

**Г.В. Шустакова, В.Г. Ефременко, В.А. Новосад,
Э.Ю. Гордиенко, Ю.В. Фоменко, Э.В. Козн**

ТЕПЛОВИЗИОННАЯ МЕТОДИКА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТРОГО МУКОЗИТА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Разработана тепловизионная методика выявления и количественного анализа гипертермических областей, возникающих на коже пациентов со злокачественными опухолями ротоглотки в результате лечения методами химио-радиотерапии. Цель исследований — раннее прогнозирование острого мукозита (воспаление слизистой оболочки), возникающего у некоторых больных в ходе лечения, а также выявление соответствия между изменениями интенсивности тепловых полей на коже пациента и динамикой некоторых медицинских показателей в течение всего курса лечения.

Введение

Благодаря современному уровню развития науки и техники тепловидение становится одной из важных информационных технологий в медицине, в частности в онкологии. Наряду с ранней диагностикой онкологических заболеваний [1] перспективной задачей медицинского тепловидения в этой области является контроль за ходом лечения пациентов на протяжении всех циклов химио-радиотерапии (ХРТ).

Современные тепловизионные системы дают высококачественную картину (термограмму) распределения температурных полей на поверхности кожи человека. Однако чтобы получить достоверную информацию о внутренних процессах, вызывающих эти поля, необходимо учесть побочное влияние окружающей среды, безошибочно выбрать соответствующие гипер- (гипо)термические области на коже и правильно провести количественный анализ температурных полей в этих областях и их изменений в процессе лечения. Для решения этих задач разрабатывают индивидуальные (практически для каждого типа заболевания) тепловизионные методики.

Разработка тепловизионной методики

Основная цель проведенных исследований — разработка специальной тепловизионной методики раннего прогнозирования острого мукозита, который развивается у некоторых больных со злокачественными опухолями ротоглотки в ходе лечения методами ХРТ и который в настоящее время не удается предсказать никакими способами. Предложенная тепловизионная методика основана на выявлении и количественном анализе на ранней стадии лечения специфических гипертермических областей на поверхности лица и шеи пациента (в дальнейшем, «области интереса»), вызванных ХРТ. Другая важная цель исследований — выявление соответствия между изменениями интенсивности тепловых полей в «областях интереса» в течение всего курса ХРТ и динамикой некоторых медицинских показателей, таких как уровни мукозита и радиационного дерматита, ухудшение общего «качества жизни» и проведение количественного анализа этого соответствия.

Измерения тепловых полей пациентов (термографирование) проводились тепловизионной системой [2], разработанной и изготовленной совместно специалистами Физико-технического института низких температур НАН Украины (г. Харьков) и Аргоннской национальной лабораторией (США).

Согласно требованиям к внешним условиям проведения тепловизионной съемки термографирование проводилось на неизменном между камерой и пациентом расстоянии (1 метр) в больничной палате площадью около 20 кв.м при отсутствии солнечного или электрического освещения и нагревательных приборов. Температура окружающей среды оставалась практически неизменной при каждой съемке и составляла $(23 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Пять минут до съемки (максимально возможное из-за плохого самочувствия пациентов время адаптации) и в течение съемки пациент находился в сидячем положении. Соблюдение вышеперечисленных условий позволило минимизировать случайную погрешность, обусловленную влиянием окружающей среды и положением тела пациента.

Для количественного анализа термограмм использовалась шкала относительных температур, точность измерений в этом случае гораздо выше, чем при измерении абсолютных температур, и определяется температурной чувствительностью используемой тепловизионной системы $\pm 0,06^\circ\text{C}$ [2]. Создавая индивидуальную для каждого пациента относительную шкалу температур, в качестве опорной температуры использовалась температура века в области переносицы [3], которая является максимальной на теле здорового человека и коррелирует с его внутренней температурой (рис. 1). Таким образом, изменения поверхностной температуры в интересующих нас областях лица и шеи, вызванные общими изменениями патологического состояния пациента, исключались из количественного анализа. Области век с опорной температурой не подвергались радиационному воздействию.



Рис. 1. Фронтальная термограмма лица пациента с выделенными возле переносицы областями, средняя температура которых на данной сессии выбрана для него опорной: $T_{\text{ref}} = (T_{\text{ave}})_{\text{eye}}$

Каждый из 33-х пациентов проходил термографирование до начала лечения (нулевая тепловизионная сессия) и через девять дней после окончания каждого из пятидневных циклов ХРТ (1–4 сессии). На каждой сессии были получены термограммы во фронтальной, двух боковых и двух полупрофильных положениях. В каждой позиции было сделано около десяти термограмм, чтобы повысить точность измерений и исключить нестабильность температуры опорного участка века, вызванную морганием (для фронтальных термограмм) [3].

Для того чтобы задать опорную температуру для каждого пациента на каждой сессии, на отобранной фронтальной термограмме находили максимальной температурой ($T_{\max})_{\text{eye}}$ на веке в области переносицы (один или несколько пикселей). В области этой точки отмечался участок с температурой $T \geq 0,98 (T_{\max})_{\text{eye}}$, находили его среднюю температуру ($(T_{\text{ave}})_{\text{eye}}$ и использовали ее значение как «опорную температуру» $T_{\text{ref}} = (T_{\text{ave}})_{\text{eye}}$ (см. рис. 1). Анализировалась область лица и шеи ниже уровня ушных отверстий и выше уровня ключиц, из рассмотрения исключались мочки ушей, губы, область над верхней губой (из-за зависимости ее температуры от фазы дыхания), родинки, сыпь, рубцы.

Поскольку размер и положение гипертермических участков, вызванных ХРТ, изменялись в процессе лечения, корректный выбор «области интереса» стал важнейшей методической задачей наших исследований. Поэтому для ее выбора параллельно использовалось три различных метода.

Метод 1. На каждой термограмме анализируемых областей поверхности шеи и головы мы находили точку (участок) с максимальной температурой T_{\max} . В области этой точки отмечали область гипертермии с температурой $T \geq 0,98 T_{\max}$ и рассматривали ее как «область интереса № 1».

Недостаток этого метода: определенная таким образом «область интереса» иногда в процессе лечения изменяла не только свой размер, но и местоположение, в этом случае при последующем количественном анализе приходилось сравнивать различные участки поверхности.

Метод 2. Согласно этому методу мы выбирали первую сессию (термографирование через девять дней после окончания первого цикла ХРТ (накануне начала второго цикла)) в качестве базовой. На каждой термограмме этой сессии мы задавали «область интереса № 2» в виде круга (эллипса) площадью $\approx 30 \text{ см}^2$, очерченного с учетом гипертермической «области интереса № 1». Затем на соответствующих термограммах остальных сессий мы отмечали области такой же формы, размера и местоположения, как «область интереса № 2» первой сессии.

Основной недостаток этого метода: ряд пациентов (примерно 20 % из исследуемой группы) не имели значительных изменений тепловых полей после первого цикла ХРТ, что приводило к «произвольному и интуитивному» выбору у них «области интереса № 2».

Метод 3. Для выявления «области интереса № 3» использовались индивидуальные радиационные карты каждого пациента, необходимые для планирования облучения на применяемой Trilogy® Radiotherapy System [4]. Облучение по этому методу осуществлялось тонким лучом с небольшой интенсивностью таким образом, что непосредственно в области опухоли создавалась необходимая плотность излучения, в то время как кожа и прилегающие здоровые ткани травмировались минимально.

Анализируя коронарную, сагиттальную и трансверсальную проекции радиационных карт, мы выбирали из пяти позиций ту термограмму, на которой опухоль располагалась ближе всего к поверхности. На этой термограмме мы отмечали «область интереса № 3» как геометрическую проекцию этого пространства на ближайшую поверхность.

Недостаток этого метода: не учитывались анатомические особенности тканей между облучаемым пространством и поверхностью (кости, мышцы, пустоты, слизистая оболочка и др.), которые могли влиять на распределение температуры на поверхности из-за различия в теплопроводящих параметрах различных тканей.

На рис. 2 приведена термограмма полупрофиля пациента с выделенными на ней «областями интереса», выбранными в соответствии с тремя описанными выше методами.

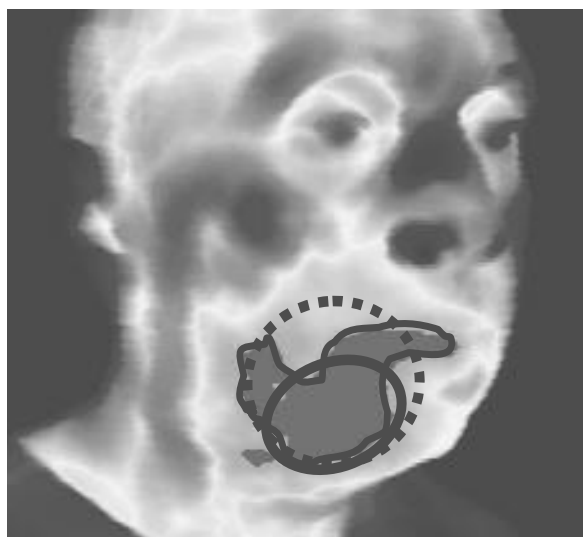


Рис. 2. Термограмма полупрофиля пациента с отмеченными тремя «областями интереса», выбранными по первому методу (закрашенная область произвольной формы), по второму методу (пунктирный круг) и по третьему (сплошной овал)

В каждой «области интереса» каждой термограммы каждой тепловизионной сессии пациента измерялись максимальная $(T_{\max})_i$ и средняя $(T_{\text{ave}})_i$ температуры, их относительное значение $\Delta(T_{\max})_i = (T_{\max})_i - (T_{\text{ref}})_i$ и $\Delta(T_{\text{ave}})_i = (T_{\text{ave}})_i - (T_{\text{ref}})_i$ (всего свыше трех тысяч значений температуры для всей группы пациентов), полученная база данных использовалась для дальнейшего количественного анализа.

Предварительные результаты исследований

Для каждого пациента проводились предварительные оценки соответствия изменения тепловизионных количественных данных, полученных по трем методам, с динамикой некоторых медицинских показателей, в частности, с изменениями степени мукозита (М), радиационного дерматита (Д), ухудшением

качества жизни (УКЖ). Степени мукозита и дерматита оценивались в безразмерных градациях: 0, 1, 2, 3, где 0 — отсутствие мукозита или дерматита, 3 — максимальный уровень мукозита, при котором еще не прерывается ХРТ. Ухудшение качества жизни оценивалось в процентах в зависимости от состояния пациента (полное отсутствие жалоб — 0 %, максимально плохое самочувствие — 100 %) по результатам обработки данных двух видов анкет, используемых в онкологическом отделении больницы университета Чикаго.

На рис. 3 приведены зависимости изменения во времени вышеперечисленных медицинских показателей для одного из пациентов и зависимости изменения во времени его тепловых данных, полученных по трем методам (средние относительные температуры в каждой площади «области интереса», усредненные по пяти термограммам в различных позициях). Как видно из рис. 3, изменения во времени температур, измеренных в трех различных «областях интереса», согласуются между собой и с изменениями уровня мукозита и ухудшения качества жизни и не согласуются с динамикой уровня дерматита. Аналогичное поведение тепловых параметров (возрастание до максимального значения на (4÷6) неделях терапии и дальнейшее небольшое уменьшение) и корреляция с динамиками уровня мукозита и ухудшения качества жизни наблюдаются для большинства пациентов.

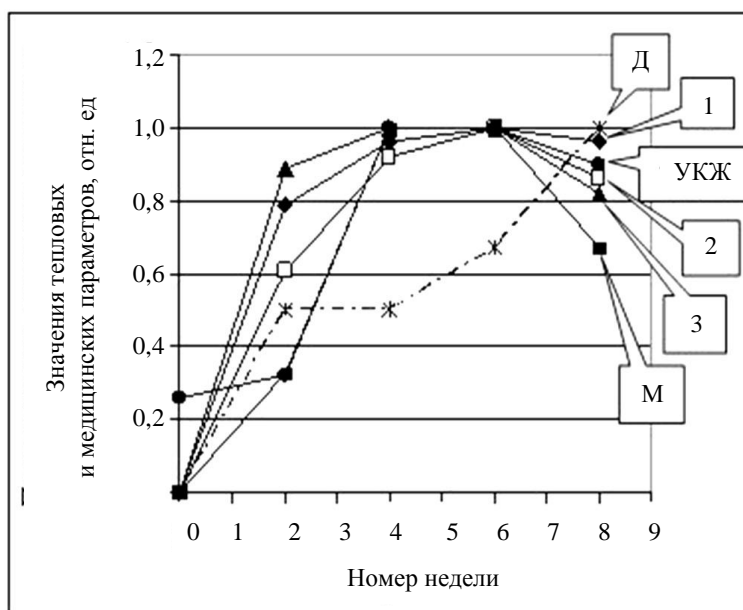


Рис. 3. Динамика тепловых и медицинских параметров пациента в процессе ХРТ

Примечание: М — изменение уровня мукозита, Д — изменение уровня дерматита, УКЖ — ухудшение качества жизни, 1, 2, 3 — изменение средней температуры в «областях интереса № 1, 2 и 3» соответственно

В ходе исследований обнаружена корреляция между средним по всему курсу лечения уровнем мукозита и изменением интенсивности тепловых полей в «областях интереса» уже после первого цикла ХРТ.

На рис. 4 приведены термограммы двух пациентов с идентичными опухолями и показателями ХРТ, но с разным изменением тепловых полей после первого цикла ХРТ. Полученный впоследствии средний по всему курсу ХРТ уровень мукозита составил для пациента (а) $M_{ave} = 1,65$, для пациента (б) $M_{ave} = 2,45$.

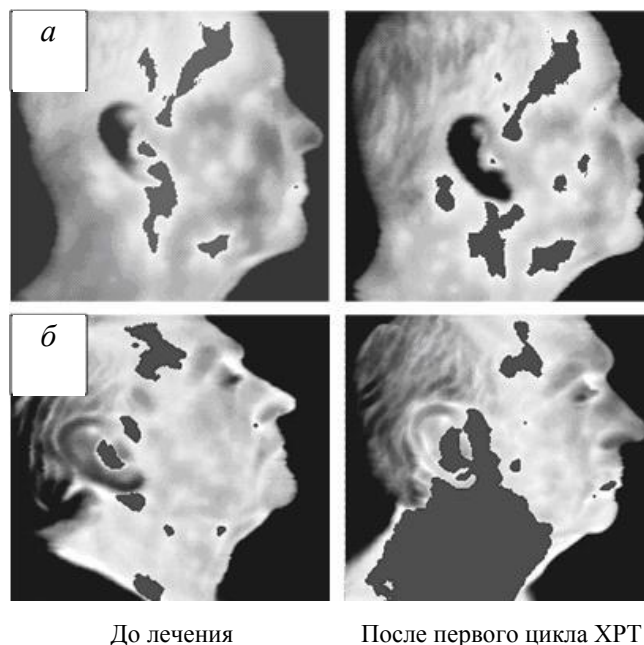


Рис. 4. Различная динамика температурных полей после первого цикла ХРТ у двух пациентов с идентичными опухолями и показателями ХРТ. Полученный впоследствии средний по всему курсу ХРТ уровень мукозита составил для пациента (а) $M_{ave} = 1,65$, для пациента (б) $M_{ave} = 2,45$ (закрашены участки с температурой $T \geq T_{ref}$)

Заключение

Разработана тепловизионная методика выявления и количественного анализа гипертермических областей, возникающих у пациентов со злокачественными опухолями ротоглотки в результате лечения методами ХРТ. В ходе исследований обнаружена корреляция между изменением после первого цикла ХРТ интенсивности тепловых полей в «областях интереса» и средним по всему курсу лечения уровнем мукозита. Статистические расчеты (в ближайшее время) по всей группе пациентов покажут, с какой степенью вероятности тепловизионный метод с разработанной методикой может использоваться для раннего прогнозирования будущего острого мукозита у больных со злокачественными опухолями ротоглотки. Обнаруженная у большинства пациентов корреляция между динамикой температурных полей в «областях интереса» в течение всего курса ХРТ и динамикой рассмотренных медицинских показателей (уровня мукозита и УКЖ) свидетельствует о том, что предлагаемая тепловизионная методика может использоваться для контроля реакции на ХРТ организма пациента с таким видом опухолей и используемым

методом радиотерапии. Отсутствие соответствия между динамикой температурных полей и радиационного дерматита у исследуемых пациентов подтверждает наше предположение, что при данном методе облучения (минимальный ожог кожи) области гипертермии на коже вызваны, в основном, мукозитом. Хотя максимальное соответствие с рассмотренными медицинскими показателями выявлено у тепловых данных, измеренных в «области интереса № 2», между динамиками средних и максимальных температур, измеренных во всех трех «областях интереса», наблюдалась высокая степень корреляции, что свидетельствует о том, что все три метода выявления «области интереса» могут использоваться для достижения поставленных целей.

Методика не может использоваться для ранней диагностики данного онкологического заболевания, так как по анализу температурных полей до начала лечения злокачественные опухоли ротоглотки удалось диагностировать только у пяти пациентов из всей группы ($\approx 15\%$).

Экспериментальная часть выполнена в University of Chicago Hospitals в рамках проекта «Functional Infrared Imaging Predicts Radiation Mucositis», финансируемого National Institutes of Health (USA). Полные результаты этих исследований со статистическими расчетами по всей группе пациентов и медицинскими данными будут опубликованы в ближайшее время в медицинских изданиях.

1. *Diakides N.A., Bronzino J.D.* Medical Infrared Imaging // CRC Press. — 2007. — 448 p.
2. *Yefremenko V., Gordiyenko E., Shustakova G.* et al. A Broadband imaging system for research applications // Rev. of Scientific Instruments. — 2009. — **80**, N 5. — P. 56–104.
3. *Ivanitskii G.R., Deev A.A.* Characteristics of Temperature Distributions around the Eyes // Doc-lady Biological Sci. — 2004. — **398**. — P. 367–372.
4. <http://www.cpmc.org/services/radiation-oncology/radiation/trilogy.html>.

Физико-технический институт низких температур
им. Б.И. Веркина НАН Украины, г. Харьков
Аргонская национальная лаборатория, США
Чикагский университет, США

Получено 12.04.2011