

УДК: 611.91/93-006:615.849-073.65

ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА ШУСТАКОВА¹, ЮЛИЯ ВИКТОРОВНА ФОМЕНКО¹,
ЭДУАРД ЮРЬЕВИЧ ГОРДИЕНКО¹, НИКОЛАЙ ИВАНОВИЧ ГЛУЩУК¹,
ЮРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ ВИННИК², ГАЛИНА СТЕПАНОВНА ЕФИМОВА²,
ЛЮДМИЛА ГЛЕБОВНА МИРОШНИЧЕНКО², МАРИНА ПАВЛОВНА ЛИСАНЕЦ²

¹ Физико-технический институт низких температур им. Б. И. Веркина НАН Украины, Харьков

² КУОЗ «Харьковский областной клинический онкологический центр»

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРМОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА ДЛЯ КОНТРОЛЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ УРОВНЯ МУКОЗИТА ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВЫ/ШЕИ

Цель работы. Проведен краткий анализ проблем, связанных с наличием лучевого мукозита, его контроля и прогнозирования существующими методами.

Материалы и методы. Методом инфракрасной термографии исследованы количественные изменения интенсивности аномальных тепловых полей группы пациентов с опухолями головы/шеи при лучевой терапии.

Результаты. Получены коэффициенты корреляции $R = (0,76 \div 0,81)$ между тепловыми параметрами и клиническими показателями мукозита у пациентов группы на протяжении лучевой терапии. Изменения интенсивности тепловых полей, выявляемые на 5–10 дней раньше, чем появление первых клинических симптомов мукозита, могут служить критерием раннего прогнозирования индивидуальной степени тяжести мукозита.

Выводы. Методами статистического анализа получено «хорошее качество» ($AUC = 0,79$) термографического метода прогнозирования. Отмечена необходимость увеличения статистической мощности анализируемых выборок.

Ключевые слова: онкология, лучевая терапия, мукозит, термография.

Мукозит [1] является серьезным и болезненным побочным эффектом противоопухолевой терапии. Патогенез мукозита слизистых оболочек отделов головы/шеи, включая оральный мукозит (ОМ), мукозит слизистой глотки и т.д. при лучевой терапии (ЛТ) связан как с непосредственным повреждением слизистой оболочки применяемым излучением (радиоэпителиит), так и с последующим развитием на ней бактериальной и вирусной инфекции, грибкового поражения.

Вероятность возникновения лучевого мукозита (ЛМ) очень высока. При проведении ЛТ опухолей головы/шеи 85–100 % пациентов нуждаются в обязательном медикаментозном лечении возникшего лучевого мукозита полости рта и глотки и нутритивной поддержке [2–4].

Тяжелый ЛМ не только приводит к необходимости зондового питания и изменения режима облучения вплоть до его прерывания, но в отдельных случаях может способствовать летальному исходу вследствие

© Г. В. Шустакова, Ю. В. Фоменко, Э. Ю. Гордиенко,
Н. И. Глуцук, Ю. А. Винник, Г. С. Ефимова,
Л. Г. Мирошниченко, М. П. Лисанец, 2015

вторичного инфицирования изъязвленной слизистой или осложнений, вызванных тяжелой нутритивной недостаточностью. Поэтому для своевременного назначения соответствующего лечения и корректировки режима облучения необходим постоянный контроль уровня ЛМ. На данный момент основным методом его контроля является периодический визуальный осмотр ротовой полости пациента и оценка уровня ОМ по одной из общепринятых градаций [4]. Чаще всего используется шкала [5], в соответствии с которой текущему уровню ОМ присваивается целочисленное значение от 0 до 4: ОМ(0) означает полное отсутствие соответствующих симптомов, ОМ(4) — максимальные повреждения слизистой оболочки, при которых ЛТ прерывается в 100 % случаев. Визуальный метод контроля ОМ имеет значительную погрешность и является весьма субъективным.

Вероятность возникновения ЛМ и степень его тяжести зависят от места облучения (локализации опухоли), параметров режима ЛТ, которые назначаются в зависимости от характеристик опухоли и истории предыдущего лечения, а также от состояния

ротовой полости пациента. Опираясь на эти факторы риска, можно ожидать некий средний уровень тяжести мукозита. Однако среди пациентов со сходными вышеперечисленными факторами риска наблюдается значительный индивидуальный разброс в динамике и степени тяжести мукозита. Поэтому к другой важной группе факторов риска развития этого побочного эффекта относятся индивидуальные характеристики пациента, в первую очередь, его генетика. Уже проводятся исследования корреляции уровня мукозита с полом, расой, возрастом, массой тела и даже уровнем тревожности, но пока эти данные не обладают достаточной статистической достоверностью [4]. Сейчас в мире не существует общепринятого уверенного критерия оценки индивидуальной «переносимости» ЛТ пациентом. Отыскать этот критерий важно для прогнозирования степени тяжести будущего мукозита с целью подбора индивидуального режима облучения и принятия необходимых превентивных мер. Такие попытки делаются. Например, в работе [6] авторы предлагают для прогнозирования степени тяжести мукозита при химиотерапии (ХТ) и ЛТ плоскоклеточного рака полости рта и глотки использовать неинвазивный метод оптической когерентной томографии. Но при этом методе прогнозирование осуществляется уже при клиническом проявлении лучевой реакции.

Авторы данной работы в содружестве с американскими онкологами предположили, что наблюдаемое в процессе противоопухолевой терапии изменение интенсивности аномальных тепловых полей на коже онкологических пациентов отражает развитие локальной токсичности, а на ранней стадии лечения эти поля содержат информацию об индивидуальной «переносимости» лечения пациентом. Результаты совместных исследований тепловых полей у 34 пациентов University of Chicago Comprehensive Cancer Center в процессе проводимых одновременно ХТ и ЛТ с использованием Trilogy® Radiotherapy System [7] приведены в [8].

Целью данного исследования было проверить, может ли изменение интенсивности тепловых полей в определенных участках кожи пациента являться уверенным количественным критерием оценки уровня побочных реакций лучевой терапии (в частности, мукозита), а также критерием прогнозирования в начале лечения (после 1–5 сеансов ЛТ, еще до клинических проявлений лучевой реакции) индивидуальной переносимости ЛТ пациентом. Для этого были проведены количественный и статистический анализ корреляции динамики клинического показателя мукозита и изменения интенсивности аномальных тепловых полей на коже пациентов с опухолями головы/шеи в процессе ЛТ.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Пассивным локально-проеекционным методом неинвазивной инфракрасной термографии [9] были исследованы количественные изменения интенсивности аномальных тепловых полей когорты из 25 пациентов Харьковского областного клинического

онкологического центра (ХОКОЦ), получавших в 2014 году полный курс ЛТ по поводу злокачественных новообразований головы/шеи на гамма-терапевтических аппаратах РОКУС-М и Theratron Elite-80. В исследуемой группе 20 пациентов имели опухоли ЛОР-органов (гортань, миндалины, язык, голосовые связки и др.), 5 пациентов — злокачественные новообразования кожи в области головы/шеи.

Стандартная схема ЛТ осуществлялась в 2 этапа: на первом этапе (ЛТ₁) проводилось 4 цикла по 5 дней ежедневного облучения (2 дня выходных — без облучения), затем 2-недельный перерыв и, при необходимости, 2-й этап облучения (ЛТ₂), состоящий из нескольких (2÷3) 5-дневных циклов ежедневного облучения. Пациенты с учетом анамнеза и состояния здоровья получали стандартные для данного типа локализации и стадии опухоли схемы дистанционного облучения. Например, для опухолей гортани разовая доза облучения (РОД) и суммарная очаговая доза облучения (СОД) составляли: РОД ≈ (2÷3) Гр, СОД ≈ 40 Гр при ЛТ₁ и СОД ≈ 30 Гр при ЛТ₂. Облучались с двух сторон шеи участки площадью до $S \approx (8 \times 12) \text{ см}^2$. Для кожных образований головы параметры облучения составляли: РОД ≈ (2÷3) Гр, СОД ≈ 40 Гр при ЛТ₁, СОД (ЛТ₂) ≈ 20 Гр. Участок облучения зависел от размера опухоли, например, для небольшой базалиомы $S \approx (5 \times 5) \text{ см}^2$.

Термографирование производилось с использованием разработанного и изготовленного во ФТИНТ НАН Украины анализатора тепловых полей на основе неохлаждаемой матрицы (384 × 288) микроболометрических приемников [10, 11]. «Открытая архитектура» и модульная конструкция аппаратной и программной частей анализатора дала возможность максимально адаптировать прибор для данных медицинских применений. Были оптимизированы параметры прибора (улучшена температурная чувствительность за счет сужения диапазона измеряемых температур и увеличения времени кадра) и внесены новые функции в программное обеспечение.

Термографирование пациентов проводилось в специально оборудованном в ХОКОЦе кабинете термографии с выполнением всех климатических требований и правил подготовки пациентов. Пациентов термографировали до начала ЛТ (нулевая термографическая сессия) и перед началом каждой новой недели облучения. Таким образом, каждый пациент, участвовавший в этих исследованиях, был термографирован в течение ЛТ через равные промежутки времени не менее 5 раз, а пациенты, проходящие 2 этапа ЛТ, — 8÷10 раз. На каждой сессии фиксировались термограммы фронтальных, боковых и полубоковых положений головы/шеи пациента и, при необходимости, термограммы верхней и затылочной части головы.

По термограммам нулевой сессии, используя критерий нарушения тепловой симметрии в области проекции опухоли на кожу, дополнительно выявлялась возможность диагностирования термографическим методом опухоли данного типа, стадии и локализации. Количественным критерием диагностируемости

была выбрана разница средних температур не менее $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ участка размером не менее 5 см^2 , являющегося проекцией опухоли на ближайшую поверхность кожи, и симметричного контралатерального здорового участка такого же размера и формы.

Перед каждой тепловизионной сессией лечащий врач проводил визуальный осмотр ротовой полости пациента и по клиническим признакам (отек, гиперемия, налет или изъязвление) определял уровень ОМ в соответствии со шкалой [5]. Каждый пациент также заполнял анкету «Ухудшение качества жизни» (УКЖ), специально разработанную авторами по примеру анкеты, используемой в [12]. Анкета содержала вопросы о субъективных ощущениях пациентом симптомов мукозита (сухость, жжение, отек, болевые ощущения и др.) и вопросы, отражающие функциональное УКЖ (диета, вялость речи, общение и др.). На каждый вопрос предлагалось по 5 ответов, отражающие уровень соответствующего симптома, что позволяло количественно оценивать результаты анкетирования. С помощью этой анкеты, не являющейся стандартным документом, мы дополнительно оценивали и уточняли динамику побочных эффектов по субъективным ощущениям пациента. В качестве дополнительного материала использовались данные рентгенологического и томографического исследования.

Для количественной оценки изменений интенсивности теплового поля в областях интереса использовалась относительная шкала температур, где в качестве опорной температуры для каждого пациента на каждой сессии использовалась средняя температура участков век в области переносицы [13]. Благодаря этому изменения температуры поверхности кожи, вызванные общими изменениями состояния пациента, были исключены из количественного анализа. Точность измерения относительной температуры определялась чувствительностью термографа $\delta T = \pm 0,06\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Фиксируемые на нулевой термографической сессии аномальные тепловые поля на коже пациента до начала ЛТ (тепловая проекция опухоли на кожу, остаточные аномальные тепловые поля предыдущего хирургического или химиотерапевтического лечения и др.) исключались из статистического анализа. В результате для статистического анализа корреляции динамики тепловых параметров и клинических показателей мукозита использовалась база данных средних

относительных и приведенных к нулевой сессии температур области интереса.

В наших предыдущих исследованиях [8] при облучении опухолей головы/шеи выявлена высокая степень корреляции динамики тепловых параметров в нескольких, выбранных разными путями, областях интереса. Однако в настоящих исследованиях изменение тепловых параметров в областях, совпадающих с зонами облучения, отражали наложение динамик мукозита и лучевого дерматита, значительного при данном методе облучения. Поэтому в соответствии с целью данного исследования основной областью интереса была выбрана необлучаемая область внешней поверхности нижней губы.

При статистической обработке данных [14, 15], исходя из небольшого размера выборки, характера исследуемых данных и неявно выраженной формы распределения для первоначального анализа была применена непараметрическая корреляция Спирмана, показавшая сильную и прямую связь между выборками. На этом основании был проведен линейный регрессионный анализ, а также оценена информативность и разрешающая способность метода прогнозирования путем оценки его чувствительности, специфичности, точности и построения характеристической (ROC) кривой с помощью пакета программ VassarStats [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность диагностики новообразования термографическим методом по критерию нарушения тепловой симметрии проверялась на нулевой сессии у пациентов, не получавших непосредственно перед ЛТ другого лечения, способного вызывать аномальные тепловые поля вследствие воспалительных процессов в зоне оперативного вмешательства, остаточного мукозита после ХТ и т. д. На рис. 1, *a* приведена фронтальная термограмма пациента с плоскоклеточным раком правой истинной голосовой связки $T_2N_0M_0$, стрелкой указана гипертермическая аномальная область. На рис. 1, *б* — увеличенный фрагмент термограммы с указанными прямоугольными областями интереса. На рис. 1, *в* — тепловые сечения вдоль указанных на рис. 1, *б* стрелок. Разница средних температур в симметричных контралатеральных участках, очерченных прямоугольниками, составила

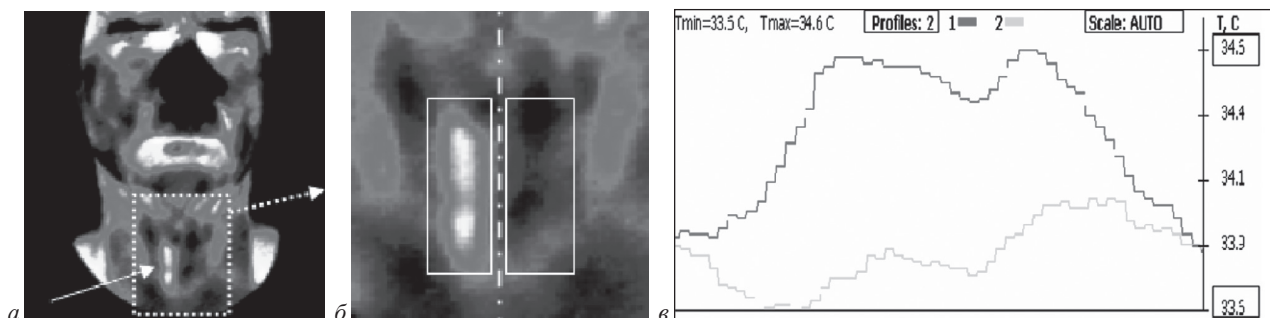


Рис. 1. Диагностика рака правой истинной голосовой связки $T_2N_0M_0$:

a) термограмма с указанным белой стрелкой аномальным тепловым участком; *б*) фрагмент термограммы с указанными областями для количественного анализа и стрелками тепловых сечений; *в*) соответствующие тепловые сечения

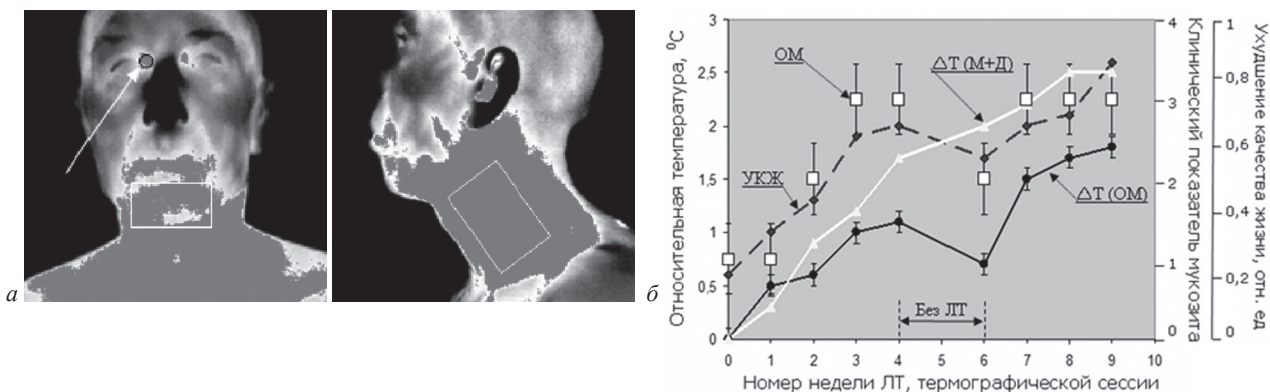


Рис. 2. Пример характерных изменений тепловых параметров в областях интереса и клинических показателей на протяжении 2 этапов ЛТ (пациент с раком гортани $T_3N_2M_0$):

- а) термограммы 3-й термографической сессии (15 сеансов ЛТ, 30 Гр) с областями интереса, отмеченными белыми прямоугольниками (стрелка указывает на область с опорной температурой);
 б) изменения приведенных к нулевой сессии относительных средних температур в областях интереса (сплошные кривые) и динамика клинических показателей ОМ (отдельные точки) и УКЖ (пунктирная кривая)

$(T_1 - T_2) \geq 0,6$ °С, что свидетельствует о положительном результате в соответствии с выбранным порогом диагностируемости. Однако из 12-ти не проходивших предварительного лечения пациентов с раком полости рта и ЛОР-органов опухоли были диагностированы только у 3 пациентов (≈ 25 %), что свидетельствует против использования термографии для диагностики опухолей данной локализации.

Контроль термографическим методом уровня мукозита — важная задача данных исследований. При ЛТ ротоглотки первые болезненные симптомы мукозита проявляются обычно после получения дозы 20 Гр. [16], что соответствует 10 сеансам ЛТ классическим фракционированием, в то время как соответствующие аномальные тепловые поля возникают уже после 1–2-го сеанса ЛТ ($2 \div 5$ Гр) и, следовательно, могут служить «опережающим» методом контроля. При корректной методике количественного анализа этих полей такой метод является объективным и более точным, чем визуальная оценка.

На рис. 2, а приведены характерные для середины ЛТ₁ (СОД ≈ 30 Гр, сессия 3) термограммы головы/шеи пациента (плоскоклеточный рак гортани слева $T_3N_2M_0$, состояние до ЛТ — 3 курса ХТ). На термограммах закрашены области с температурой, превышающей ее пороговое значение (область с пороговой температурой указана стрелкой). Прямоугольниками отмечены области интереса, выбранные для количественного анализа тепловых полей: необлучаемая область нижней губы на фронтальной термограмме, и две симметричные области на боковых термограммах, совпадающие по форме и размеру с областями облучения (8×12) см².

На рис. 2, б показана динамика на протяжении двух этапов ЛТ приведенных к нулевой сессии средних относительных температур в соответствующих областях интереса (с 4-й по 6-ю неделю облучение отсутствует). В соответствии с нашими предположениями изменение средних относительных приведенных температур $\Delta T(OM)$ в области нижней губы (сплошная черная кривая) отражает развитие орального мукозита,

изменения $\Delta T(M+D)$ на боковой поверхности шеи (сплошная белая кривая) — наложение мукозита слизистой глотки (М) и значительного лучевого дерматит (Д). На рис.1, б также приведены клинические показатели орального мукозита (ОМ), определяемые визуальным осмотром на каждой термографической сессии (отдельные белые квадраты), и результаты обработки анкеты УКЖ (пунктирная кривая). Коэффициенты корреляции (R) между динамиками соответствующих показателей для данного пациента составляют: $R(\Delta T_{OM} : OM) = 873$, $R(\Delta T_{OM} : УКЖ) = 0,940$.

Из-за плохого самочувствия во второй половине ЛТ несколько пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании, поэтому статистические оценки были проведены по группе из 19 пациентов на протяжении ЛТ₁. Пациенты имели различные классификаторы злокачественного новообразования $T_xN_yM_z$ и локализацию опухолей головы/шеи. В табл. 1 приведены тепловые данные (ΔT_{OM} , °С — приведенная к нулевой сессии средняя относительная температура внешней поверхности нижней губы), клинический показатель орального мукозита (ОМ) и приведенные к единице средние значения УКЖ (0 — нет никаких жалоб, 1 — максимальная степень каждого симптома). Данные нулевой термографической сессии (до начала ЛТ) в таблице не приведены. Однако следует отметить, что все тепловые данные нулевой сессии были равны нулю в соответствии с применяемой методикой количественного анализа, в то время как клинический показатель ОМ и показатель УКЖ у некоторых пациентов не равнялся нулю (рис. 2, б) вследствие остаточных симптомов предыдущего лечения.

По этой группе пациентов был проведен статистический анализ корреляционной связи тепловых параметров и уровня клинических показателей на каждой из четырех сессий. На рис. 3 в нормированных координатах приведен график линейной регрессии [15] этой связи для 4-й сессии (пациенты после 20 сеансов ЛТ). Результаты полученных коэффициентов корреляции по всем сессиям даны в табл. 2.

Таблица 1

Тепловые данные и клинические показатели исследуемой группы пациентов

Группа	Сессия 1 (после 5 сеансов ЛТ)			Сессия 2 (после 10 сеансов)			Сессия 3 (после 15 сеансов)			Сессия 4 (после 20 сеансов)		
	$\Delta T_{OM}, ^\circ C$	УКЖ	ОМ	$\Delta T_{OM}, ^\circ C$	УКЖ	ОМ	$\Delta T_{OM}, ^\circ C$	УКЖ	ОМ	$\Delta T_{OM}, ^\circ C$	УКЖ	ОМ
1	0,8	0,1	0,0	1,3	0,7	3,0	1,4	0,7	3,0	1,6	0,7	3,0
2	0,5	0,1	0,0	0,6	0,4	2,0	0,7	0,8	2,0	0,8	0,5	2,0
3	0,9	0,3	1,0	1,4	0,6	3,0	1,6	0,9	> 3	1,7	0,6	3,0
4	0,7	0,2	0,0	1,2	0,6	3,0	1,9	1,0	4,0	ЛТ прервана		
5	0,6	0,1	0,0	1,4	0,4	3,0	1,2	0,6	3,0	0,9	0,4	2,0
6	1,1	0,4	1,0	1,6	0,7	3,0	1,9	1,0	4,0	ЛТ прервана		
7	0,2	0,0	0,0	1,6	0,5	3,0	1,2	0,8	2,0	1,3	0,4	2,0
8	0,8	0,1	1,0	1,2	0,6	3,0	1,5	0,9	3,0	1,7	0,7	3,0
9	0,5	0,2	0,0	0,2	0,2	1,0	1,1	0,7	3,0	1,3	0,6	3,0
10	0,8	0,2	1,0	1,4	0,4	2,0	1,7	0,9	2,0	2,1	0,9	3,0
11	0,7	0,3	1,0	1,3	0,6	3,0	0,9	0,5	3,0	0,5	0,4	2,0
12	1,5	0,3	2,0	1,8	0,7	3,0	2,3	1,0	4,0	ЛТ прервана		
13	0,1	0,0	0,0	0,7	0,5	2,0	0,5	0,7	2,0	0,9	0,5	3,0
14	0,2	0,1	0,0	0,5	0,2	2,0	0,4	0,4	2,0	0,5	0,3	2,0
15	0,5	0,0	0,0	0,3	0,3	2,0	0,4	0,6	2,0	0,6	0,4	2,0
16	0,8	0,2	0,0	1,1	0,6	1,0	1,8	0,6	3,0	1,8	0,6	3,0
17	1,6	0,3	1,0	1,7	0,8	3,0	1,6	1,0	> 3	1,4	0,6	3,0
18	0,3	0,1	0,0	0,5	0,5	1,0	0,3	0,4	1,0	0,3	0,3	1,0
19	0,5	0,2	0,0	0,8	0,3	2,0	0,9	0,5	3,0	1,1	0,3	2,0

Таблица 2

Корреляция между тепловыми параметрами и клиническими показателями

Корреляция	Номер сессии			
	1	2	3	4
$R(\Delta T_{OM} : OM)_{1...19}$	0,775	0,756	0,787	0,807
$R(\Delta T_{OM} : УКЖ)_{1...19}$	0,793	0,761	0,806	0,827

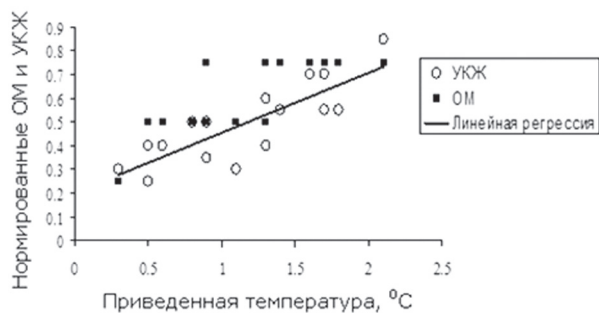


Рис. 3. Корреляционная взаимосвязь между нормированными тепловыми параметрами и клиническими показателями на 4-й термографической сессии

Прогнозирование степени тяжести будущего мукозита. Чтобы проверить наличие и характер взаимосвязи между значениями приведенных тепловых параметров первой термографической сессии в области интереса, которая, по нашим предположениям, отражает уровень только мукозита (нижняя губа), и максимальным уровнем ОМ, развившегося у каждого пациента группы в течение ЛТ, был использован

корреляционный анализ, а именно, непараметрическая корреляция Спирмана [15].

По общепринятым методам [15] был рассчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмана и оценена его значимость. Размер полученного коэффициента $r = 0,76$ указывает на сильную и прямую связь между исследуемыми выборками. А оценка его значимости через величину критической точки $T_{кр} = 0,33$, $T_{кр} < r$ указывает на статистическую значимость коэффициента ранговой корреляции и наличие значимой ранговой корреляционной связи между значениями приведенных тепловых параметров 1-й термографической сессии и максимальным уровнем ОМ при ЛТ.

На основании этого делаем вывод о возможности прогнозирования будущего максимального уровня ОМ уже на первой термографической сессии (после 5 сеансов ЛТ), а именно при значениях $(\Delta T_{OM})^1 \geq 0,9^\circ C$ прогнозируем достижение максимального уровня мукозита $OM > 3$. Для дальнейшего анализа была составлена таблица сопряжения (табл. 3).

Таблица 3

Таблица сопряжения для оценки параметров методов прогнозирования

Значения приведенных тепловых параметров	Количество пациентов	С наличием высокого уровня мукозита (ОМ > 3)	С отсутствием высокого уровня мукозита (ОМ ≤ 3)
	$\Delta T_{OM} \geq 0,9^\circ C$	4 (a)	3 (c)
$\Delta T_{OM} < 0,9^\circ C$	1 (b)		11 (d)
Всего	5		14

Для оценки информативности и разрешения предлагаемого метода прогнозирования по таблице 3 были рассчитаны следующие параметры [15]:

- чувствительность = $a/(a + b) = 0,8$ (доля пациентов, имеющих $\Delta T_{OM} \geq 0,9$ °C на первой сессии среди тех, кто имел высокий уровень токсических реакций $OM > 3$);
- специфичность = $d/(d + c) = 0,7$ (доля пациентов, имеющих $\Delta T_{OM} \geq 0,9$ °C на первой сессии среди тех, кто не имели высокого уровня токсических реакций $OM \leq 3$);
- точность = $(a + d)/(a + b + c + d) = 0,789$ (доля правильных прогнозов теста среди всей группы).

Исходя из значений этих параметров, была построена характеристическая (ROC-Receiver Operating Characteristic) кривая, демонстрирующая зависимость количества верно прогнозируемых значений развившегося ОМ высокого уровня от количества неверно прогнозируемых отсутствующих значений ОМ высокого уровня (рис. 4). Площадь под ROC — AUC (Area Under Curve) отображает качество диагностического теста: отличное качество (AUC = 0,9 – 1,0), высокое качество (AUC = 0,8–0,9), хорошее качество (AUC = 0,7 – 0,8), среднее качество (AUC = 0,6 – 0,7), неудовлетворительное качество (AUC = 0,5 – 0,6). Для предлагаемого метода прогнозирования AUC = 0,7845, что соответствует хорошему качеству диагностических тестов.

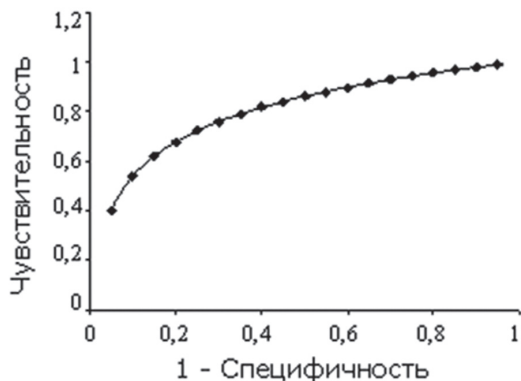


Рис. 4. Характеристическая (ROC) кривая метода прогнозирования

Работа выполнена при финансовой поддержке НАН Украины в рамках научно-технического проекта «Разработка термографического комплекса для медицинского использования и тепловизионных методик количественного анализа динамики аномальных тепловых полей человека».

Исследования одобрены руководством КУОЗ ХОКОЦ. Все пациенты группы дали информированное согласие на участие в данных неинвазивных исследованиях.

ВЫВОДЫ

1. Низкий процент выявленных по критерию нарушения тепловой симметрии опухолей ($\approx 25\%$) свидетельствует против применимости термографического метода для диагностики опухолей головы/шеи.

2. Результаты статистического анализа корреляционной связи тепловых параметров и уровня клинического показателя мукозита показали достаточную степень их соответствия ($R \approx 0,75 \div 0,83$) на протяжении всего этапа ЛТ₁ (4 недели, 20 сеансов ЛТ). Так как точность субъективной визуальной оценки уровня мукозита гораздо хуже, чем точность измерения температуры современными термографами, неинвазивный количественный контроль уровня мукозита термографическим методом является, на наш взгляд, перспективным, особенно с учетом низкой себестоимости и простоты процесса термографирования.

3. Результаты исследований показали, что изменения тепловых полей на определенных участках кожи появляются уже после 1–2-го сеанса ЛТ, то есть на 5–10 дней раньше, чем клинические проявления мукозита головы/шеи, при этом интенсивность этих изменений индивидуальна и может служить критерием раннего прогнозирования степени тяжести будущего мукозита. Полученный показатель «хорошего качества» предлагаемого метода прогнозирования (AUC=0,78) говорит о возможности его использования в клинической онкологии.

4. Следует отметить, что результаты получены на выборках недостаточной статистической мощности (группа из 19 пациентов). Для утверждения о доказательности предложенной термографической методики количественного контроля и прогнозирования уровня ОМ при ЛТ необходимо проведение дополнительных исследований на значительно большей группе пациентов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Peterson D. E. Oral and Gastrointestinal Mucositis: Novel Insights into Pathophysiology and Potential Therapies / D. E. Peterson // *Advanced Studies in Medicine*. — 2005. — Vol. 5, N 4B. — P. 299–310.
2. Полевиченко Е. В. Алиментарные мукозиты онкологических больных: новые пути нутритивной поддержки / Е. В. Полевиченко // *Лечащий врач*. — 2009. — №8. — С. 81–83.
3. Добровольский Н. А. Методы профилактики и лечения орального мукозита на фоне химио-и/или лучевой терапии / Н. А. Добровольский, Н. Е. Таварткиладзе, С. А. Стороженко // *Университетская клиника ДонНМУ*. — 2013. — Т. 9, №1. — С. 22–25.
4. Попруженко Т. В. Химиотерапевтический мукозит: современное состояние проблемы / Т. В. Попруженко, Т. А. Углова, С.П. Борис // *Соврем. стоматология*. — 2011. — №2. — С.14–21.
5. *Mucositis grading scales WHO*. — Режим доступа: [<http://www.gelclair.net/Institutional.aspx?Pagina=239&SM=230&Lingua=EN>]
6. Зверева Е. IN VIVO Исследование слизистой оболочки полости рта в процессе развития лучевого мукозита методом оптической когерентной томографии / Е. Зверева, В. Пышняк, С. Семковский и др. // *Онкол. журн*. — 2011. — Т. 5, №3. — С. 46.
7. *Trilogy® Radiotherapy System*. — Режим доступа: <http://www.uchospitals.edu/specialties/cancer/radiation-therapy/trilogy/>
8. *Study of Functional Infrared Imaging for Early Detection of Mucositis in Locally Advanced Head and Neck Cancer Treated With Chemoradiotherapy* / E. Cohen, O. Ahmed, M. Kocherginsky et al. // *Oral. Oncology*. — 2013. — Vol. 49, N 10. — P. 1025–1031.
9. *Diakides N. A. Medical Infrared Imaging* / N.A. Diakides, J.D. Bronzino // CRC Press. — 2007. — 448 p.
10. Многоэлементный тепловизор на основе неохлаждаемой болометрической матрицы / Э. Ю. Гордиенко, Н. И. Глушук, Ю. Я. Пушкарь и др. // *ПТЭ*. — 2012. — №4. — С. 85–88.
11. *Термографы ФТИНТ НАН Украины: медицинский аспект* / Г. В. Шустакова, Ю. А. Винник, Г. С. Ефимова и др. // *Лучевая диагностика. Лучевая терапия*. — 2013. — №1. — С.27–33.
12. *The University of Chicago Medicine Comprehensive Cancer Center*. — Режим доступа: <http://cancer.uchicago.edu/>
13. *Characteristics of Temperature Distributions around the Eyes* / G.R. Ivanitskii, A.A. Deev, I.B. Krest'eva et al. // *Doklady Biological Sciences*. — 2004. — Vol. 398. — P. 367–372.
14. *Гланц С. Медико-биологическая статистика* / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
15. *Статистические методы анализа в клинической практике* / П. О. Румянцев, У. В. Румянцева, В. А. Саенко и др. — Режим доступа: <http://medstatistic.ru/articles/StatMethodsInClinics.pdf>
16. *Пакеты программ: VassarStats*. — Режимы доступа: <http://vassarstats.net> и www.graphpad.com
17. *Патофизиологические основы эффективности глутоксима как средства сопровождения лучевой терапии рака ротоглотки* / А. А. Антушевич, В. Г. Антонов, А. Н. Гребенюк и др. // *Вестн. Рос. воен.-мед. акад.* — 2013. — Т. 43, №3. — С. 32–37.

Статья поступила в редакцию 24.04.2015.

Г. В. ШУСТАКОВА¹, Ю. В. ФОМЕНКО¹, Е. Ю. ГОРДИЄНКО¹, М. І. ГЛУЩУК¹, Ю. О. ВІННИК²,
Г. С. ЄФИМОВА², Л. Г. МИРОШНИЧЕНКО², М. П. ЛИСАНЕЦЬ²

¹ Фізико-технічний інститут низьких температур ім. Б. І. Веркіна НАН України, Харків

² КЗОЗ «Харківський обласний клінічний онкологічний центр»

ВИКОРИСТАННЯ ТЕРМОГРАФІЧНОГО МЕТОДУ ДЛЯ КОНТРОЛЮ

ТА ПРОГНОЗУВАННЯ РІВНЯ МУКОЗИТУ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ПУХЛИН ГОЛОВИ/ШИЇ

Мета роботи. Проведено короткий аналіз проблем, пов'язаних з наявністю променевого мукозиту, його контролю та прогнозування існуючими методами.

Матеріали та методи. Методом інфрачервоної термографії досліджені кількісні зміни інтенсивності аномальних теплових полів групи пацієнтів з пухлинами голови/шиї при променевої терапії.

Результати. Отримано коефіцієнти кореляції $R = (0,76 \div 0,81)$ між тепловими параметрами та клінічними показниками мукозиту у пацієнтів групи впродовж променевої терапії. Зміни інтенсивності теплових полів, які виявляються на 5–10 днів раніше, ніж поява перших клінічних симптомів мукозиту, можуть служити критерієм раннього прогнозування індивідуального ступеня тяжкості мукозиту. Методами статистичного аналізу отримана «гарна якість» ($AUC = 0,79$) термографічного методу прогнозування. Відзначена необхідність збільшення статистичної потужності вибірок.

Ключові слова: онкологія, променева терапія, мукозит, термографія.

G. V. SHUSTAKOVA¹, YU. V. FOMENKO¹, E. YU. GORDIYENKO¹, N. S. GLUSHCHUK¹, YU. A. VINNIK²,
G. S. YEFIMOVA², L. G. MIROSHNICHENKO², M. P. LISANETS²

¹ *B. Verkin Institute for Low Temperature Physics and Engineering of the National Academy of Sciences of Ukraine*

² *Kharkiv Regional Clinical Oncology Center*

APPLICATION OF INFRARED THERMAL IMAGING FOR MONITORING AND PREDICTION OF MUCOSITIS GRADE IN THE COURSE OF RADIOTHERAPY OF HEAD/NECK TUMORS

Introduction. Brief analysis of the problems associated with presence of radiation mucositis, its monitoring and early prediction was carried out.

Materials and methods. During radiation therapy, the quantitative changes in intensity of the abnormal thermal fields of patients with head/neck tumors were studied by means of thermal imaging methods.

Results. The coefficients of correlation $R = (0.76 \div 0.81)$ between thermal parameters and clinical grades of mucositis in patients during radiotherapy have been obtained. Changes in intensity of thermal fields detected 5–10 days before appearance of the first clinical symptoms of mucositis can be considered as an early prediction criterion of the individual grade of mucositis. Using the statistical analysis, the «good quality» (AUC = 0.79) of prediction based on the thermal criterion was obtained. It was noted that the sampling statistical power should be increased.

Keywords: oncology, radiotherapy, mucositis, infrared thermal imaging.

Контактная информация:

Шустакова Галина Владимировна

ведущий инженер Физико-технического института низких температур им. Б. И. Веркина НАН Украины

пр. Ленина, 47, г. Харьков, 61103, Украина

тел. +38 (099) 667–60–88

e-mail: shustakova@ilt.kharkov.ua