious lesions on mam and ultrasound/ 3 modes (scores) for interpretation: screening, clinical, ANN	23-85 (mean 51)	92 women (94 lesions: malignant: 60; benign: 34)	Sen, spe of three modes	Screening mode: sen 96.7%; spe 11.8%; Clinical mode: sen 90%; spe 44.1%; ANN: Sen 96.7% ; spe 26.5%	Descriptive statistics for sen and spe

(To be continued in the next page)

Table I-1. Systematic review of breast thermography (Continued from the previous page)

Author, year	Design/ duration/ population/ type of examination	Age (years)	Sample size	Measurement	Outcome	Statistical Method or analytical method
Ng et al, 2008 (the study participants same as that in Ng et al, 2001)	Cross-sectional/ Study period not clearly stated/ asymptomatic and symptomatic cases/ steady thermo	Cancer patients: 45+/-5; benign: 46+/-10; Healthy: 51+/-8)	82 (cancer: 4; benign: 48; healthy : 30)	Sen; Spe; Accuracy (disease positive: benign and cancer; disease negative: healthy; the detailed contingency table was not shown in the study)	Sen 100%; spe 71%; Accuracy 81%	Three-step method: 1). Linear regression 2). ANN 3). ROC (single cut-off)

Steady: steady-state thermography; Sen: sensitivity; P: prevalence; thermo: thermography; PE: physical examination; mam: mammography; FP: false-positive; Spe: specificity; GST: Graphic stress telethermometry. NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.

Acc: accuracy; ANN: artificial neural network.

Table I-2. Ville Marie Infrared Imaging (IR) Grading Scale (modified from Keyserlingk et al., 1998)

Signs

1. Asymmetric vascular pattern (excluding abscess or recent operation)
2. Vascular morphological abnormalities or anarchy: tortuous vessels with aberration of the vascular distribution
3. A focal increase of temperature (dT) compared to the contralateral mirror site with $dT \geq 1^\circ\text{C}$
4. A focal increase of temperature compared to the contralateral mirror site with $dT \geq 2^\circ\text{C}$
5. A focal increase of temperature compared to the rest of the same breast: $dT \geq 3^\circ\text{C}$
6. The difference of the global heat of the involved side from that of the contralateral breast: $dT \geq 1.5^\circ\text{C}$.

Scaling system:

- IR1: without or with any mild vascular pattern described above
- IR2: featuring prominent, symmetrical vascular pattern; or moderate but stable vascular pattern over serial exams
- IR3: one sign (as described above)
- IR4: two signs
- IR5: three signs.
-

Modified from reference No. 18.

Table I-3. The diagnostic performance of dynamic thermography of the breast (modified from Jurist et al., 1982)

	C>-0.944		C>0.000		C>0.150	
	Sen (%)	Spe (%)	Sen (%)	Spe (%)	Sen (%)	Spe (%)
Normal vs Cancer	93.5	72.5	90.3	80.8	87.1	82.3
Benign vs Cancer	93.5	50.0	90.3	57.4	87.1	60.1

Modified from reference No. 32.

Normal vs Cancer: The comparison between normal volunteers and cancer cases.

The sensitivity (Sen) = (the number with positive test)/ the number of cancers based on a given cut-off value (C).

The specificity (Spe) = (the number with negative tests)/ the number of normal volunteers based on a given cut-off value (C).

Benign vs Cancer: The comparison between biopsy-verified benign cases and cancer cases.

The sensitivity : the same as above.

The specificity = (the number with negative tests)/ (the number of benign cases) based on a given cut-off value (C).

A positive test indicated if a lesion having a transformed score higher than a given cut-off value.

A transformed score = (GST score-78.8)/10; where a GST score was a weighting scoring system for a lesion, ranging from 1 to 99 points.

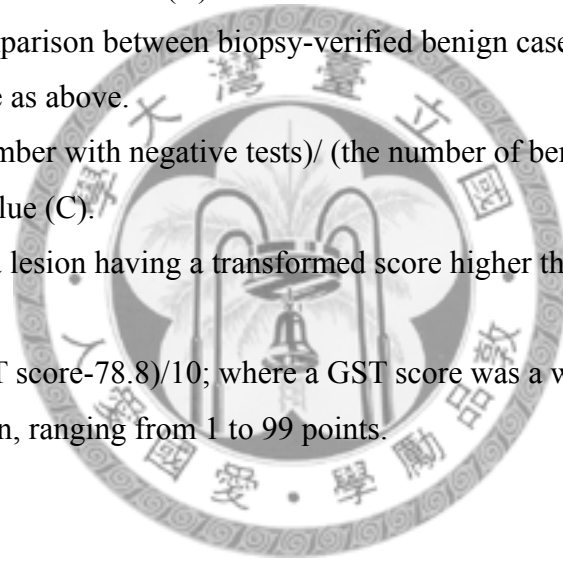


Table I-4. The diagnostic performance of non-subtraction dynamic thermography and subtraction thermography of the breast (modified from Usuki et al.,1991)

	Test (+) (n) † (Score > 4.46×10^{-7})	Test (-) (n) (Score < 4.46×10^{-7})	Sen (%)	Spe (%)
Non-sub				
Benign	110	210	85.7	65.6
Malignant	48	8		
Sub				
Benign	69	251	89.3	78.4*
Malignant	50	6		

Modified from reference No. 31.

†The authors did not clarify the test result if the score = 4.46×10^{-7}

Test (+): positive thermographic result; Test (-): negative thermographic result.

Non-sub: Non-subtraction dynamic thermography.

Sub: subtraction dynamic thermography.

* $p < 0.01$ (two-sample proportion test).

Score = $-0.89 + 0.21 X_1 + 0.68 X_2 + 2.31 X_3 + 1.54 X_4 + 1.00 X_5$

X_1 : the temperature difference ($^{\circ}\text{C}$) of a focal hot area from that of the contralateral mirror image site.

X_2 : presence of hot spot (presence of the sign = 1; absence = 0).

X_3 : focal prominent vascular pattern (presence of the sign = 1; absence = 0).

X_4 : vascular dilatation, focal (presence of the sign = 1; absence = 0).

X_5 : vascular asymmetry (presence of the sign = 1; absence = 0).

Table IV-1. Clinical and conventional imaging findings for women receiving steady-state thermography.

Basic findings	Benign	Malignant	<i>P</i>
Patient (lesion) number	111 (124)	165 (174)	
Age, years (SD)	45.4 (11.2)	54.3 (11.1)	<0.0001
Pathologic size, cm (SD)	2.15 (1.92)	2.88 (2.00)	0.001
	n(%)	n(%)	
Conventional imaging*			
1	76 (66.7)	25 (16.0)	<0.0001
2	4 (3.5)	42 (26.9)	
3	34 (29.8)	89 (57.1)	
Menopausal status			
Pre-	65 (67.0)	51 (37.0)	<0.001
Post-	32 (33.0)	87 (63.0)	
Bra cup size			
A or B	72 (58.1)	125 (71.8)	0.018
C or above	52 (41.9)	49 (28.2)	

Pre-: premenopausal; Post-: postmenopausal. The women who received oral contraceptives or hormone replacement therapy within 6 months, or who were post-menopausal due to hysterectomy or oophorectomy were excluded, and thus leaving 235 lesions for analysis.

*Conventional imaging findings: the integrated imaging finding on mammography and breast ultrasound described previously⁵². 1: microcalcifications without evidence of mass (or architectural distortion, focal asymmetry); 2: microcalcifications with mass; 3: mass without microcalcifications. The 28 lesions of 28 patient's conventional imaging examinations were not available for correlation, and thus only 270 lesions for analysis.

Table IV-2. Lesion BI-RADS[®] distribution in conventional imaging for women receiving steady-state thermography

BI-RADS [®]	Benign (n=119)(%)	Malignant (n=162)(%)	<i>P</i>
3 (n=10)	8 (6.7)	2 (1.2)	<0.001
4A (n=70)	59 (49.6)	11 (6.8)	
4B (n=72)	39 (32.8)	33 (20.4)	
4C (n=95)	11 (9.2)	84 (51.8)	
5 (n=34)	2 (1.7)	32 (19.8)	

BI-RADS[®] categories: the impression of conventional imaging studies in the formal report.

3: probably benign; 4A: low suspicion; 4B: intermediate concern; 4C: moderate concern; 5: high suggestive of malignancy. The BI-RADS reports were not available for 17 lesions, and thus leaving 281 lesions for analysis.

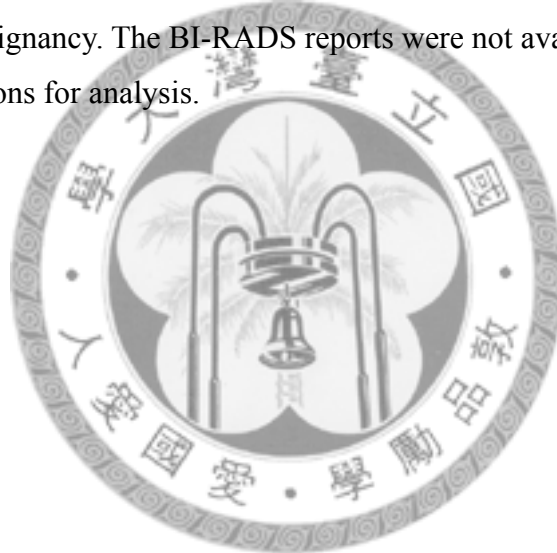


Table IV-3. Analysis of steady-state thermographic signs and the final results by univariate analysis without and with age-adjustment

IR scores	B	M	<i>P</i> *	Univariate OR(95%CI)(<i>P</i> **)	Age-adjusted OR (95%CI)(<i>P</i> **)	
IR1	0	93	68	<0.0001	1	1
	1	27	66		3.5(2.3-5.3)(<0.001)	3.4(2.2-5.2)(<0.001)
	2	4	40		-	-
IR2	0	78	70	0.0001	1	1
	1	46	104		2.5(1.6-4.0)(0.0001)	3.0(1.8-5.0)(<0.001)
IR3	0	42	19	<0.001	1	1
	1	82	155		4.2(2.3-7.6)(<0.001)	5.1(2.6-10)(<0.001)
IR4	0	114	140	<0.01	1	1
	1	10	34		2.8(1.3-5.8)(<0.01)	2.9(1.3-6.4)(0.009)
IR5	0	77	38	<0.0001	1	1
	1	47	136		5.9(3.5-9.8)(<0.0001)	5.9(3.4-10.3)(<0.001)

B: benign lesions; M: malignant lesions. CI: confidence interval.

OR: odds ratio.

IR1: Temperature difference of the lesion site with that of the contralateral site.

IR2: Temperature difference of the lesion site with that of the adjacent normal breast tissue at the same side.

IR3: Abnormal vascular pattern.

IR4: Focal edge or bulge of the surface contour with back heat.

IR5: Asymmetrical thermographic pattern.

P value estimated by *Chi-square test, **logistic regression analysis.

Table IV-4. Basic characteristics in training and validated sets in steady-state breast thermography

	Training set (n=199)	Validated Set (n=99)	<i>P</i>
Age (years)			
Mean (SD)	51.3(11.8)	48.7(12.0)	0.08
Lesion Size (cm)			
Mean (SD)	2.50(1.89)	2.70(2.22)	0.45
	n(%)	n(%)	
Pathology			
Benign	78(39.2)	46(46.5)	0.23
Malignant	121(60.8)	53(53.5)	
Conventional imaging			
1	67(36.6)	34(39.1)	0.90
2	31(16.9)	15(17.2)	
3	85(46.5)	38(43.7)	
BI-RADS®			
3	4(2.1)	6(6.7)	0.23
4A	48(25.1)	22(24.4)	
4B	46(24.1)	26(28.9)	
4C	70(36.7)	25(27.8)	
5	23(12.0)	11(12.2)	
Menopausal status			
Pre-	71(47.0)	45(53.6)	0.34
Post-	80(53.0)	39(46.4)	
Bra Cup size			
A or B	131(65.8)	66(66.7)	0.89
C or above	68(34.2)	33(33.3)	

The definitions of conventional imaging finding types, BI-RADS® categories, menopausal status were the same as those in Tables IV-1 and IV-2.

Table IV-5. Diagnostic performance of steady-state thermography of the breast

	Model 1 (Age-IR1-IR5)	Model 2 (Age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5)	<i>P</i>
AUC			
Training (n=199)	0.835	0.837	
Validated (n=99)	0.781	0.800	0.16
95%CI	0.683-0.855	0.705-0.872	
Validated Set			
Cutoff(1)			
Sen(%)	94.3(50/53)	94.3(50/53)	
Spe(%)	30.4(14/46)	34.8(16/46)	
PPV(%)	61.0(50/82)	62.5(50/80)	
NPV(%)	82.4(14/17)	84.2(16/19)	
Acc(%)	64.7(64/99)	66.7(66/99)	
Cutoff(2)			
Sen(%)	67.9(36/53)	58.5(31/53)	
Spe(%)	82.6(38/46)	89.1(41/46)	
PPV(%)	81.8(36/44)	86.1(31/36)	
NPV(%)	69.1(38/55)	65.1(41/63)	
Acc(%)	74.7(74/99)	72.7(72/99)	
Cutoff(3)			
Sen(%)	47.2(25/53)	50.9(27/53)	
Spe(%)	95.7(44/46)	93.5(43/46)	
PPV(%)	92.6(25/27)	90.0(27/30)	
NPV(%)	61.1(44/72)	62.3(43/69)	
Acc(%)	69.7(69/99)	70.7(70/99)	

Model 1: The model contains age, IR1, IR5 as covariates.

Model 2: The model contains age and all IR signs as covariates.

AUC: area under the ROC curve.

Cutoff(1): The cutoff point which shows the highest specificity among those cutoff points with corresponding sensitivities > 90%.

Cutoff(2): The cutoff point which has highest Younden's Index.

Cutoff(3): The cutoff point which shows the highest sensitivity among those with corresponding specificities > 90%.

Sen: sensitivity; Spe: specificity; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; Acc: accuracy.

Table IV-6. Subgroup analysis of validated set in steady-state thermography

	Benign	Malignant	<i>P</i> *
Lesion(size)			
<=2cm (n)	25	27	
Predicted P (median)			
M1	0.339	0.614	0.018
M2	0.333	0.570	0.009
<=1cm (n)	20	7	
Predicted P (median)			
M1	0.339	0.507	0.13
M2	0.362	0.392	0.23
BI-RADS®			
3, 4A, 4B (n)	37	17	
Predicted P (median)			
M1	0.339	0.576	0.027
M2	0.333	0.570	0.031
3, 4A (n)	24	4	
Predicted P (median)			
M1	0.387	0.653	0.15
M2	0.346	0.603	0.29

Predicted P: predicted probability.

M1: model 1 (Age-IR1-IR5); M2: model 2 (Age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5)

* Mann-Whitney *U* test.

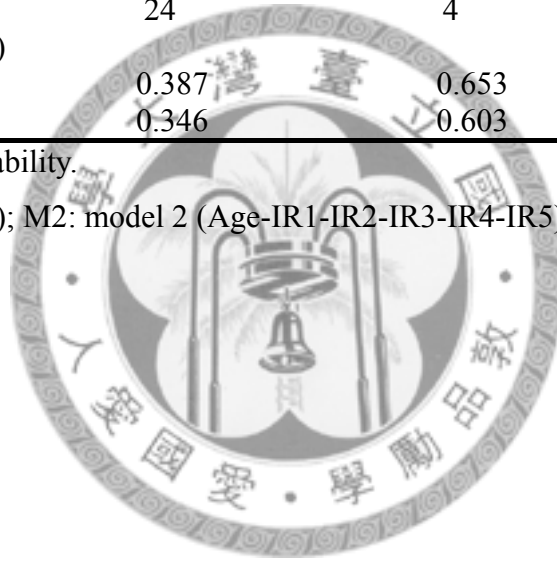


Table IV-7. Subgroup diagnostic performance of steady-state thermography of the breast

	Model 1	Model 2
Stratified by Size		
Size≤2cm (n=52)		
Sen(%)	88.9 (24/27)	88.9 (24/27)
Spe(%)	36.0 (9/25)	40.0 (10/25)
PPV(%)	60.0 (24/40)	61.5 (24/39)
NPV(%)	75.0 (9/12)	76.9 (10/13)
Acc(%)	63.5 (33/52)	65.4 (34/52)
Size≤1cm (n=27)		
Sen(%)	100.0 (7/7)	85.7 (6/7)
Spe(%)	30.0 (6/20)	35.0 (7/20)
PPV(%)	33.3 (7/21)	31.6 (6/19)
NPV(%)	100.0 (6/6)	87.5 (7/8)
Acc(%)	48.1 (13/27)	48.1 (13/27)
Stratified by BI-RADS®		
3, 4A, 4B (n=54)		
Sen(%)	94.1 (16/17)	94.1 (16/17)
Spe(%)	35.1 (13/37)	37.8 (14/37)
PPV(%)	40.0 (16/40)	41.0 (16/39)
NPV(%)	92.9 (13/14)	93.3 (14/15)
Acc(%)	53.7 (29/54)	55.6 (30/54)
3, 4A (n=28)		
Sen(%)	100.0 (4/4)	75.0 (3/4)
Spe(%)	33.3 (8/24)	37.5 (9/24)
PPV(%)	20.0 (4/20)	16.7 (3/18)
NPV(%)	100.0 (8/8)	90.0 (9/10)
Acc(%)	42.9 (12/28)	42.9 (12/28)

The abbreviations were the same as Table IV-5.

The subgroup Sen, Spe, PPV, NPV, Acc were estimated using the cutoff(1) for the 2 models.

Table IV-8. Lesion characteristics of breast cancer in women receiving steady-state thermography

	ER		PR		HR		HER2		Comp		
	+(n=122)	-(n=49)	+(n=90)	-(n=80)	+(n=126)	-(n=45)	+(n=37)	-(n=131)	1(n=109)	2(n=37)	3(n=22)
mean age, years (SD)	54.0(11.5)	55.2(9.4)	53.3(10.9)	55.6(10.9)	54.2(11.5)	54.5(9.5)	52.5(8.7)	54.9(11.5)	54.4(11.9)	52.5(8.7)	57.2(9.2)
mean lesion size, cm (SD)	2.7(1.7)	3.3(2.5)	2.6(1.6)	3.2(2.3)	2.7(1.7)	3.4(2.6)	3.2(2.3)	2.9(1.9)	2.8(1.7)	3.2(2.3)	3.4(2.7)
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
Conventional imaging											
1	15(14.1)	8(18.2)	9(11.4)	13(18.6)	15(13.6)	8(20.0)	6(18.2)	14(12.3)	11(11.7)	6(18.2)	3(15.0)
2	27(25.5)	15(34.1)	20(25.3)	22(31.4)	29(26.4)	13(32.5)	13(39.4)	29(25.4)	22(23.4)	13(39.4)	7(35.0)
3	64(60.4)	21(47.7)	50(63.3)	35(50.0)	66(60.0)	19(47.5)	14(42.4)	71(62.3)	61(64.9)	14(42.4)	10(50.0)
Staging											
0, I	48(39.3)	21(42.9)	38(42.2)	30(37.5)	51(40.5)	18(40.0)	16(43.3)	50(38.2)	44(40.4)	16(43.3)	6(27.3)
II	40(32.8)	17(34.7)	33(36.7)	24(30.0)	41(32.5)	16(35.6)	12(32.4)	45(34.3)	36(33.0)	12(32.4)	9(40.9)
III, IV	34(27.9)	11(22.4)	19(21.1)	26(32.5)	34(27.0)	11(24.4)	9(24.3)	36(27.5)	29(26.6)	9(24.3)	7(31.8)

Comp: composite types (combination of ER, PR, HER2 status). 1 (type 1): HR-positive (either ER or PR positive, or both positive) but

HER2-negative; 2 (type 2): HER2-positive irrespective of HR status; 3 (type 3): triple-negative. HR (hormone receptor) indicates ER and PR.

Conventional imaging (combination of mammographic and ultrasonographic findings): 150 lesions with available mammographic/

ultrasonographic findings. The definition was the same as that in Table IV-1.

The age, lesion size between ER +/ER -, PR +/ PR -, HR+/-, HER2 +/ HER2- were evaluated by Student's *t*-test, and among composite types by

ANOVA test. The association of conventional imaging, staging and ER, PR, HER2, composite type results was evaluated by Fisher's exact

test. All the *P*-values were non-significant (>0.05).

Table IV-9. The association of steady-state thermographic findings with ER, PR, HR, HER2 statuses, and three composite types of breast cancer

	ER		<i>P</i>	PR		<i>P</i>	HR		<i>P</i>	HER2		<i>P</i>	Comp			<i>P</i>
	+(n=122)	-(n=49)		+(n=90)	-(n=80)		+(n=126)	-(n=45)		+(n=37)	-(n=131)		1 (n=109)	2(n=37)	3(n=22)	
IR1																
0	51(41.8)	15(30.6)	0.010	40(44.4)	25(31.2)	0.039	52(41.3)	14(31.1)	0.029	16(43.3)	48(36.6)	0.79	43(39.4)	16(43.3)	5(22.7)	0.11
1	51(41.8)	15(30.6)		36(40.0)	30(37.5)		52(41.3)	14(31.1)		13(35.1)	53(40.5)		46(42.2)	13(35.1)	7(31.8)	
2	20(16.4)	19(38.8)		14(15.6)	25(31.2)		22(17.4)	17(37.8)		8(21.6)	30(22.9)		20(18.4)	8(21.6)	10(45.5)	
IR2																
0	56(45.9)	21(42.9)	0.74	48(53.3)	28(35.0)	0.020	58(46.0)	19(42.2)	0.73	19(51.4)	56(42.7)	0.36	48(44.0)	19(51.4)	8(36.4)	0.52
1	66(54.1)	28(57.1)		42(46.7)	52(65.0)		68(54.0)	26(57.8)		18(48.6)	75(57.3)		61(56.0)	18(48.6)	14(63.6)	
IR3																
0	13(10.7)	5(10.2)	1.0	10(11.1)	7(8.8)	0.80	13(10.3)	5(11.1)	1.0	5(13.5)	11(8.4)	0.35	9(8.3)	5(13.5)	2(9.1)	0.58
1	109(89.3)	44(89.8)		80(88.9)	73(91.2)		113(89.7)	40(88.9)		32(86.5)	120(91.6)		100(91.7)	32(86.5)	20(90.9)	
IR4																
0	99(81.1)	38(77.6)	0.67	72(80.0)	64(80.0)	1.0	103(81.8)	34(75.6)	0.39	30(81.1)	104(79.4)	1	88(80.7)	30(81.1)	16(72.7)	0.66
1	23(18.9)	11(22.4)		18(20.0)	16(20.0)		23(18.2)	11(24.4)		7(18.9)	27(20.6)		21(19.3)	7(18.9)	6(27.3)	
IR5																
0	31(25.4)	5(10.2)	0.037	25(27.8)	10(12.5)	0.022	31(24.6)	5(11.1)	0.06	4(10.8)	30(22.9)	0.16	27(24.8)	4(10.8)	3(13.6)	0.17
1	91(74.6)	44(89.8)		65(72.2)	70(87.5)		95(75.4)	40(88.9)		33(89.2)	101(77.1)		82(75.2)	33(89.2)	19(86.4)	

The IR interpretation system (IR1 to IR5) was illustrated in Table IV-3.

The abbreviations above were the same as those in Table IV-8.

All the *P* values were evaluated by Fisher's exact test.

Table IV-10. The histologic grade and ER, PR, HR, HER2 statuses, composite types of invasive breast carcinomas on steady-state thermography

	Grade			<i>P</i>
	I (n=18)	II (n=72)	III (n=38)	
mean age, years (SD)	57.3 (12.5)	52.7 (10.8)	54.4 (9.5)	0.25
mean lesion size, cm (SD)	2.6 (1.6)	2.6 (1.8)	3.1 (2.1)	0.39
	n (%)	n (%)	n (%)	
Conventional Imaging (n=112)				
1	2(12.5)	4(6.4)	3(8.8)	0.32
2	2(12.5)	23(37.1)	9(26.5)	
3	12(75.0)	35(56.5)	22(64.7)	
ER + (n=91)	18(100)	61(84.7)	12(31.6)	<0.001
- (n=37)	0(0.0)	11(15.3)	26(68.4)	
PR + (n=68)	14(77.8)	44(61.1)	10(26.3)	<0.001
- (n=60)	4(22.2)	28(38.9)	28(73.7)	
HR + (n=95)	18(100)	63(87.5)	14(36.8)	<0.001
- (n=33)	0(0.0)	9(12.5)	24(63.2)	
HER2 + (n=27)	0(0.0)	15(20.8)	12(31.6)	0.014
- (n=101)	18(100)	57(79.2)	26(68.4)	
Comp 1 (n=80)	18(100)	52(72.2)	10(26.3)	<0.001
2 (n=27)	0(0.0)	15(20.8)	12(31.6)	
3 (n=21)	0(0.0)	5(7.0)	16(42.1)	

The histological grade was available in 128 invasive ductal carcinomas, and 112 of them had conventional imaging (mammography, ultrasound) available for correlation. The conventional imaging finding types (1, 2 and 3) are the same as those in Table IV-1.

The abbreviations are the same as those in Tables IV-8, 9.

The *P* values were evaluated by ANOVA test for age and lesion size, and by Fisher's exact test for conventional imaging, ER, PR, HR, HER2 and composite types.

Table IV-11. Steady-state thermographic findings and histologic grade of invasive breast carcinomas

		Grade			*P
		I (n=18)	II (n=72)	III (n=38)	
IR1	0	8(44.5)	31(43.1)	9(23.7)	0.037
	1	6(33.3)	32(44.4)	15(39.5)	
	2	4(22.2)	9(12.5)	14(36.8)	
IR2	0	8(44.4)	33(45.8)	12(31.6)	0.34
	1	10(55.6)	39(54.2)	26(68.4)	
IR3	0	3(16.7)	6(8.3)	3(7.9)	0.53
	1	15(83.3)	66(91.7)	35(92.1)	
IR4	0	15(83.3)	59(81.9)	30(78.9)	0.95
	1	3(16.7)	13(18.1)	8(21.1)	
IR5	0	4(22.2)	15(20.8)	5(13.2)	0.63
	1	14(77.8)	57(79.2)	33(86.8)	

The histologic grade was available for 128 invasive ductal carcinomas. *Fisher's exact test.



Table IV-12. Clinical and conventional imaging findings of women receiving dynamic thermography of the breast

Basic Findings	Benign	Malignant	<i>P</i>
Patient (lesion) number	29 (30)	24 (26)	
Mean age, years (SD)	44.7 (9.9)	54.6 (10.7)	<0.001
Mean lesion size, cm (SD)	1.9 (1.2)	2.8 (1.7)	0.025
	n (%)	n (%)	
Conventional imaging*			
1	16 (59.3)	4 (16.7)	<0.001
2	0 (0.0)	9 (37.5)	
3	11 (40.7)	11 (45.8)	
Bra Cup size			
A or B	18 (60.0)	16 (61.5)	1.0
C or above	12 (40.0)	10 (38.5)	
Menopausal status**			
Premenopausal	19 (76.0)	3 (16.7)	<0.001
Postmenopausal	6 (24.0)	15 (83.3)	

* Conventional imaging findings: the definition of types 1, 2, 3 imaging findings was the same as that in Tables IV-1, IV-4. The conventional imaging examinations of 5 lesions were not available, and thus leaving 51 lesions for analysis.

** Menopausal status: the women who were menopausal due to hysterectomy or oophorectomy, or women who had recent history of hormone replacement therapy or contraceptives in 6 months were excluded, and thus leaving 43 lesions for analysis.

Table IV-13. The BI-RADS[®] distribution for women receiving dynamic thermography of the breast

BI-RADS ^{®*}	Benign (n=29)(%)	Malignant (n=25)(%)	<i>P</i>
3	4 (13.8)	1 (4.0)	<0.001
4A	13 (44.8)	1 (4.0)	
4B	9 (31.0)	2 (8.0)	
4C	3 (10.3)	14(56.0)	
5	0 (0.0)	7(28.0)	

* The BI-RADS[®] categories of 2 lesions were not available for analysis.

The definition of BI-RADS[®] categories was the same as that in Table IV-2.

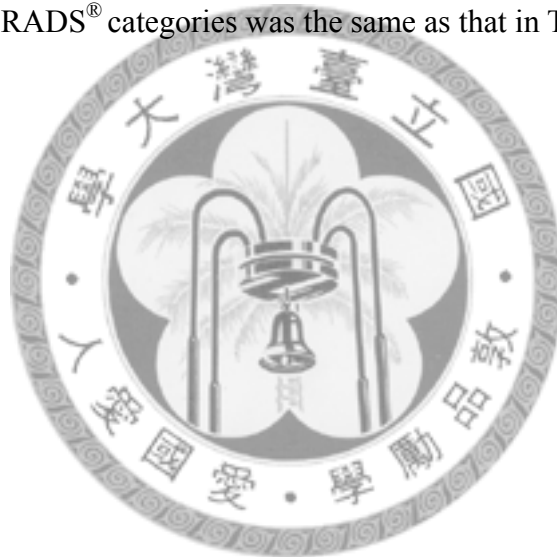


Table IV-14. Descriptive and univariate analysis of the thermographic signs in dynamic thermography

	Benign (n=30)	Malignant (n=26)	<i>P</i> *	OR (95% CI)	<i>P</i>	Age-adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
dPreT							
median	0.50	1.35	0.002	2.8 (1.4-5.6)	0.004	2.6 (1.2-5.5)	0.014
dPadjT							
median	0.50	1.50	0.038	1.7 (1.0-3.2)	0.07	1.7 (0.9-3.5)	0.11
tdPostmPreT							
median	0.42	1.48	0.047	1.2 (1.0-1.3)	0.09	1.1 (1.0-1.3)	0.15
tdPostmPadjT							
median	0.15	1.07	0.65	1.1 (0.9-1.2)	0.57	1.1 (0.9-1.3)	0.44

*Mann-Whitney *U* test.

OR: Odds ratio.

dPreT (°C): The temperature difference of the lesion site from the mirror image site in the contralateral breast on steady-state thermography.

dPadjT (°C): The temperature difference of the lesion site from the normal adjacent breast tissue on steady-state thermography.

tdPostmPreT (°C): ((The median value of the serial temperature difference between the lesion site and the contralateral mirror image site on dynamic thermography)-dPreT)×10.

tdPostmPadjT (°C): ((The median value of the serial temperature difference between the lesion site and the normal adjacent breast tissue on dynamic thermogrphy)-dPadjT)×10.



Table IV-15. The correlation analysis of the diagnostic signs in dynamic thermography

	dPreT (<i>P</i>)	dPadjT (<i>P</i>)	tdPostmPreT (<i>P</i>)	tdPostmPadjT (<i>P</i>)
dPreT	1.0	0.73(<0.0001)	0.19 (0.16)	0.08 (0.58)
dPadjT	0.73	1.0	0.06 (0.64)	-0.01 (0.94)
tdPostmPreT	0.19	0.06	1.0	0.22(0.10)
tdPostmPadjT	0.08	-0.01	0.22	1.0

The abbreviations were the same as those in Table IV-14.

The values were presented as age-adjusted Spearman correlation coefficients.

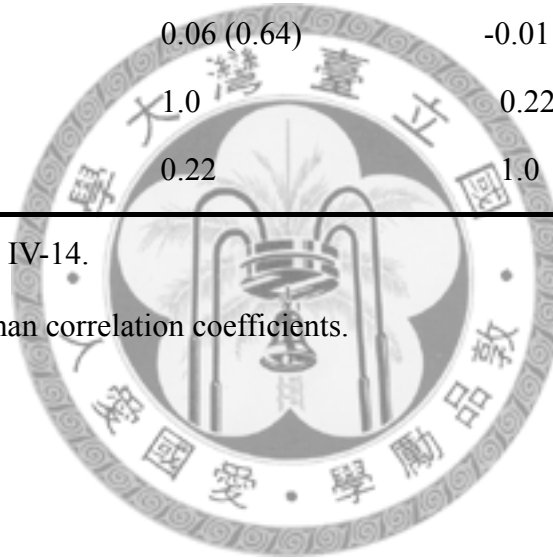


Table IV-16. Basic characteristics in training and validated sets in dynamic thermography

	Training set (n=37)	Validated Set (n=19)	<i>P</i>
Age (years)			
Median	48	51	0.71
Lesion Size (cm)			
Median	2.0	1.8	0.41
	n(%)	n(%)	
Pathology			
Benign	21(56.8)	9(47.4)	0.58
Malignant	16(43.2)	10(52.6)	
Conventional imaging			
1	12(36.4)	8(44.4)	0.93
2	6(18.2)	3(16.7)	
3	15(45.5)	7(38.9)	
BI-RADS®			
3	4(11.4)	1(5.3)	0.15
4A	11(31.4)	3(15.8)	
4B	4(11.4)	7(36.8)	
4C	10(28.6)	7(36.8)	
5	6(17.1)	1(5.3)	
Menopausal status			
Pre-	17(58.6)	5(35.7)	0.20
Post-	12(41.4)	9(64.3)	
Bra Cup size			
A or B	24(64.9)	10(52.6)	0.40
C or above	13(35.1)	9(47.4)	

The definitions of conventional imaging finding types, BI-RADS® categories,

menopausal status were the same as those in Tables IV-1 and IV-2.

The conventional imaging examinations of 5 lesions were not available, and thus

leaving 51 lesions for analysis.

Menopausal status: only 43 lesions for analysis.

Table IV-17. Diagnostic performance of dynamic thermography

	Model A (age-dPreT)	Model B (age-dPreT-tdPostmPreT)	<i>P</i>
AUC			
Training (n=37)	0.826	0.835	
Validated (n=19)	0.744	0.744	1.0
95%CI	0.512-0.978	0.514-0.975	
Cutoff(1)			
Sen(%)	100.0 (10/10)	100.0 (10/10)	
Spe(%)	33.3 (3/9)	33.3 (3/9)	
PPV(%)	62.5 (10/16)	62.5 (10/16)	
NPV(%)	100.0 (3/3)	100.0 (3/3)	
Acc(%)	68.4 (13/19)	68.4 (13/19)	
Cutoff(2)			
Sen(%)	50.0 (5/10)	70.0 (7/10)	
Spe(%)	100.0 (9/9)	77.8 (7/9)	
PPV(%)	100.0 (5/5)	77.8 (7/9)	
NPV(%)	64.3 (9/14)	70.0 (7/10)	
Acc(%)	73.7 (14/19)	73.7 (14/19)	
Cutoff(3)			
Sen(%)	*	40.0 (4/10)	
Spe(%)	*	100.0 (9/9)	
PPV(%)	*	100.0 (4/4)	
NPV(%)	*	60.0 (9/15)	
Acc(%)	*	68.4 (13/19)	

The diagnostic performance was estimated for the validated set (n=19).

Model A: containing age, dPreT as covariates.

Model B: containing age, dPreT, tdPostmPreT as covariates.

The abbreviations are the same as those in Tables IV-5 and IV-14.

The definition of cutoff(1), (2), (3) was the same as that in Table IV-5.

*For the model A, the cutoff (2) and (3) were the same.

Table IV-18. Subgroup analysis of women receiving dynamic thermography

	Benign	Malignant	<i>P</i>
Stratified by Size			
<=2cm (n)	22	9	
dPreT	0.35	1.30	0.09
dPadjT	0.50	0.90	0.53
tdPostmPreT	0.78	3.30	0.11
tdPostmPadjT	0.02	0.95	0.46
<=1cm (n)	10	5	
dPreT	0.65	1.20	0.36
dPadjT	0.50	0.60	0.62
tdPostmPreT	0.92	6.09	0.050
tdPostmPadjT	0.98	0.95	0.71
Stratified by BI-RADS®			
3, 4A, 4B (n)	26	4	
dPreT	0.40	1.10	0.44
dPadjT	0.50	0.25	0.38
tdPostmPreT	0.42	5.11	0.11
tdPostmPadjT	0.15	0.51	0.76
3, 4A (n)	17	2	
dPreT	1.00	1.55	0.29
dPadjT	0.80	1.15	0.64
tdPostmPreT	0.68	6.76	0.024
tdPostmPadjT	0.21	0.51	1.0

The values of the thermographic signs were presented as median values.

The abbreviations are same as those in Table IV-14.

Table IV-19. The lesion characteristics of breast cancer in women receiving dynamic thermography

	ER		PR		HR		HER2		Comp		
	+(n=21)	-(n=5)	+(n=17)	-(n=9)	+(n=23)	-(n=3)	+(n=6)	-(n=20)	1(n=19)	2(n=6)	3(n=1)
Age, years median	54	57	50	55	55	51	49.5	55.5	55	49.5	64
Lesion size, cm median	2.7	3.3	3.4	2.5	2.7	3.3	3.7	2.6	2.5	3.7	3.3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Conventional imaging*											
1	2(11.1)	2(40.0)	1(6.7)	3(37.5)	2(10.0)	2(66.7)	2(33.3)	2(11.8)	2(12.5)	2(33.3)	0(0)
2	7(38.9)	1(20.0)	6(40.0)	2(25.0)	8(40.0)	0(0.0)	2(33.3)	6(35.3)	6(37.5)	2(33.3)	0(0)
3	9(50.0)	2(40.0)	8(53.3)	3(37.5)	10(50.0)	1(33.3)	2(33.3)	9(52.9)	8(50.0)	2(33.3)	1(100)
Staging											
0, I	8(38.1)	3(60.0)	7(41.2)	4(44.4)	9(39.1)	2(66.7)	3(50.0)	8(40.0)	8(42.1)	3(50.0)	0(0)
II	6(28.6)	1(20.0)	6(35.3)	1(11.1)	7(30.4)	0(0.0)	1(16.7)	6(30.0)	6(31.6)	1(16.7)	0(0)
III	7(33.3)	1(20.0)	4(23.5)	4(44.4)	7(30.4)	1(33.3)	2(33.3)	6(30.0)	5(26.3)	2(33.3)	1(100)

The abbreviations are the same as those in Table IV-8.

* The conventional imaging findings were missing for 3 lesions.

The age, lesion size for ER, PR, HR, HER2 status were estimated by Mann-Whitney *U*-test, and for composite types by Kruskal-Wallis test. The conventional imaging type, staging were estimated by Fischer's Exact test. All the *P* values are non-significant (>0.05).



Table IV-20. The association of thermographic signs with ER, PR, HR, HER2 statuses and composite types for breast cancer in patients receiving dynamic thermography

	ER		<i>P</i>	PR		<i>P</i>	HR		<i>P</i>	HER2		<i>P</i>	Comp			<i>P</i>
(n)	+(21)	-(5)		+(17)	-(9)		+(23)	-(3)		+(6)	-(20)		1(19)	2(6)	3(1)	
dPreT																
median	1.30	2.00	0.06	1.40	1.30	0.94	1.30	1.80	0.45	1.80	1.30	0.20	1.30	1.80	2.0	0.23
dPadjT																
median	1.50	1.70	0.21	1.50	1.50	0.79	1.50	1.50	0.81	1.60	1.50	0.69	1.50	1.60	2.30	0.32
tdPostmPreT																
median	1.25	5.79	0.021	2.08	1.41	0.57	1.32	5.79	0.08	4.91	0.74	0.015	0.23	4.91	5.79	0.019
tdPostmPadjT																
median	-0.42	3.24	0.13	0.45	-0.64	0.54	0.12	3.24	0.45	4.63	-0.53	0.033	-0.64	4.63	3.24	0.06

The abbreviations are the same as those in Table IV-14, IV-19.

The numbers in parentheses under the ER, PR, HR, HER2 and composite types indicate the numbers (n) of each molecular subtype.

Table IV-21. The histologic grade and ER, PR, HR, HER2, composite types of invasive ductal carcinomas in women receiving dynamic thermography of the breast

	Grade		<i>P</i>
	I+II (n=18)	III (n=4)	
median age (years)	52	60	0.55
median lesion size (cm)	2.6	3.7	0.29
	n(%)	n(%)	
conventional imaging (n=19)			
1	2(13.3)	0(0)	1.0
2	5(33.3)	2(50.0)	
3	8(53.3)	2(50.0)	
ER+ (n=18)	16(88.9)	2(50.0)	0.14
- (n= 4)	2(11.1)	2(50.0)	
PR+ (n=15)	12(66.7)	3(75.0)	1.0
- (n= 7)	6(33.3)	1(25.0)	
HR+ (n=20)	17(94.4)	3(75.0)	0.34
- (n= 2)	1 (5.6)	1(25.0)	
HER2 + (n=5)	3(16.7)	2(50.0)	0.21
- (n=17)	15(83.3)	2(50.0)	
Comp type			
1 (n=16)	15(83.3)	1(25.0)	0.046
2 (n=5)	3(16.7)	2(50.0)	
3 (n=1)	0(0)	1(25.0)	

The abbreviations are the same as Tables IV-19, IV-20.

Table IV-22. The association of thermographic signs and grades of invasive ductal carcinomas in patients receiving dynamic thermography

	Grade		<i>P</i>
	I+II (n=18)	III (n=4)	
dPreT	1.20	2.20	0.006
dPadjT	1.45	1.85	0.10
tdPostmPreT	1.48	3.72	0.50
tdPostmPadjT	0.28	2.95	0.31

The abbreviations are the same as those in Table IV-14.

The values of thermographic signs were presented as median values.



Figures

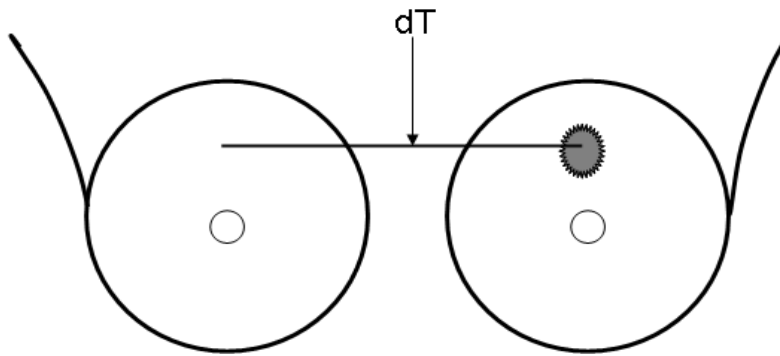
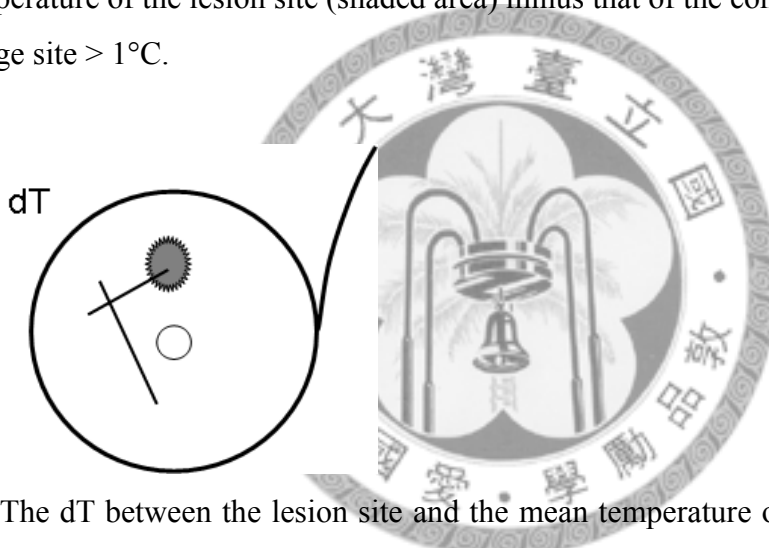
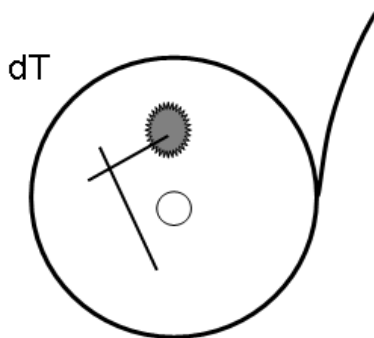


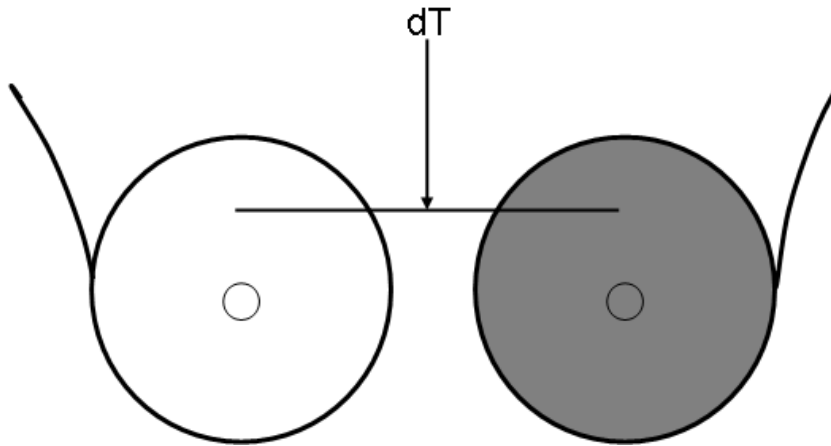
Figure 1. The presentation of breast thermographic signs (modified from Gautherie et al., 1982 and Hobbins et al., 1983). (A) The dT (temperature difference): the temperature of the lesion site (shaded area) minus that of the contralateral mirror image site $> 1^{\circ}\text{C}$.



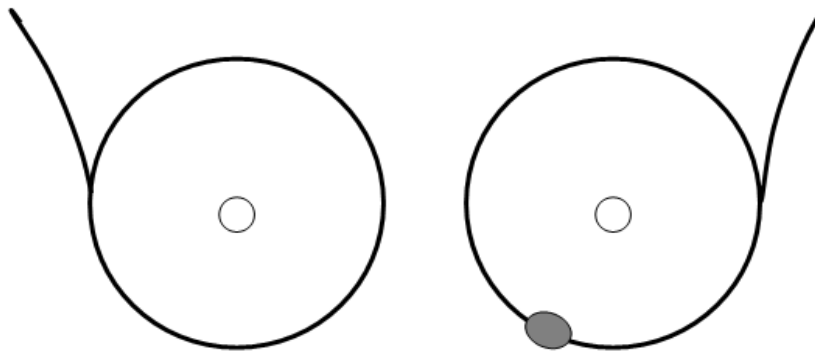
(B) The dT between the lesion site and the mean temperature of the adjacent area or remaining area of the ipsilateral breast $> 1^{\circ}\text{C}$ when there is suspicious finding based on conventional imaging modalities (ultrasound or mammography).



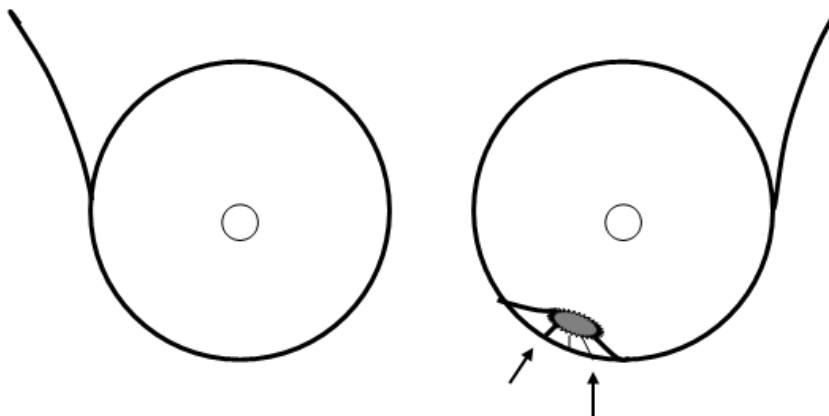
(C) The dT between the lesion site and the mean temperature of the adjacent area or remaining area of the ipsilateral breast $> 3^{\circ}\text{C}$ (screening case).



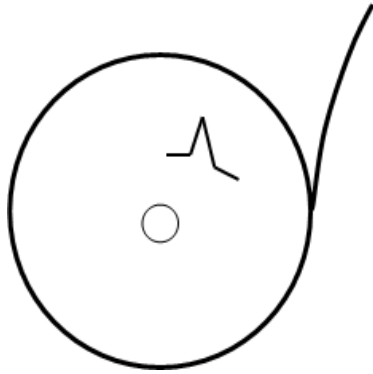
(D) The dT between the mean temperature of the whole breast of the lesion side (shaded area) and the whole breast temperature of the contralateral side $>1.5^{\circ}\text{C}$.



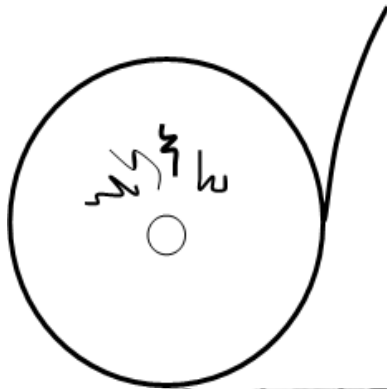
(E) Focal bulging sign with back heat (shaded area)



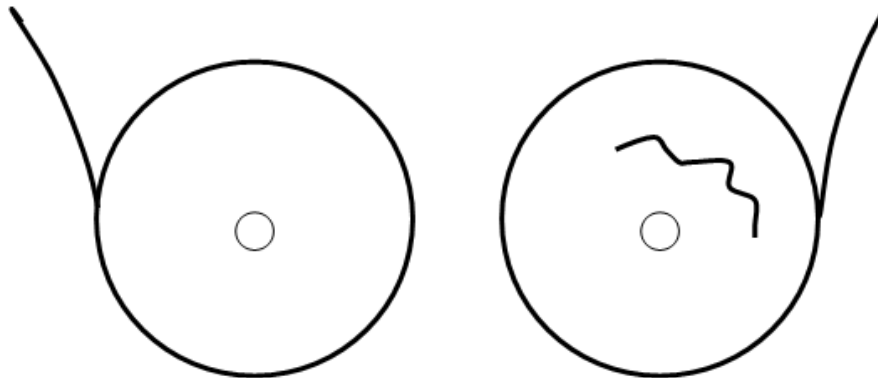
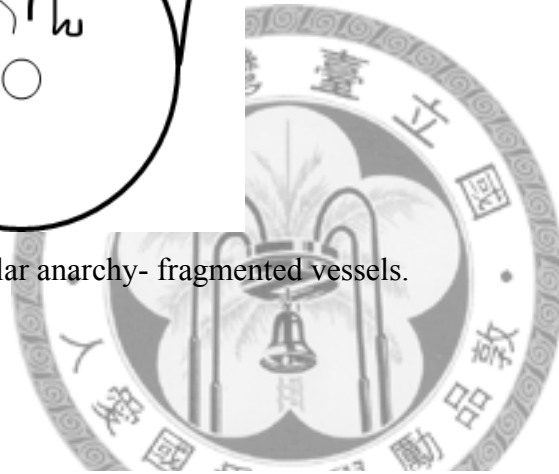
(F) Focal edge sign with back heat (shaded area and arrows).



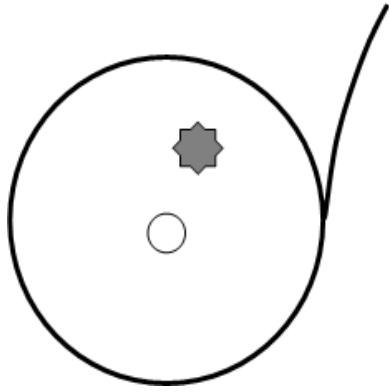
(G) Abnormal vascular anarchy- inverted V sign.



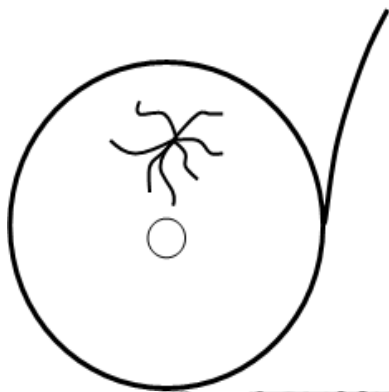
(H) Abnormal vascular anarchy- fragmented vessels.



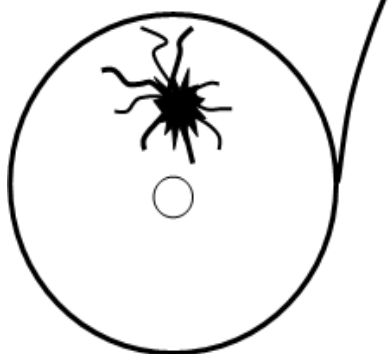
(I) Abnormal vascular sign- vascular completeness.



(J) Abnormal vascular sign- closed vessel (shaded area).

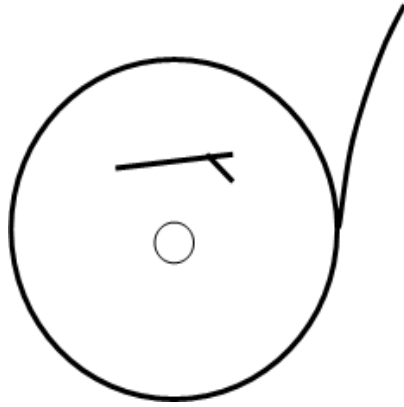


(K) Abnormal vascular anarchy- star vessels.



(L) Abnormal vascular anarchy- "Moa-moa" sign.

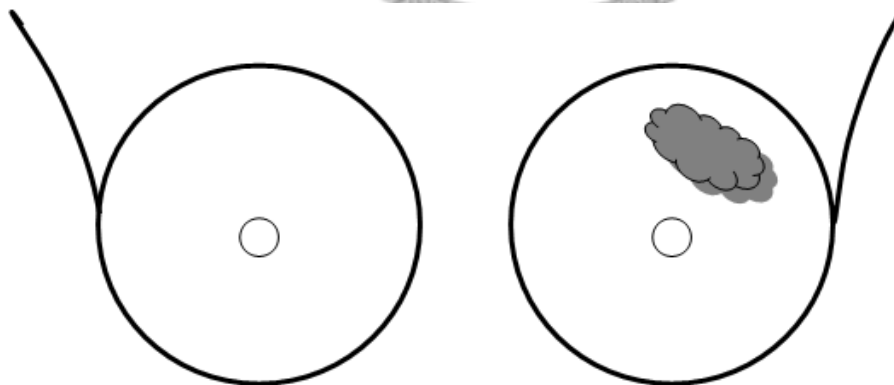
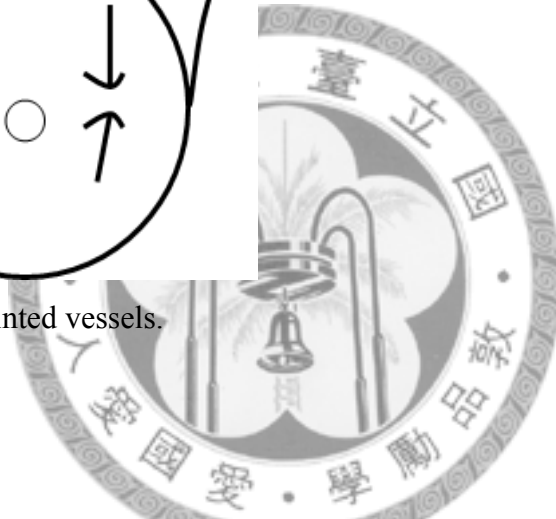




(M) Abnormal vascular sign- transverse vessel.



(N) Bifurcated or pointed vessels.



(O) Asymmetrical thermographic pattern.



Figure 2. The thermographic machine. The computer for image storage and processing (right) and the thermographic camera (left) are shown (ATIR-M301 Thermographic Imaging System, Associated Technology Corporation, Chongqing, Sichuan, PROC). (The figure was offered by Yuh-Ming Wu, Department of Biomedical Engineering, National Taiwan University Hospital.)

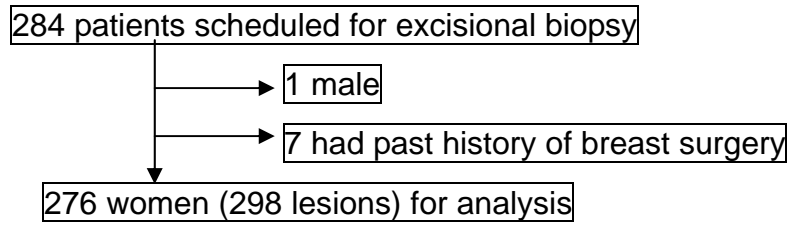


Figure 3. Flow chart of subject enrollment for steady-state thermography of the breast.



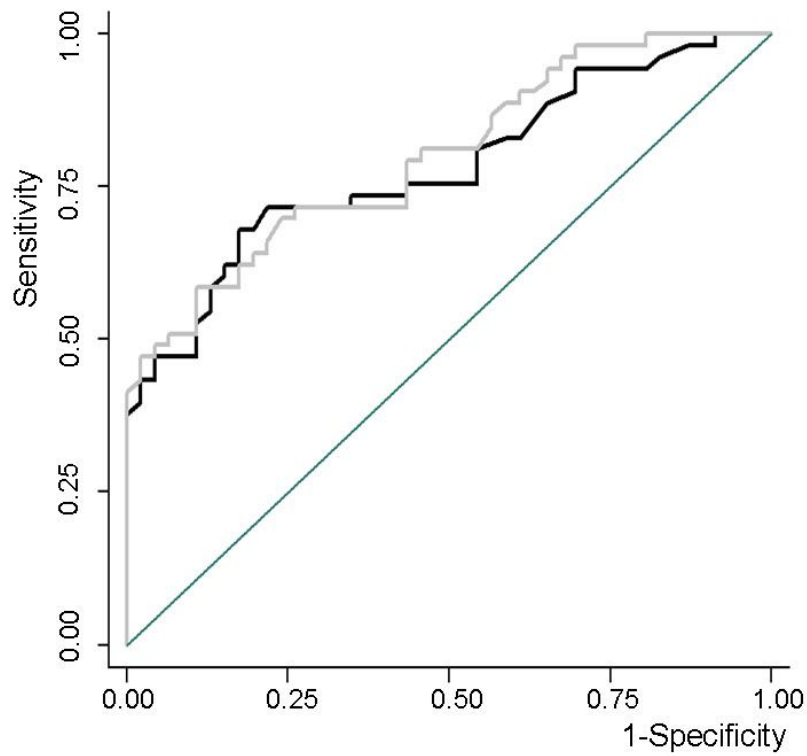


Figure 4. The ROC curves for the two models of the validated set (n=99) of lesions from the patients receiving steady-state mammography. Gray ROC curve: from the model containing covariates of age and five IR signs (AUC 0.800). Black ROC curve: from the model containing age, IR1 and IR5 as covariates (AUC 0.781). There is no statistically significant difference between the two AUC ($P=0.16$).

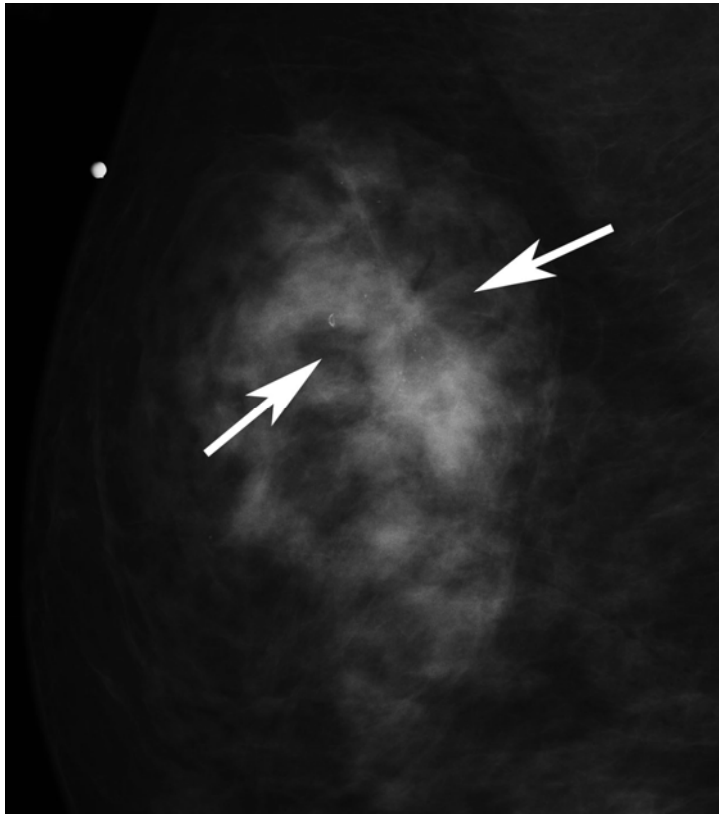
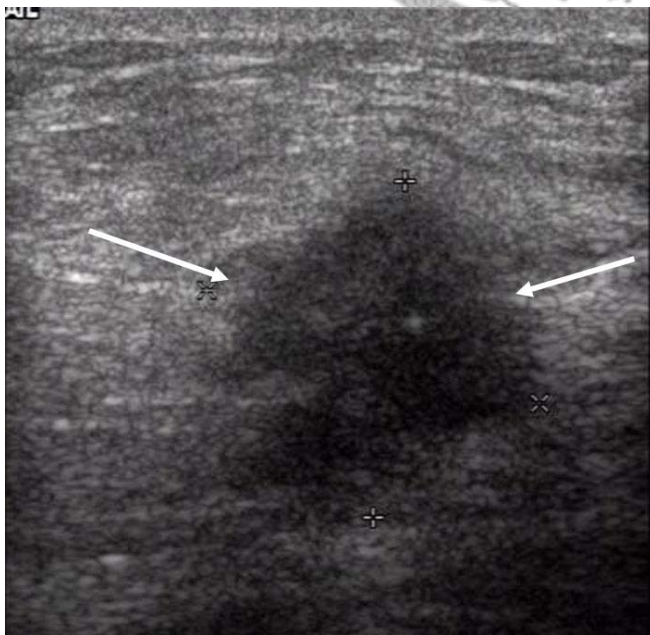
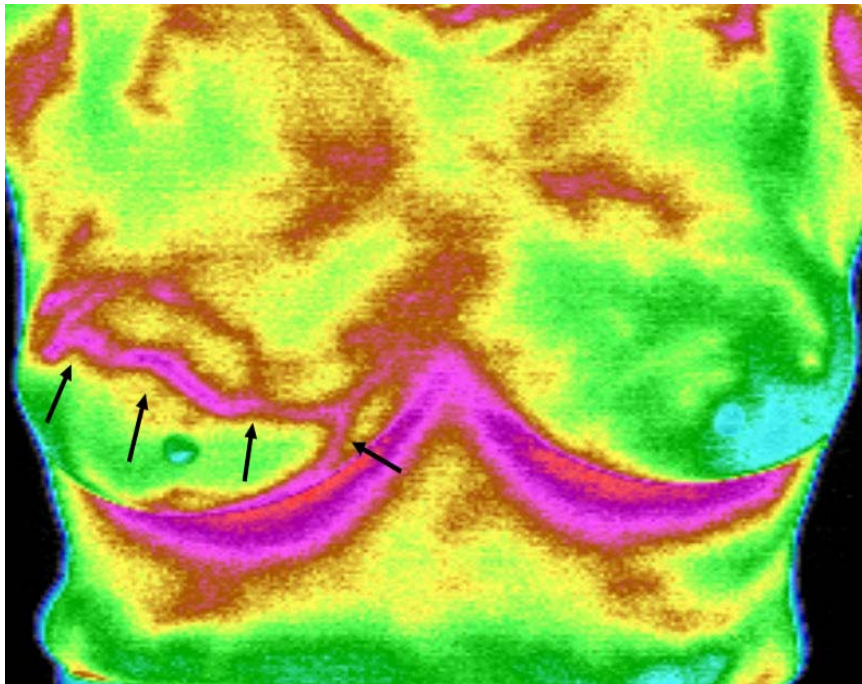


Figure 5. A 63-year-old woman with a grade III invasive ductal carcinoma in the right upper breast. This is a case from validated set of steady-state thermography. (A). The preoperative mammography of right breast in MLO projection shows an irregular mass in right upper breast (arrows), clustered pleomorphic microcalcifications are noted in the mass.



(B). The corresponding breast ultrasound reveals an irregular, hypoechoic to anechoic

mass with heterogeneous internal echogenicity in the right breast upper breast (arrows).



(C). The preoperative steady-state thermography shows that there is focal asymmetric, abnormally increased surface temperature, associated with dilated and tortuous vasculature at right upper breast, and focal bulging of the breast surface with back heat at medial portion of the lesion (arrows). The radiologist scored the lesion as: IR1:2; IR2:1; IR3: 1; IR4: 1; IR5: 1. The predicted probabilities from the model of age-IR1-IR5 and age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5 are 0.956 and 0.974, respectively.

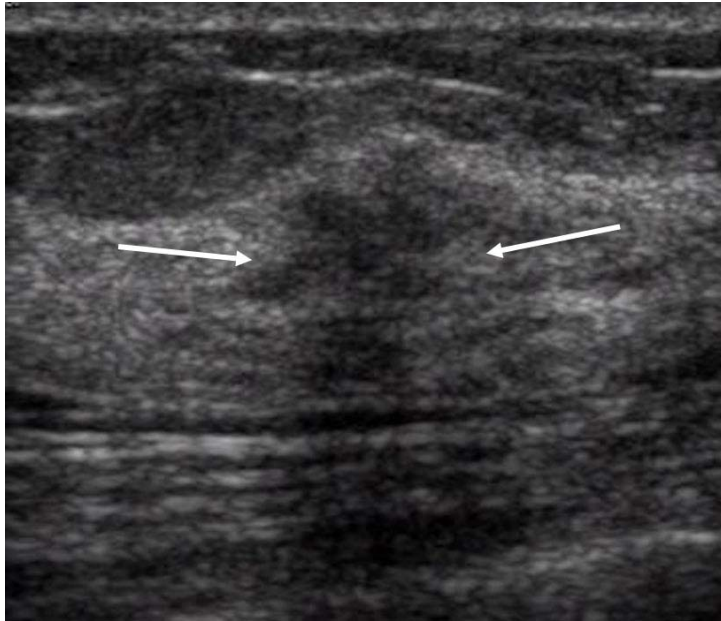
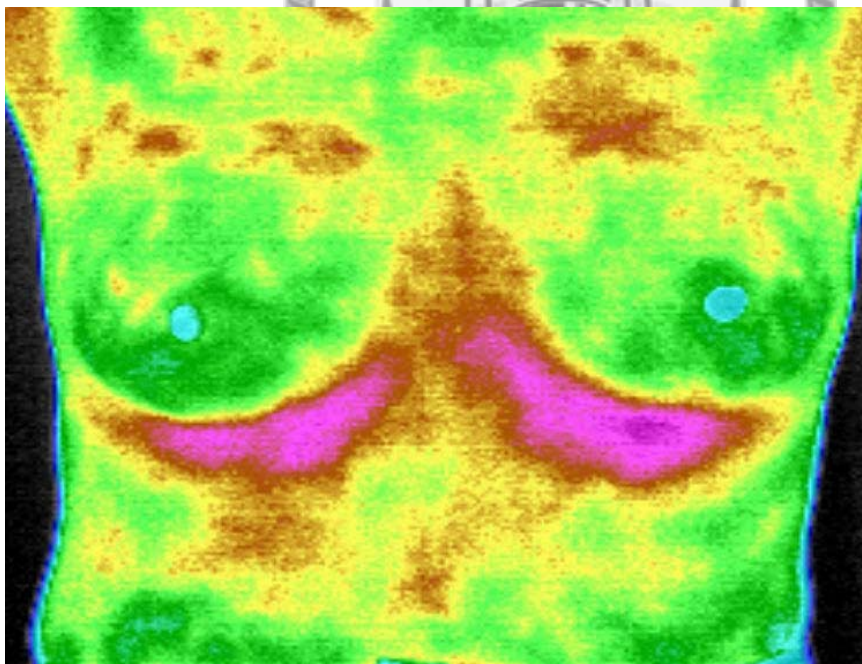


Figure 6. A 42-year-old woman with a benign lesion (fibrocystic change verified by surgical pathology) in right breast. This is a case from the validated set of steady-state thermography. (A). The preoperative breast ultrasound shows an irregular, indistinct hypoechoic, non-parallel oriented mass in right breast upper inner quadrant (arrows).



(B). The corresponding steady-state thermography shows that there is no definite focal abnormalities. The predicted probabilities from the models of age-IR1-IR5 and age-IR1-IR2-IR3-IR4-IR5 are 0.168 and 0.104, respectively.

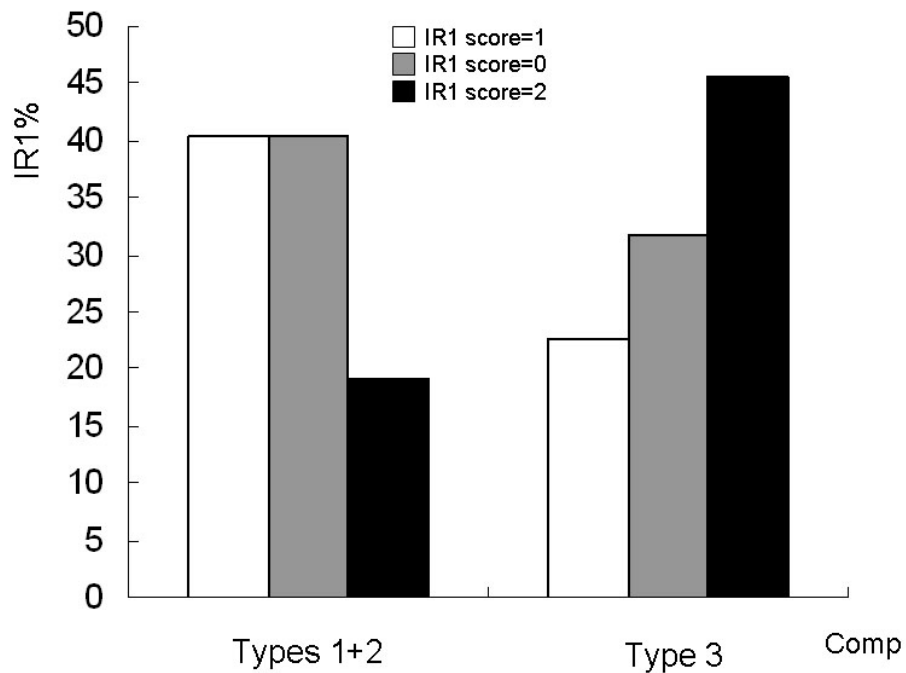
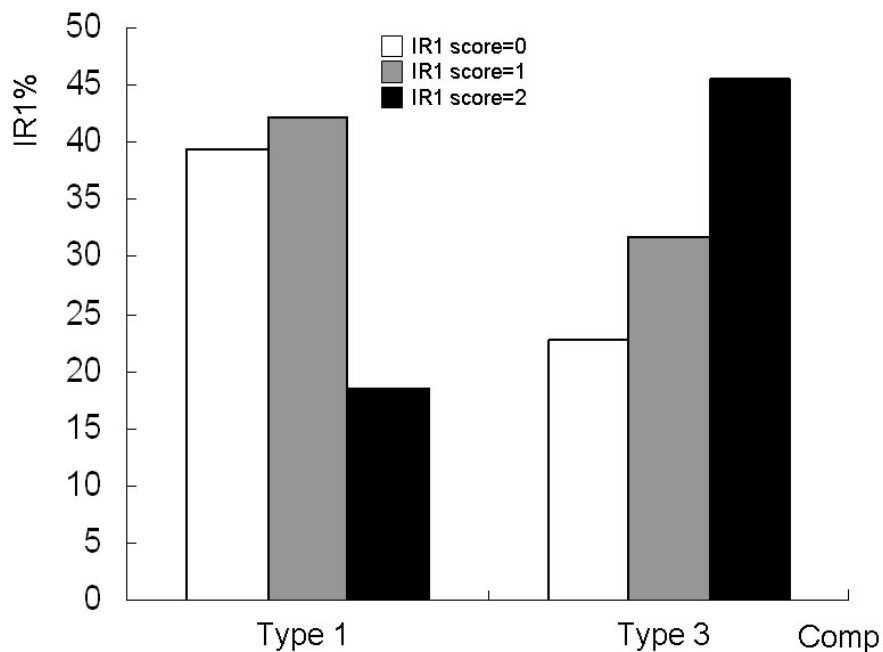


Figure 7. The distribution of IR1 scores in different composite types in malignant lesions from patients receiving steady-state thermography. Comp: composite types. Type 1: HR-positive but HER2-negative; type 2: HER2-positive; type 3: triple-negative. (A). The triple-negative breast cancers tend to show higher proportion of higher IR1 scores when compared with type 1 and 2 lesions. $P=0.029$.



(B). The triple-negative breast cancers are prone to show higher proportion of higher

IR1 scores when compared with type 1 lesions. $P=0.028$.



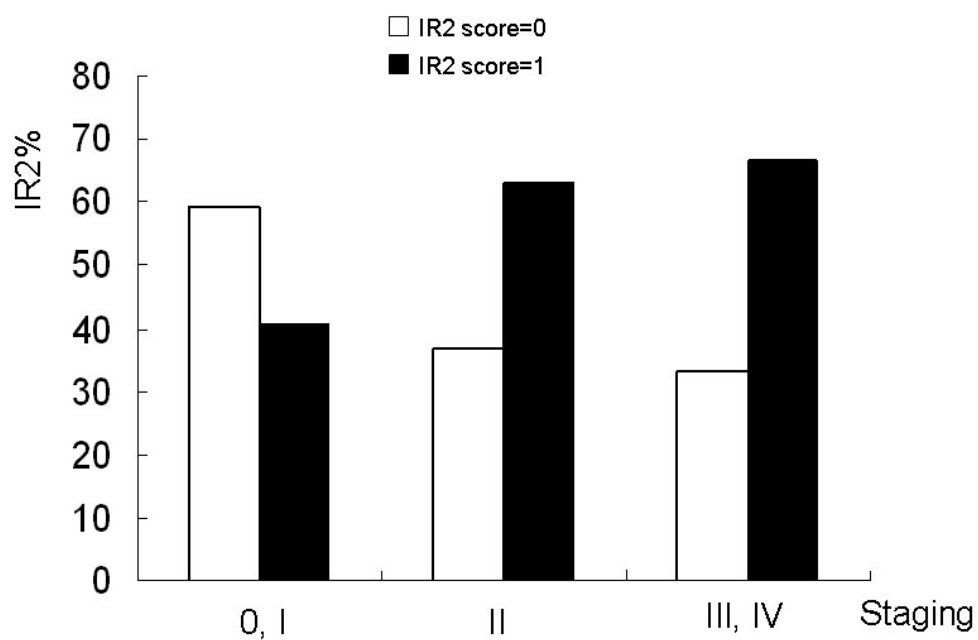
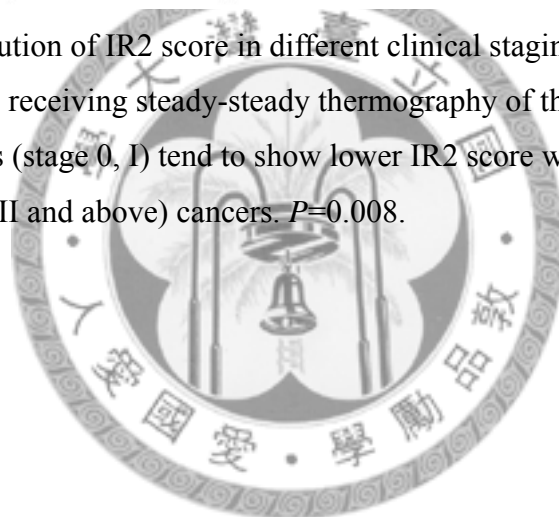


Figure 8. The distribution of IR2 score in different clinical staging in malignant lesions from patients receiving steady-steady thermography of the breast. The earlier staged breast cancers (stage 0, I) tend to show lower IR2 score when compared with higher staged (stage II and above) cancers. $P=0.008$.



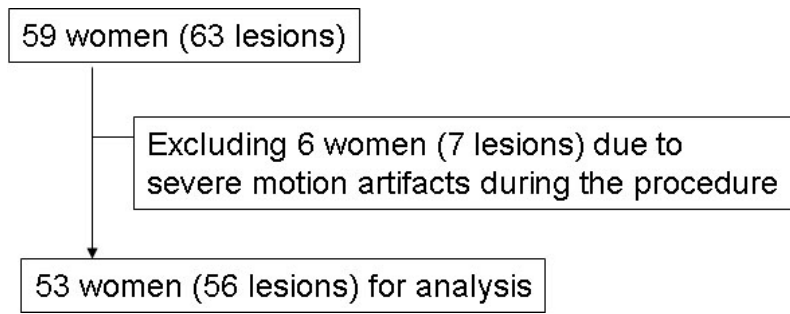


Figure 9. The enrollment of the lesions from patients receiving dynamic thermography of the breast.



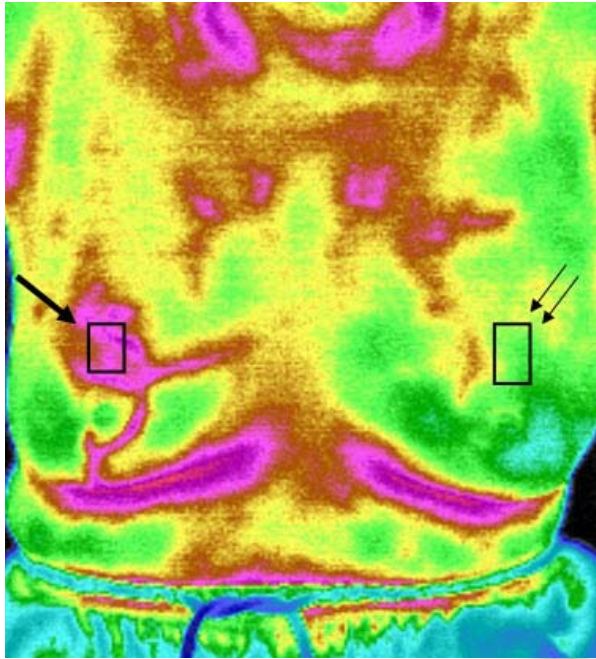
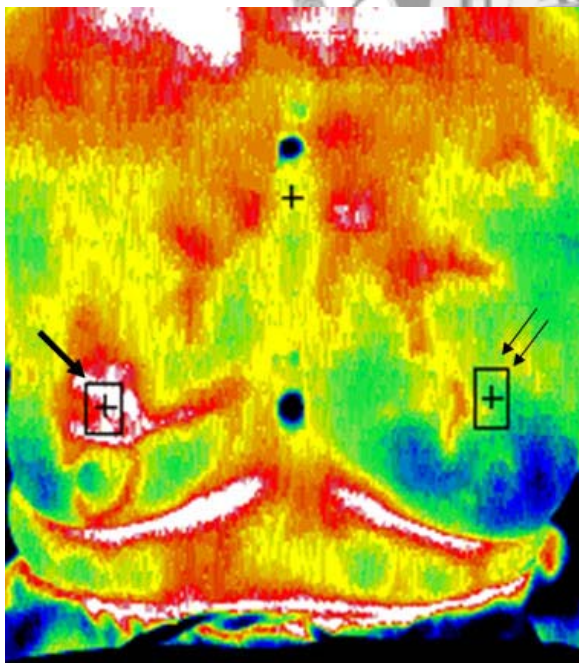
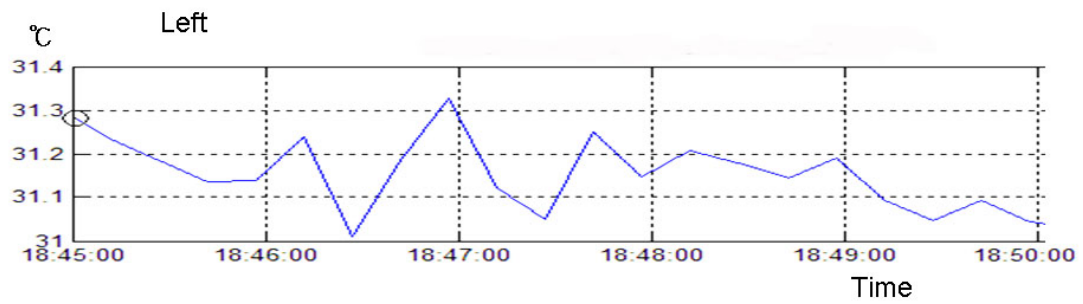
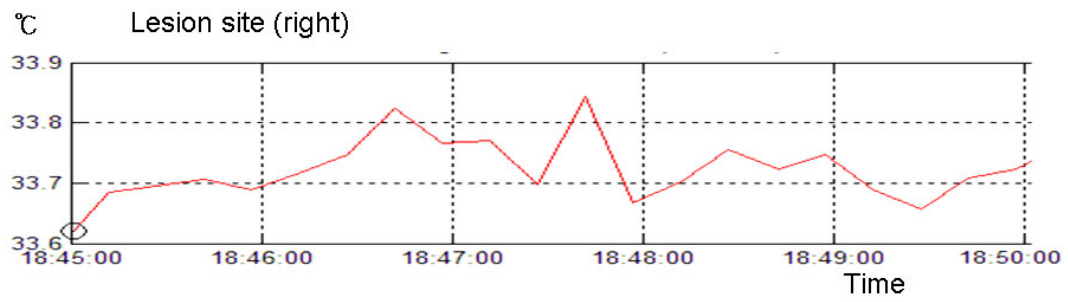


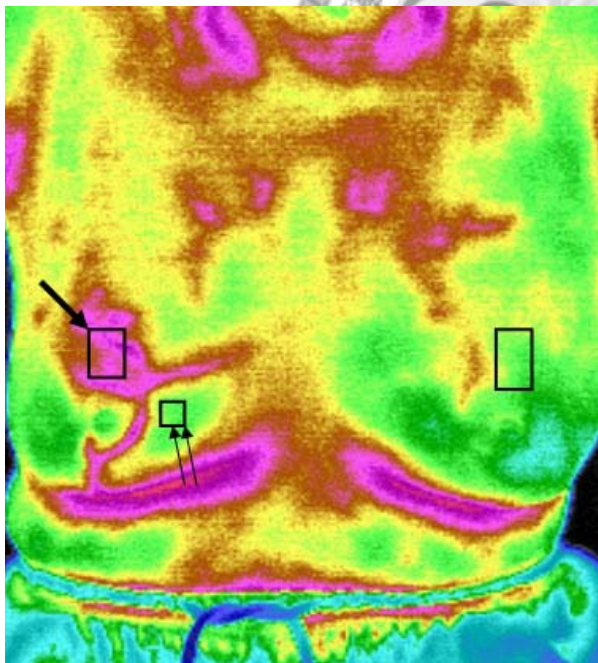
Figure 10. A 64-year-old woman who received both steady-state and dynamic thermography of the breast, and with a grade III invasive ductal carcinoma in right breast proven by histopathology. (A). The steady-steady thermography reveals the ROI (region of interest) of the right breast lesion (arrow) and that of the contralateral mirror image site (double thin arrows).



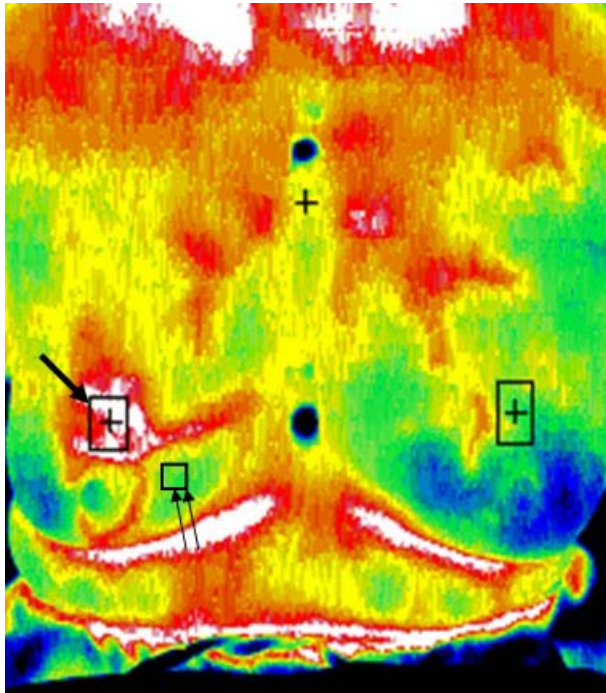
(B). The representative dynamic thermographic image shows the ROI of the right breast lesion (arrow) and the contralateral mirror image site (double thin arrows).



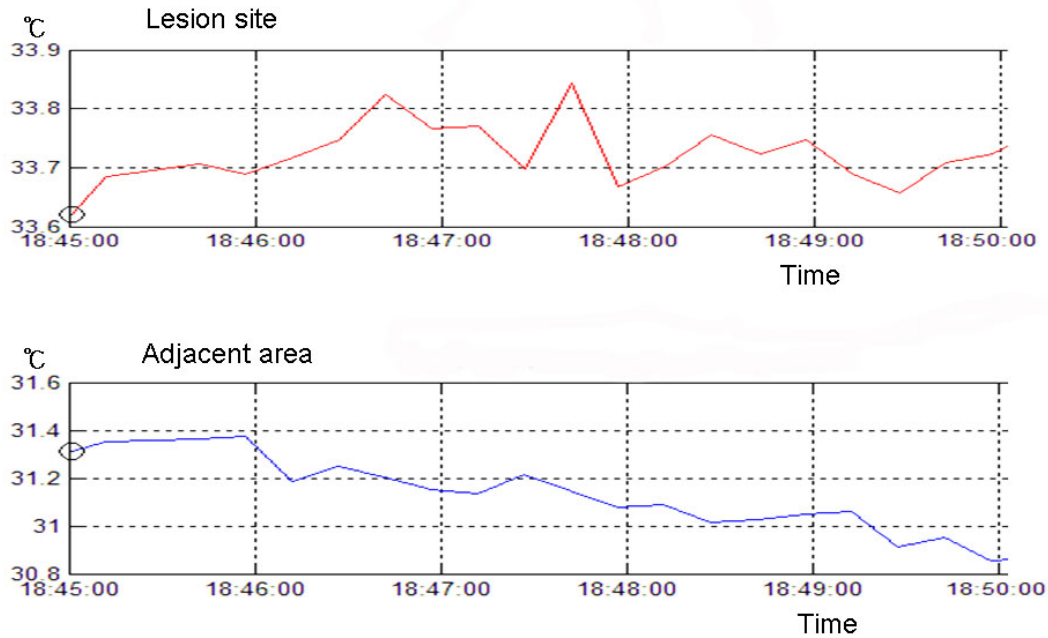
(C). The serial temperature change versus time in 5 minutes of the lesion site (upper panel) and contralateral mirror image site (lower panel) are shown.



(D). The steady-state thermography shows the ROI of lesion site (arrow) and that of the normal breast tissue in the adjacent area of the same breast (double thin arrows).



(E). The representative dynamic thermographic image shows the ROI of the right breast lesion (arrow) and the normal breast tissue in the adjacent area (double thin arrows).



(F). The serial temperature change versus time in 5 minutes of the lesion site (upper panel) and normal breast tissue in the adjacent area (lower panel) are shown.

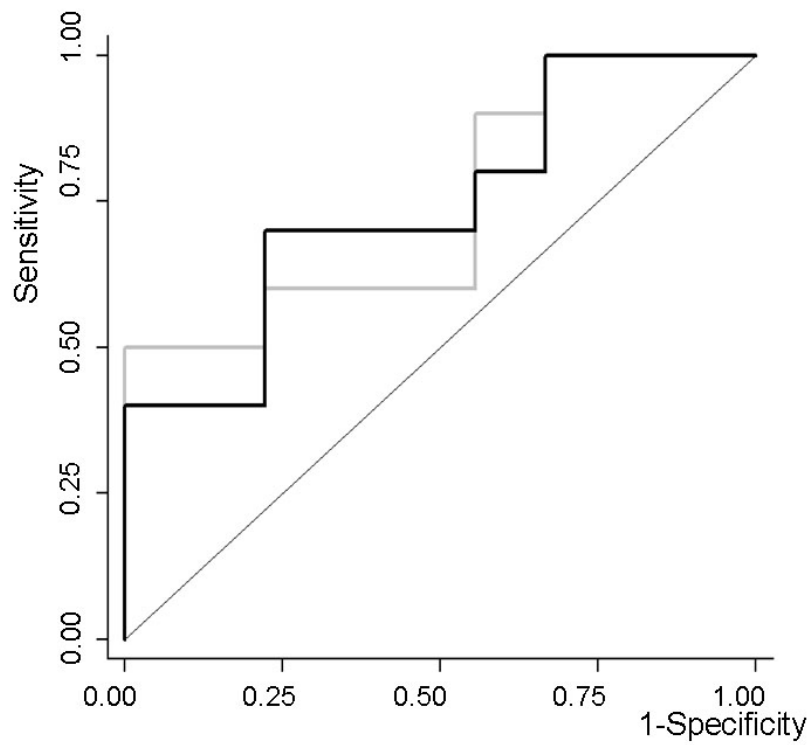


Figure 11. The ROC curves of lesions from validated set (n=19) of patients receiving dynamic thermography of the breast. Gray ROC curve: from the model of age-dPreT (AUC 0.744). Black ROC curve: from the model of age-dPreT-tdPostmPreT (AUC 0.744). There is no statistically significant difference of the two AUC ($P=1.0$).

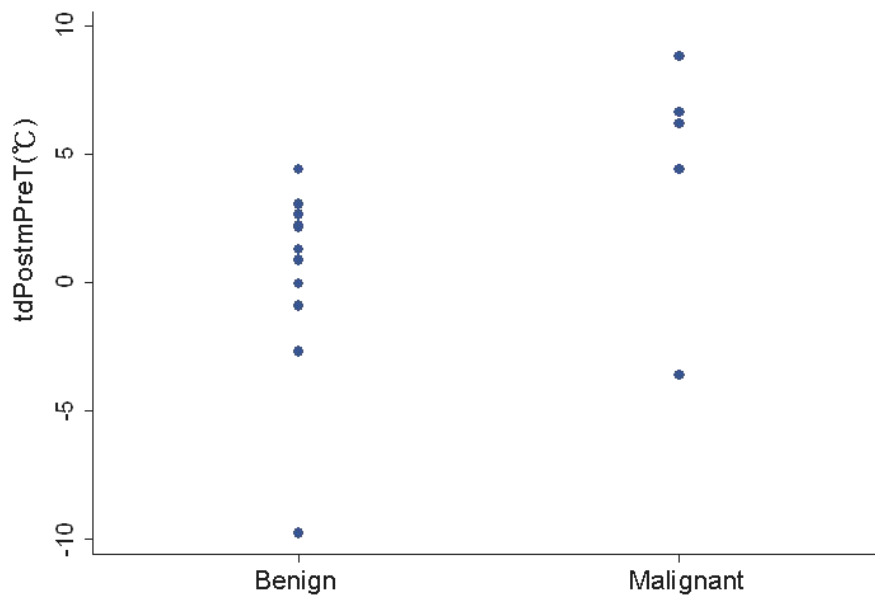
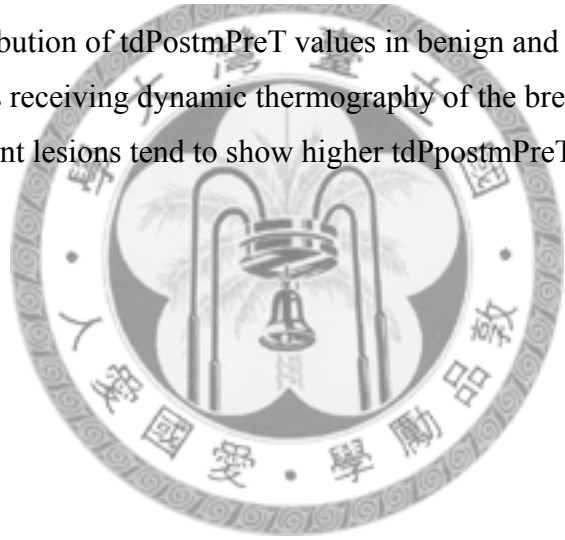


Figure 12. The distribution of tdPostmPreT values in benign and malignant lesions ≤ 1 cm from patients receiving dynamic thermography of the breast, presented as dotplot. The malignant lesions tend to show higher tdPpostmPreT value then benign lesions. $P=0.050$.



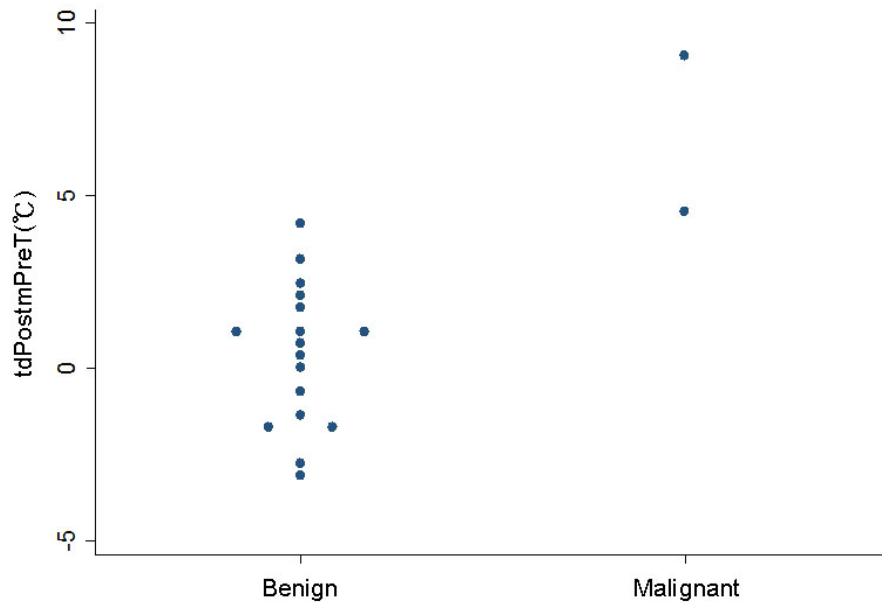
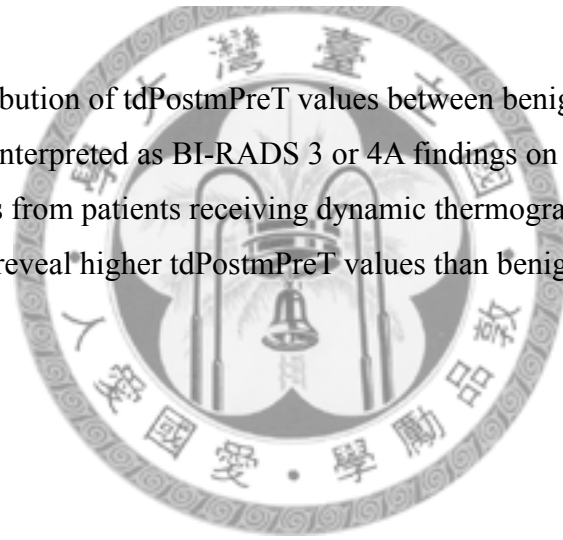


Figure 13. The distribution of tdPostmPreT values between benign and malignant lesions which were interpreted as BI-RADS 3 or 4A findings on conventional imaging. These are the lesions from patients receiving dynamic thermography. The malignant lesions are prone to reveal higher tdPostmPreT values than benign lesions. $P=0.024$.



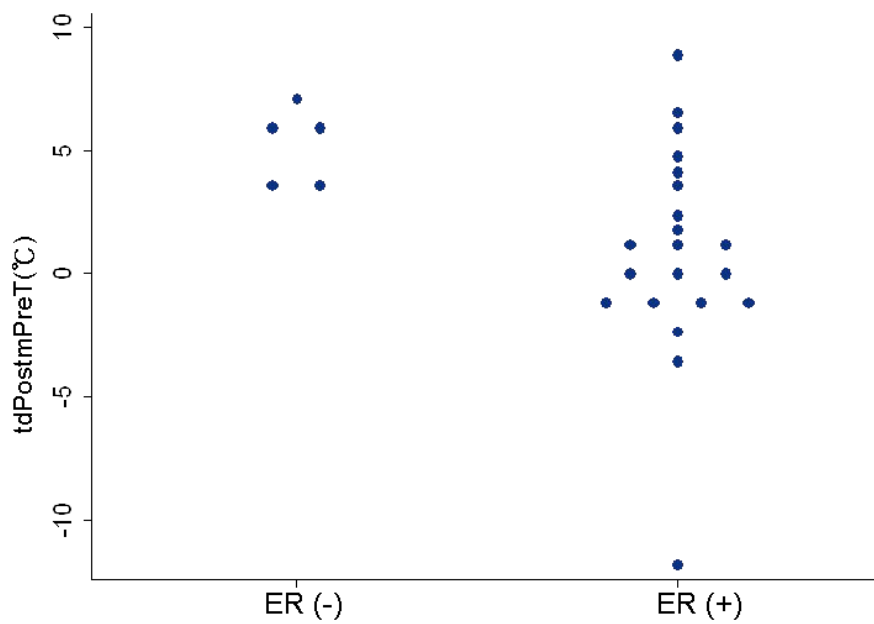
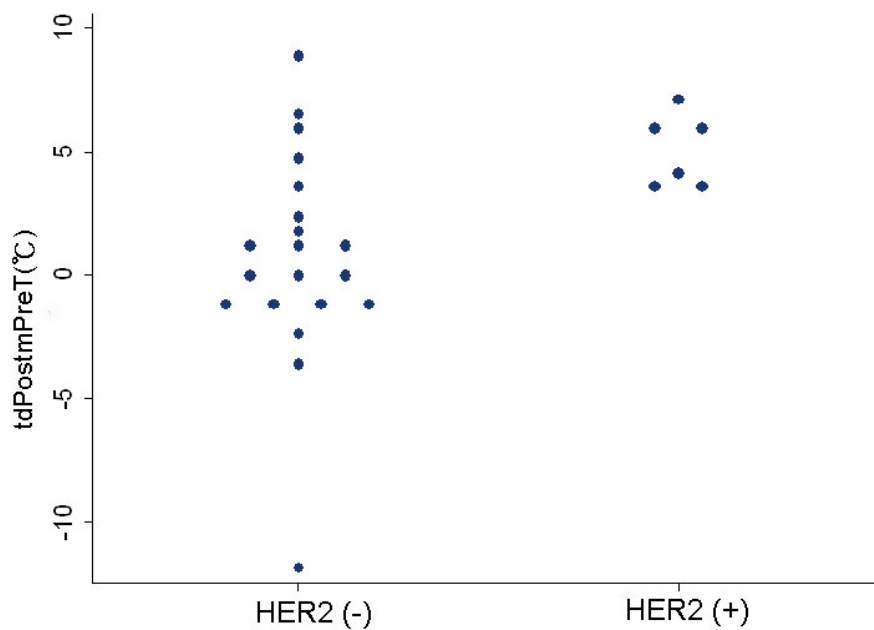
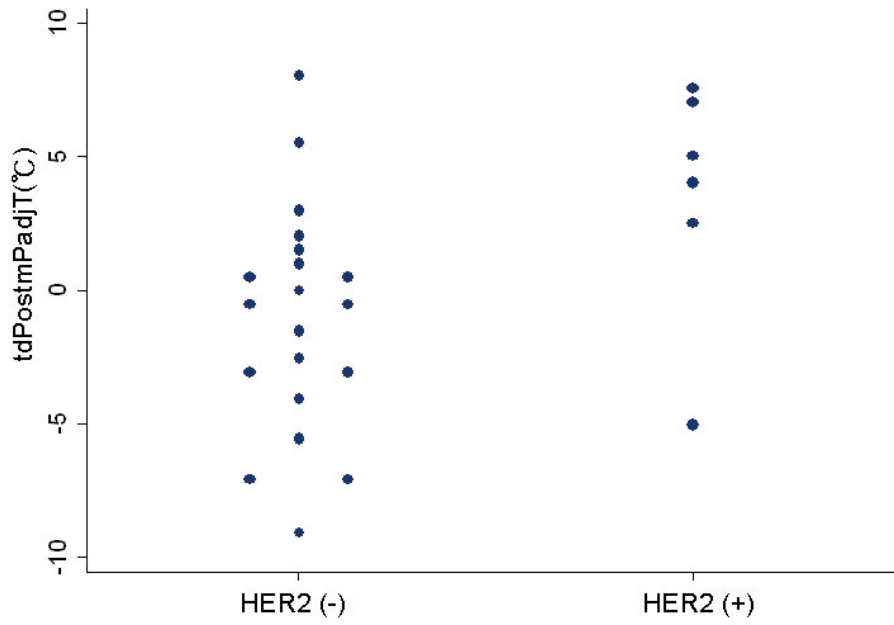


Figure 14. The dotplot distribution of diagnostic signs of dynamic thermography in malignant lesions with different molecular subtypes. (A). The ER-negative cancers tend to show higher tdPostmPreT values compared with ER-positive cancers. $P=0.021$.



(B). The HER2-positive cancers are prone to have higher tdPostmPreT values than HER2-negative cancers. $P=0.015$.



(C). The HER2-positive cancers tend to show higher tdPostmPadjT values than HER2-negative cancers. $P=0.033$.



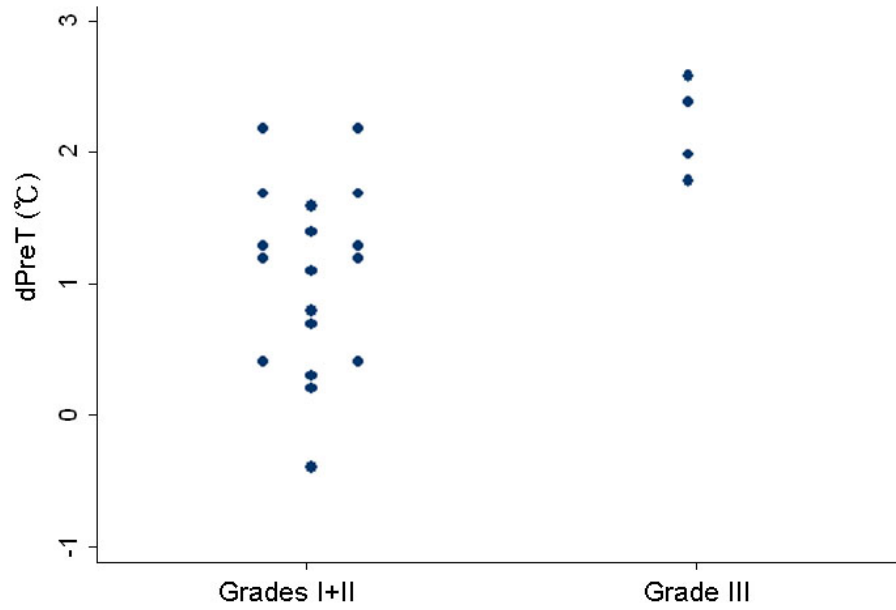


Figure 15. The dotplot distribution of dPreT in grade I, II versus grade III invasive ductal carcinomas from patients receiving dynamic thermography. When compared with grades I, II cancers, the grade III cancers tend to show higher dPreT values with statistically significant difference ($P=0.006$).

