



UNIWERSYTET ŚLĄSKI
W KATOWICACH

INSTYTUT INŻYNIERII BIOMEDYCZNEJ,
WYDZIAŁ NAUK ŚCISŁYCH
I TECHNICZNYCH

AGNIESZKA BAIC

7773

**ZASTOSOWANIE OBRAZOWANIA
TERMICZNEGO W ANALIZIE
EFEKTÓW TERMICZNYCH
RADIOTERAPII U KOBIET
PO MASTEKTOMII ORAZ TERAPII
OSZCZĘDZAJĄCEJ**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Promotor

dr n. fiz. hab. n. med. Armand Cholewka, prof. UŚ

Chorzów, 2022

*Składam serdeczne podziękowania mojemu promotorowi
dr n. fiz. hab. n. med. Armandowi Cholewce, prof. UŚ
za przekazaną wiedzę, okazaną cierpliwość i wszelką pomoc w realizacji tej pracy.*

*Podziękowania składam także Panu
Prof. dr hab. Krzysztofowi Ślosarkowi
za merytoryczną pomoc i wsparcie.*

*Dziękuję także **mojej Przyjaciółce Dominice,**
za nieocenioną pomoc udzieloną w trakcie przygotowania tej pracy doktorskiej
i ogromne wsparcie oraz motywację do działania.*

*Szczególne podziękowania składam **mojemu Mężowi Błażejowi**
za pomoc merytoryczną i techniczną, troskę i wyrozumiałość oraz wszelkie słowa otuchy
w czasie jej pisania.*

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTOW	5
WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	7
DOROBEK NAUKOWY	8
ARTYKUŁY.....	8
KONFERENCJE.....	8
CZĘŚĆ TEORETYCZNA	10
1. WSTĘP	10
2. NOWOTWORY PIERSI	12
2.1. LECZENIE NOWOTWORÓW PIERSI	13
2.1.1. Chirurgia	13
2.1.2. Chemioterapia	13
2.1.3. Hormonoterapia.....	14
2.1.4. Radioterapia	14
2.2. ODCZYN POPROMIENNY	15
2.3. CZYNNIKI PREDYKCYJNE	15
2.4. POPROMIENNE ZAPALENIE SKÓRY	16
2.4.1. Rodzaje popromiennego zapalenia skóry.....	16
3. TERMOREGULACJA W ORGANIZMIE ŻYWYM	19
3.1. TEMPERATURA ORGANIZMU	19
3.2. DOBOWY CYKL TERMOREGULACJI	19
4. UKŁAD TERMOREGULACJI	19
4.1. WYTWARZANIE CIEPŁA	19
4.2. ZACHOWANIE CIEPŁA.....	20
4.3. UTRATA CIEPŁA.....	20
4.3.1. Parowanie potu.....	20
4.3.2. Konwekcja.....	21
4.3.3. Przewodzenie	21
4.3.4. Promieniowanie cieplne	21
5. FIZYKA PROMIENIOWANIA TERMICZNEGO	22
5.1. CIAŁO DOSKONALE CZARNE	23
5.2. PRAWO LAMBERTA	23
5.3. PRAWO PLANCKA	25
5.4. PRAWO PRZESUNIĘĆ WIENA.....	25
5.5. PRAWO KIRCHHOFFA.....	25

6.	OBRAZOWANIE TERMICZNE	26
6.1.	ZARYS HISTORYCZNY	26
6.2.	BUDOWA KAMERY TERMOWIZYJNEJ	27
6.2.1.	Układ optyczny kamery termowizyjnej.....	27
6.3.	PARAMETRY DETEKTORÓW	28
6.3.1.	Czułość widmowa	28
6.3.2.	Moc równoważna szumowi.....	28
6.3.3.	Próg czułości	29
6.3.4.	Wydajność kwantowa.....	29
6.4.	CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POMIAR.....	29
6.4.1.	Warunki atmosferyczne.....	29
6.4.2.	Pomieszczenie pomiarowe	30
6.4.3.	Kontrola temperatury i wilgotności otoczenia.....	30
6.4.4.	Emisyjność obiektów	30
6.4.5.	Dokładność pomiarowa.....	32
7.	ZAŁOŻENIA I CELE PRACY.....	34
8.	MATERIAŁ I METODY	35
8.1.	WARUNKI PRZEPROWADZANIA BADANIA.....	35
8.2.	UCZESTNICY	35
8.2.1.	Analiza Statystyczna	37
8.3.	WYNIKI.....	37
8.3.1.	Publikacja nr 1.....	37
8.3.2.	Publikacja nr 2.....	40
8.3.3.	Publikacja nr 3.....	42
8.4.	ANALIZA WYNIKÓW	45
8.4.1.	Publikacja nr 1.....	45
8.4.2.	Publikacja nr 2.....	47
8.4.3.	Publikacja nr 3.....	49
	DYSKUSJA.....	53
	WNIOSKI	58
	LITERATURA	59
	WYKAZ RYSUNKÓW	63
	WYKAZ TABEL.....	64
	OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW.....	66
	ZAŁĄCZNIKI.....	66

WYKAZ SKRÓTÓW

-[A]-

ALARA - As Low As Reasonably Acievable – tak nisko jak jest to realnie możliwe

-[B]-

BCT – Breast Conserving Treatment – zabieg oszczędzający piers

-[C]-

-[D]-

-[E]-

EORTC – European Organization for Research and Treatment of Cancer – Europejska Organizacja na rzecz Badań i Leczenia Raka

-[F]-

FOV – Field Of View – pole widzenia (dot. kamery termowizyjnej)

FPA – Focal Plane Array - matryca detektorowa płaszczyzn ogniskowych wykorzystywana w kamerach termowizyjnych

-[G]-

-[H]-

-[I]-

IR – InfraRed – podczerwień, promieniowanie podczerwone

Ifov - Instantaneous Field of View- pole widzenia jednego detektora (dot. kamery termowizyjnej)

IMRT - Intensity – Modulated Radiation Therapy –radioterapia z modulacją intensywności wiązki

ISO – International Organization for Standardization – Międzynarodowa Organizacja Normalizacyjna

-[J]-

-[K]-

-[L]-

LENT - Late Effects Normal Tissue Task Force - późne skutki dla prawidłowej tkanki

-[M]-

-[N]-

NCI – National Cancer Institute – Narodowy Instytut Raka

NCI CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events - Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych

NEP - Noise Equivalent Power - moc równoważna szumowi

-[O]-

-[P]-

PDGF – Platelet-Derived Growth Factor - płytkopochodny czynnik wzrostu

-|Q|-

-|R|-

RD – Radiation Dermatitis – popromienne zapalenie skóry

ROI – Region of Interest – obszar zainteresowania

RT – Radiation Therapy – radioterapia

RTOG - Radiation Therapy Oncology Group - Grupa ds. Radioterapii Onkologicznej

-|S|-

SOMA - Subjective, Objective, Management, Analytic - subiektywne, obiektywne, zarządzanie, analityka

-|T|-

TNM SCALE – Tumor, Node, Metastasis scale – Międzynarodowa klasyfikacja nowotworu określająca stopień rozległości guza pierwotnego (T), ocenę węzłów chłonnych (N) oraz obecności odległych przerzutów (M)

-|U|-

-|V|-

VMAT – Volumetric Modulated Arc Therapy – Radioterapia łukowa z modulacją wiązki

-|W|-

WHO - World Health Organization – Światowa Organizacja Zdrowia

-|X|-

-|Y|-

-|Z|-

WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

PUBLIKACJA 1

The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study

Autorzy : A. Baic, D. Plaza, B. Lange, M. Reudelsdorf- Ullmann, Ł. Michalecki, A. Stanek, K. Ślosarek, A. Cholewka; *Sensors* 2021, 21, 7068. <https://doi.org/10.3390/s21217068> [IF : 3.576 MNiSW : 100]

PUBLIKACJA 2

Twelve-Month Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy

Autorzy : A. Baic, D. Plaza, B. Lange, Ł. Michalecki, A. Stanek, K. Ślosarek, A. Cholewka; *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 2834. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052834> [IF : 3.390 MNiSW : 140]

PUBLIKACJA 3

Long term skin temperature changes after breast cancer radiotherapy

Autorzy : A. Baic, D. Plaza, B. Lange, Ł. Michalecki, A. Stanek, A. Kowalczyk, K. Ślosarek, A. Cholewka; *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19(11): 6891. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116891> [IF : 3.390 MNiSW : 140]

DOROBEK NAUKOWY

ARTYKUŁY

- *Correlation between isotherms and isodoses in breast cancer radiotherapy - first study*; D. Plaza, A. Baic, B. Lange, A. Stanek, K. Śłosarek, A. Kowalczyk, A. Cholewka.// Int. J. Environ. Res. Public Health (Online). - 2021, iss. 2, art. no. 619, s. 1-10, doi: 10.3390/ijerph18020619 [IF : 3.390 MNiSW : 140]
- *Zastosowanie obrazowania termicznego w ocenie efektów radioterapii u pacjentek o mastektomii*; D. Plaza, A. Baic, B. Lange, A. Stanek, A. Szurko, K. Sieroń, K. Śłosarek, A. Cholewka.// Inż. Med. Fiz. - 2020, nr 4, s. 277-280. [MNiSW : 5]
- *Zastosowanie obrazowania termicznego w diagnostyce nowotworów piersi*; D. Brzezińska, A. Baic, M. Stankiewicz, K. Śłosarek, J. Bzowski, A. Stanek, K. Sieroń, A. Cholewka.// Inż. Med. Fiz. - 2018, nr 5, s. 345-349. [MNiSW : 5]
- *Can we use thermal imaging to evaluate the effects of carpal tunnel syndrome surgical decompression?*; A. Baic, T. Kasprzyk, M. Rżany, A. Stanek, K. Sieroń, K. Suszyński, W. Marcol, A. Cholewka.// Medicine (Baltim. Md.). - 2017, iss. 39, art. no. e7982, s. 1-5, doi: 10.1097/MD.0000000000007982. [IF : 1,889 MNiSW : 70]
- *Visual Mismatch Negativity as a Non-attentional Reaction to Change*; K. Maciejewska, Z. Drzazga, and A. Trojankowska, in: Advances in Intelligent Systems and Computing, Innovations in Biomedical Engineering (eds. M. Gzik, M. Tkacz, Z. Paszeda, and M. Pietka), vol. 526, Springer International Publishing 2016, p. 294-301. [MNiSW : 20]

KONFERENCJE

- *Correlation of isotherms with isodoses for patients with breast cancer treated by radiotherapy – first study*; Dominika Plaza, Agnieszka Baic, Barbara Lange, Agata Stanek, Krzysztof Śłosarek, Armand Cholewka. Innovations of Biomedical Engineering 8-10.2020 Zabrze
- *Thermal imaging for monitoring chemotherapy in breast cancer patients - preliminary results*; Dominika Kiera, Agnieszka Baic, Magdalena Stankiewicz, Barbara Lange, Agata Stanek, Krzysztof Słosarek, Anna// Thermol. Int.. no. 2, s. 85, 2019 Zakopane
- *Comparison of infrared imaging and liquid crystal contact thermography in breast cancer treated with radiotherapy*; Agnieszka Baic, Dominika Kiera, Anna Jung, Anna Kowalczyk, Agnieszka Byszek, Agata Stanek, Armand Cholewka // Thermol. Int.. - no. 2, s. 85, 2019 Zakopane
- *Zastosowanie obrazowania termicznego w diagnostyce nowotworów piersi : [poster]* ; Dominika Brzezińska, Agnieszka Baic, Magdalena Stankiewicz, Krzysztof Śłosarek, Jędrzej Bzowski, Agata Stanek, Karolina Sieroń-Stołtny, Armand Cholewka; PTFM Śląsk, 25-27.05.2018 Brenna
- *Radiation doses in standard lungs exposure in PA projection base on result of internal dosimetrical audit at Katowickie Oncology Centre in Katowice– basic*

methodology

of the test. : [poster] ; Piotr Jankowski, Agnieszka Baic, Błażej Baic, Natalia Kisiel ; PTFM, 25.05-27.05.2018 Brenna

- *Evaluation of hyperbaric oxygen therapy effects in hard-to-heal wounds studied by thermal imaging and planimetry*; Beata Englisz, Armand Cholewka, Ewa Firganek, Agnieszka Baic, Knefel G, Grzegorz Liszka, Kawecki M, Nowak M, Karolina Sieroń – Stołtny, Agata Stanek ; XXIth Meeting of the Polish Society of Medical Thermography 21-23 April , 2017 Zakopane
- *Zastosowanie obrazowania termicznego do oceny efektów chirurgicznej dekompresji zespołu cieśni nadgarstka*; Agnieszka Baic, Armand Cholewka, Michał Rżany, Beata Englisz, Teresa Kasprzyk, Agata Stanek, Karolina Sieroń-Stołtny, Arkadiusz Granek, Krzysztof Suszyński, Wiesław Marcol; Konferencja Naukowa PTFM, 1.06-3.06.2017 Poznań
- *Zastosowanie obrazowania termicznego do oceny efektów chirurgicznego leczenia zespołu cieśni nadgarstka*; Agnieszka Baic, Armand Cholewka, Michał Rżany, Beata Englisz, Teresa Kasprzyk, Agata Stanek, Karolina Sieroń-Stołtny, Arkadiusz Granek, Krzysztof Suszyński, Wiesław Marcol; VI Ogólnopolska Konferencja Pomiędzy Naukami; 15.09.2017 Chorzów
- *Optymalizacja Dawki Promieniowania Jonizującego otrzymywanej przez pacjentów w czasie wszystkich procesów przygotowawczych do radioterapii*; Agnieszka Baic; PTFM Oddział Śląski 17.11.2017 Kroczyce
- *Ilościowa Analiza Termiczna w diagnostyce i terapii zespołu cieśni nadgarstka*; Agnieszka Trojankowska, Armand Cholewka, Michał Rżany, Wiesław Marcol, Agata Stanek, Karolina Sieroń-Stołtny; BioMedTech, 08.04.2016 Zabrze
- *The try to use thermal imaging in evaluation of the carpal tunnel syndrome*; Agnieszka Trojankowska, Armand Cholewka, Michał Rżany, Agata Stanek, Karolina Sieroń – Stołtny, M Kawecki, W Marcol. XXth Meeting of the Polish Society of Medical Thermography July 4, 2016 Gdańsk
- *Rola Fizyka Medycznego we współczesnym Świecie*; Agnieszka Baic, Dominika Brzezińska, Błażej Baic; Śląski Festiwal Nauki 13-15.10.2016 Katowice
- *Badania słuchu wybranych grup młodzieży szkolnej przy pomocy audiometrii tonalnej i otoemisji akustycznej*; Agnieszka Baic, Dominika Kiera, BioMedTech 9.05.2014 Zabrze
- *Czy próg słyszalności zależy od miejsca zamieszkania? Badania audiometryczne młodzieży szkolnej : [poster]*; Agnieszka Baic, Zofia Drzazga ; Sympozjum XX-lecia Fizyki Medycznej na Śląsku, 6.06-07.06.2014 Chorzów

CZEŚĆ TEORETYCZNA

1. WSTĘP

Szacuje się, że najczęściej występującym nowotworem złośliwym na świecie u kobiet jest nowotwór piersi. Schorzenie to jest jedną z głównych przyczyn zgonów nowotworowych w Polsce (2017r – 17.4% ogółu zgonów) i najczęściej diagnozowaną chorobą wśród kobiet [1]. Obserwowane zjawisko rosnącej liczby zachorowań oraz związane z tym negatywne konsekwencje choroby stanowią wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia, a tym samym, determinują działania mające na celu zapobieganie, leczenie i poprawę komfortu życia pacjentek poddanych terapii przeciwnowotworowej. To co wyróżnia chorobę, jaką jest nowotwór piersi na tle innych, to niezwykła ewolucja w poznaniu podstaw biologicznych, a co za tym idzie ogromny postęp w powstawaniu nowych metod terapeutycznych, dynamicznie rozwijających się badań przesiewowych oraz szerokiej wiedzy na temat obszaru profilaktyki. Z drugiej jednak strony jest to nowotwór, który dotyka coraz częściej kobiet młodych, aktywnych fizycznie i zawodowo, co sprawia, że staje się on problemem ekonomicznym i społecznym na globalną skalę. Podsumowując, nowotwór gruczołu piersiowego można zatem uznać za chorobę cywilizacyjną obecnych czasów.

Istnieje wiele czynników predykcyjnych wpływających znacząco na ryzyko występowania nowotworu piersi, takich jak płeć (znaczna większość występuje u kobiet – 99%, niewielki odsetek u mężczyzn -1%) [2], wiek (ryzyko rośnie wraz z wiekiem, 80% wszystkich zachorowań dotyczy kobiet po 50 roku życia), styl życia (nadwaga, spożywanie alkoholu, brak aktywności fizycznej), czynniki psychiczne (w dużej mierze stres), wiek pierwszej miesiączki, wiek pierwszej ciąży, terapie hormonalne i obciążenia genetyczne (nowotwór ten ma charakter dziedziczny, mutacje genetyczne BRCA1, BRCA2). W związku z powyższym, najistotniejszym wydaje się być wczesne wykrycie choroby, zastosowanie najnowocześniejszych metod terapii skutkujących lepszą odpowiedzią na leczenie, a zarazem obniżeniem występowania negatywnych skutków, które za sobą pociąga.

Obecnie stosuje się skojarzone leczenie nowotworów piersi łączące chirurgię, radioterapię i chemioterapię. Mimo ciągłego rozwoju technologicznego, metody te niosą za sobą szereg skutków ubocznych dla zdrowych tkanek. Między innymi są to odczyny popromienne po zastosowaniu radioterapii, które w negatywny sposób mogą wpływać na komfort życia pacjentów. Jedynym sposobem monitorowania powstających reakcji skórnych jest skala NCI CTCAE, która określa nasilenie działań niepożądanych w przebiegu popromiennego zapalenia skóry.

Metodą, która z powodzeniem obrazuje asymetrię termalną gruczołów piersiowych, mogącą świadczyć o toczącym się procesie chorobowym lub pokazać termiczne zmiany metaboliczne w kontekście zastosowanego leczenia jest termografia w podczerwieni. Zwiększenie temperatury na skórze może być spowodowane zmianą ukrwienia i wzrostem metabolizmu wynikającym np. z rozwoju nowotworu. Znajomość procesów fizjologicznych, które zachodzą wewnątrz tkanek, tłumaczy zmiany gradientów temperatury na powierzchni ciała i umożliwia ocenę otrzymanych

termogramów. Zmiany te, na powierzchni klatki piersiowej, mogą być związane również z zaabsorbowaną dawką promieniowania jonizującego podczas leczenia radioterapią, a metoda jaką jest obrazowanie w podczerwieni pozwala na zarejestrowanie tego procesu.

Badanie temperatury ma szerokie zastosowanie w nauce i przemyśle. Obrazowanie termowizyjne oferuje ogromną zaletę dwuwymiarowego pomiaru temperatury w czasie rzeczywistym. Dzięki nowoczesnej technologii jeden obraz może zawierać kilka tysięcy punktów temperatury rejestrowanych w ułamku sekundy. Związek między temperaturą ciała człowieka, a chorobą jest prawie tak stary, jak sama medycyna. Od pokoleń lekarze musieli polegać na termometrze klinicznym o wąskim zakresie temperatury ciała bliskiej 37 °C. Jej poziom mierzono w jamie ustnej i służył on głównie do wykrywania gorączki. Obrazowanie termowizyjne wykorzystywane jest w dużej mierze do projektów naukowych, gdzie stosowane jest do badania wielu schorzeń, w których temperatura skóry może odzwierciedlać obecność stanu zapalnego w tkankach leżących poniżej lub w których przepływ krwi jest zwiększony, bądź zmniejszony z powodu nieprawidłowości klinicznych. Termowizja może być stosowana w medycynie jako test diagnostyczny lub jako miara wyników w badaniach klinicznych.

Urządzenia do obrazowania medycznego z wykorzystaniem podczerwieni zostały w ostatnim czasie ulepszone dzięki zwiększeniu rozdzielczości termicznej, wprowadzeniu cyfrowego przetwarzania sygnału oraz nowych matryc detektorów FPA. W efekcie medyczne systemy termowizyjne stały się bardziej czułe, szybkie i ekonomiczne. Dodatkowo, posiadają znormalizowany format obrazu, jak również są urządzeniami przenośnymi, umożliwiającymi obrazowanie w czasie rzeczywistym. Takie cechy doprowadziły do szerszego wykorzystania termowizji jako narzędzia do diagnostyki obrazowej, zwłaszcza do wczesnego wykrywania różnych chorób, łagodnych guzów, nowotworów, a także urazów fizycznych, często zanim zostaną one wykryte za pomocą standardowych badań medycznych. Główne dziedziny medycyny, w których z powodzeniem można stosować termografię IR to neurologia, choroby reumatyczne, żywotność tkanek, onkologia, schorzenia dermatologiczne, neonatologiczne, okulistyczne i chirurgiczne. W wielu przypadkach termowizja w podczerwieni umożliwia badanie obwodowych części ciała, w których prostsze jest wykrycie niewielkich zmian temperatury, ponieważ są one oddalone od jej centralnej części. Wartość temperatury kończyn zależy w dużej mierze od obwodowych naczyń krwionośnych, wobec czego jest to również przydatna metoda w odniesieniu do chorób naczyniowych. Dodatkowo, termografia była także stosowana podczas ostatniej epidemii COVID na lotniskach czy w placówkach medycznych.

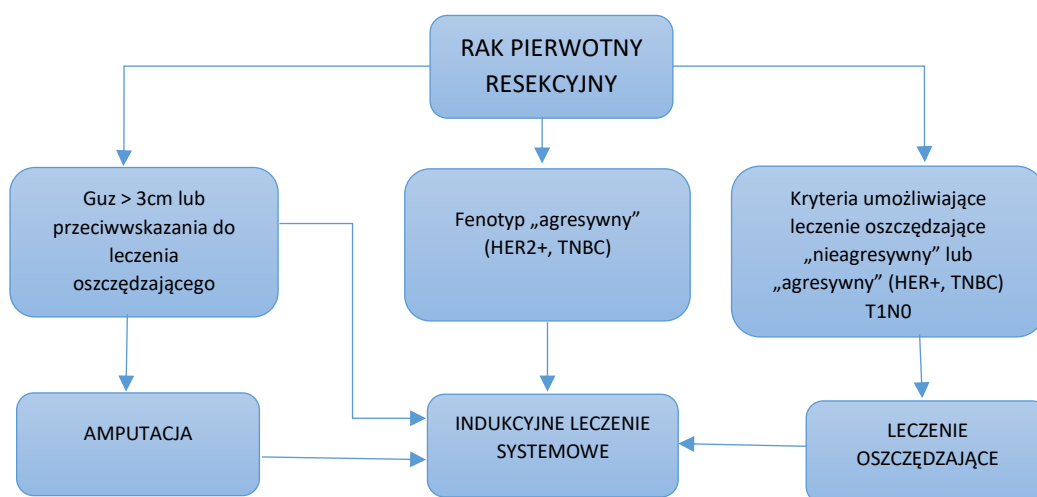
Zastosowanie obrazowania IR w dziedzinie onkologii medycznej wynika z faktu, że guzy nowotworowe zazwyczaj mają zwiększony dopływ krwi i angiogenezę, a także zwiększone tempo przemiany materii, co z kolei przekłada się na podwyższone gradienty temperatur w porównaniu z otaczającą tkanką prawidłową. Wykrywanie tych "gorących punktów" i gradientów może pomóc w identyfikacji i diagnozowaniu nowotworów złośliwych. W rozkładzie termicznym skóry u osób zdrowych występuje symetria, podczas gdy nagłe zmiany temperatury powyżej pewnego poziomu, są silnym wskaźnikiem nieprawidłowości.

Podsumowując, obserwacja asymetrii w termogramach i badanie procesów wymiany ciepła w organizmie człowieka może dostarczyć informacji na temat patologii chorób leżących u ich podłoża.

Bazując na współczesnej literaturze i opierając się na szerokim zastosowaniu termowizji, w niniejszej pracy zaproponowano wykorzystanie kamery termowizyjnej do oceny map temperaturowych klatki piersiowej u pacjentów po przebytej radioterapii w funkcji czasu. Podczas takiego leczenia do organizmu człowieka zostaje dostarczana dawka promieniowania, czyli zaabsorbowana energia w postaci promieniowania jonizującego. Zjawiska, które występują wówczas przy regeneracji tkanek, w znaczący sposób wpływają na zmianę temperatury leczonego obszaru oraz na procesy termoregulacji. Zarówno efekt zmiany temperatury na powierzchni skóry, związany z metabolizmem tkanek w zmienionym nowotworowo obszarze, jak również ocena efektów po radioterapii dały pomysł na przeprowadzenie badań w ramach niniejszej pracy.

2. NOWOTWORY PIERSI

Nowotwory piersi zgodnie ze WHO z 2019 r. można podzielić na dwie najważniejsze kategorie: rak nienaciekający (wewnątrzprzewodowy i wewnątrzrzakowy) i rak naciekający (przewodowy naciekający, rzakowy naciekający, potrójnie negatywny, zapalny rak piersi, mięsak, gruczołowo torbielowaty, czerniak) [3,4]. Rak wewnątrzprzewodowy jest najczęściej występującym nowotworem nienaciekającym, natomiast rak przewodowy naciekający, inaczej zwany gruczolakorakiem przewodowym jest najczęstszym nowotworem naciekającym, mogącym generować przerzuty odległe. Rozpoznanie odpowiedniego podtypu schorzenia oparte jest na ocenie patomorfologicznej, histopatologicznej i klinicznej przez zespół specjalistów z szeroko pojętej onkologii i psychoonkologii (Rysunek 1)[5,6].



Rysunek 1 Koncepcja leczenia chirurgicznego w nowotworach piersi [2].

W celu prawidłowego sklasyfikowania pacjentki pod kątem zaawansowania nowotworu stosuje się międzynarodową klasyfikację TNM. Pozwala ona określić stopień rozległości guza pierwotnego (T), ocenę węzłów chłonnych (pachowych) (N), ale także obecności odległych przerzutów (M). Stopień zaawansowania określany jest również

za pomocą pięciostopniowej skali (0-IV), gdzie 0 – oznacza raka nieinwazyjnego, natomiast IV – raka zaawansowanego z obecnością przerzutów do innych narządów [7-9].

2.1. LECZENIE NOWOTWORÓW PIERSI

Precyzyjna i wczesna diagnoza umożliwia rozpoczęcie odpowiedniego protokołu badania, co skutkuje zwiększeniem szans na długotrwałe przeżycie lub całkowite wyleczenie. Profilaktyka, w przypadku tego schorzenia, prowadzi do wykrycia choroby w najwcześniejszym stadium lub nawet stanu przedchorobowego. Daje to możliwość na wyleczenie w 90% przypadków [10]. Wprowadzenie metod skringingowych jest podstawą wczesnej profilaktyki raka piersi. Szacuje się, że ten rodzaj nowotworu rozwija się około 8 lat, by osiągnąć wymiar 2 cm, dlatego tak ważna jest szybka diagnostyka, w celu wdrożenia odpowiedniego leczenia [10,11]. Obecnie stosuje się kilka form terapii, w skład których wchodzi: chirurgia, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia i hormonoterapia. Najczęściej stosuje się leczenie skojarzone, czyli połączenie kilku form terapii [7,12-14].

2.1.1. Chirurgia

2.1.1.1. Operacja oszczędzająca

W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu pierwszym etapem leczenia jest chirurgia. Wyróżniamy dwa sposoby postępowania: leczenie oszczędzające (BCT) oraz mastektomia. BCT polega na usunięciu fragmentu piersi, w którym obecny jest guz nowotworowy oraz zastosowaniu zabiegów diagnostycznych w okolicach pachowych węzłów chłonnych (np. biopsja węzła wartownika). We wczesnym stadium rozpoznania, skuteczność BCT jest porównywalna z mastektomią [3,7,14,15].

2.1.1.2. Mastektomia

Kolejnym rodzajem chirurgii w raku piersi jest mastektomia (prosta lub radykalna). Mastektomia prosta obejmuje usunięcie gruczołu piersiowego wraz ze skórą okalającą bez usuwania węzłów chłonnych pachowych, natomiast przy radykalnej usuwana jest cała pierś wraz z limfadenektomią pachową (tzn. usunięciem limfatycznych węzłów chłonnych pachowych). Podczas zabiegu amputacji piersi stosuje się również zabiegi odtwórcze, polegające na umieszczeniu podskórnym tzw. ekspandera, do czasu, gdy rany pooperacyjne się wygoją, a następnie wstawieniu ostatecznej protezy wypełnionej silikonowym żelem.

Po operacjach chirurgicznych, jakimi są BCT lub mastektomia stosuje się radioterapię (RT) uzupełniającą lub pooperacyjną [7,14-17].

2.1.2. Chemioterapia

Chemioterapia, jako następna forma leczenia opiera się na zastosowaniu specjalistycznej kombinacji leków. Ważne jest, aby specyfiki te wykazywały toksyczność do komórek nowotworowych obecnych w organizmie i dobierane były indywidualnie dla pacjenta w zależności od wyniku histopatologicznego materiału pobranego podczas

diagnostyki. Chemioterapia z całą swoją skutecznością wpływa również na zdrowe tkanki i może powodować szereg skutków ubocznych. Jednakże, jest ona istotnym elementem wpływającym na powodzenie całej terapii. Jedną z najważniejszych korzyści zastosowania chemioterapii pooperacyjnej jest wyjałowienie ognisk nowotworowych, a tym samym zmniejszenie ryzyka pojawienia się przerzutów odległych, które stanowią główną przyczynę zgonów [12-18].

2.1.3. Hormonoterapia

Uzupełnieniem wielu form leczenia stanowi hormonoterapia, jednakże może być stosowana tylko wtedy, gdy w komórkach nowotworowych występują receptory estrogenowe i progesteronowe. Ma ona wtedy za zadanie blokowanie działania tych hormonów, hamując rozrost i procesy podziału komórek nowotworowych [13].

2.1.4. Radioterapia

Forma leczenia, jaką jest radioterapia, to integralna część terapii nowotworów gruczołu piersiowego, stanowiąca ważne uzupełnienie całej procedury postępowania onkologicznego. Pozwala ona na zmniejszenie ryzyka nawrotu raka po operacji oszczędzającej, bądź mastektomii.

Radioterapia jest dziedziną medycyny, która wykorzystuje promieniowanie jonizujące do leczenia nowotworów, hamowania ich wzrostu lub do łagodzenia bólu w bardziej zaawansowanych stadiach choroby [18-20]. W tym celu pacjentowi podaje się najwyższą możliwą dawkę promieniowania na zmienione nowotworowo tkanki, przy minimalizacji dawki na zdrowe komórki (zgodnie z zasadą ALARA). Jest to możliwe dzięki specjalistycznej aparaturze do planowania leczenia oraz kontroli jakości stosowanej w terapii z wykorzystaniem promieniowania jonizującego. Wraz z postępem technologicznym pojawiły się zaawansowane urządzenia do realizacji leczenia (np. akceleratory liniowe), a także wprowadzone zostały nowoczesne, dynamiczne techniki napromieniania takie jak IMRT czy VMAT [21]. Pozwoliły one znacznie zmniejszyć skutki uboczne radioterapii ograniczając dawki w zdrowych tkankach (narządach krytycznych). Narządami krytycznymi nazywamy anatomiczne struktury, cechujące się różną promieniowrażliwością, których uszkodzenie może powodować poważne powikłania. Naruszenie takich organów może wystąpić bezpośrednio po absorpcji promieniowania lub uwidocznić się nawet do kilkunastu miesięcy po zakończeniu terapii. Dla nowotworu gruczołu piersiowego krytycznymi narządami są serce (z uwzględnieniem dużych naczyń krwionośnych), płuca oraz głowa kości ramiennej po stronie leczonej. W leczeniu nowotworów piersi, gdzie występuje duża ruchomość oddechowa, wdrożone zostały techniki radioterapii 4D pozwalające śledzić ruch klatki piersiowej (oddychanie) oraz techniki BreathHold (planowanie na wstrzymanym wdechu), umożliwiając jeszcze precyzyjniejsze dostarczenie dawki promieniowania w obszar zainteresowania [21].

Dawka pochłonięta jest to ilość energii promieniowania jonizującego zdeponowana w jednostkowej masie. Jednostką dawki jest Gy (grej).

$$1\text{Gy} = \frac{1\text{J}}{1\text{kg}} \quad (1)$$

2.2. ODCZYN POPROMIENNY

Zastosowanie radioterapii może nieść za sobą pojawienie się efektów ubocznych jakimi są odczyny popromienne zdrowych tkanek znajdujących się blisko obszaru nowotworowego [22]. Odczyn stanowi zespół wielu zaburzeń morfologicznych i czynnościowych, które mogą zachodzić w komórkach na skutek działania promieniowania. Można go podzielić ze względu na czas pojawienia się uszkodzenia: na wczesne, które mogą wystąpić w trakcie lub od 3 do 6 miesięcy po radioterapii oraz późne ujawniające się od 6 miesiąca do nawet kilku lat po RT [23]. W celu wyjaśnienia patogenezy popromiennych odczynów, konieczne jest zróżnicowanie tkanek prawidłowych na dwie grupy: tkanki elastyczne (typ F – *ang. flexible*) oraz tkanki hierarchiczne (typ H – *ang. hierarchical*). Wybrany typ związany jest z tempem i zdolnością do podziału komórkowego. Tkanki elastyczne, które wyróżniają się wolnym tempem proliferacji i powstawaniem późnych odczynów popromiennych to np. tkanki mięśniowe, gruczołowe, nerwowe, mięsz wątroby, płuca, nerki. W tkankach tego typu wielkość dawki promieniowania wpływa na depopulację komórek i szybkość zaniku ich funkcji. Natomiast, tkanki hierarchiczne szybko proliferujące i cechujące się powstawaniem w nich wczesnych odczynów to dla przykładu naskórek, szpik kostny czy nabłonek wyściełający układ oddechowy i przewód pokarmowy. W tkankach tych procent wysterylizowanych macierzystych komórek jest zależny od dawki promieniowania, jednakże czas do wystąpienia odczynów nie zależy od dawki, tylko od szybkości procesów wymiany uszkodzonych komórek na nowe [22-24].

Wczesne odczyny popromienne są z reguły przejściowymi odczynami, których objawy ustępują samoistnie lub po zastosowanej farmakologii. Nie należy ich jednak bagatelizować, ze względu na to, że mogą skutkować wystąpieniem ciężkich, następczych, odczynów późnych (np. martwicy). Ryzyko późnych odczynów, za które odpowiadają tkanki elastyczne typu F rośnie wraz z czasem po radioterapii [25-29].

2.3. CZYNNIKI PREDYKCYJNE

Stopień i czas pojawienia się odczynów zależą od wielu czynników określanych jako predykcyjne. Są to między innymi dawki promieniowania (dawka całkowita, dawka frakcyjna). Im wyższa dawka, tym odczyn występuje wcześniej i jest bardziej nasilony. Innymi czynnikami decydującymi o nasilonym efekcie cytotoksycznym jest całkowita liczba frakcji, rodzaj i energia promieniowania, wielkość napromienionego obszaru, promieniowrażliwość tkanek otaczających, predyspozycje genetyczne oraz stan kliniczny chorego. Działaniami niepożądanymi radioterapii są często złe samopoczucie, ogólne zmęczenie, brak apetytu, wymioty, nudności, senność, utrata owłosienia napromienianego obszaru, zmiany morfologii krwi czy reakcje skórne [29].

Za pomocą termografii w podczerwieni można ocenić w sposób pośredni reakcje skórne powstające na skutek pochłonięcia określonej dawki promieniowania i uszkodzenia ukrwienia włóscizkowego, które cechują się zmianą temperatury na powierzchni obszaru leczonego [30,31].

2.4. POPROMIENNE ZAPALENIE SKÓRY

Wkrótce po odkryciu promieniowania rentgenowskiego na początku XX wieku, udowodniono, że skóra, ogranicza dostarczanie radykalnych dawek promieniowania do guza nowotworowego, otrzymując dawkę, która skutkuje efektami popromiennymi. Początkowe odkrycia radiobiologiczne doprowadziły do zrozumienia, że jeśli promieniowanie może być dostarczane w sposób frakcjonowany, to późny wpływ promieniowania na skórę i inne zdrowe tkanki ciała można zminimalizować [24].

Historycznie ujmując, lekarze stosujący promieniowanie do celów terapeutycznych wykorzystywali skórę na przedramieniu do kalibracji poziomu narażenia, określanego jako „dawka rumienia tkankowego” [24]. Wcześniej w radioterapii wykorzystywano promieniowanie rentgenowskie ortowoltowe, dostarczając w ten sposób maksymalną dawkę promieniowania na skórę i powierzchowne tkanki, co prowadziło do znacznych reakcji skórnych. Dla porównania nowoczesny akcelerator liniowy, który wytwarza wiązki promieniowania rentgenowskiego o wartości napięcia ≥ 4 MV, ma możliwości ograniczenia dawek na skórze i dlatego może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie popromiennego zapalenia skóry (RD) [24]. Pomimo postępów w technologii i lepszego zrozumienia radiobiologicznych skutków promieniowania na skórę, RD jest nadal prawdopodobnie najbardziej niepożądaną, ale nieuniknioną konsekwencją radioterapii. Reakcja ta wpływa na pojawienie się stanu zapalnego, a tym samym zmianę metabolizmu powierzchniowych warstw tkanek organizmu człowieka prowadząc do zmiany map temperaturowych skóry [32,33].

2.4.1. Rodzaje popromiennego zapalenia skóry

2.4.1.1. *Ostre popromienne zapalenie skóry (wczesne odczyny skórne)*

Ostre reakcje występują w ciągu kilku dni od rozpoczęcia radioterapii. Początkowo, obserwuje się przejściowy, wczesny rumień. Uważa się, że jest to spowodowane uwalnianiem substancji podobnych do histaminy, które powodują obrzęk i rumień skóry z powodu zwiększonej przepuszczalności i rozszerzenia naczyń włosowatych [24-29]. Ostry efekt w postaci przebarwień spowodowany jest migracją melanocytów do warstwy powierzchniowej, natomiast depilacja wynika z uszkodzenia nabłonka wyściółki mieszków włosowych. Główna reakcja rumieniowa pojawia się dwa tygodnie po rozpoczęciu naświetlania i odzwierciedla różnego nasilenia utraty komórek podstawnych naskórka. Wykazano, że miejsca napromieniane dawką frakcjonowaną 2 Gy dziennie nie wykazują zmian w podstawowej gęstości komórek, dopóki nie zostanie dostarczona całkowita dawka 20–25 Gy [24,29]. Klinicznie suche łuszczenie naskórka (uszkodzenie keratynocytów) charakteryzuje się łuszczeniem oraz świądem i zwykle występuje po 3–4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Wilgotne złuszczenie pojawia się, gdy podstawne komórki macierzyste są wykorzystane, co powoduje wydzielanie surowicze i odsłonięcie leżącej poniżej skóry właściwej. Po czterech tygodniach radioterapii może wystąpić również wilgotne złuszczenie [24,32-34].

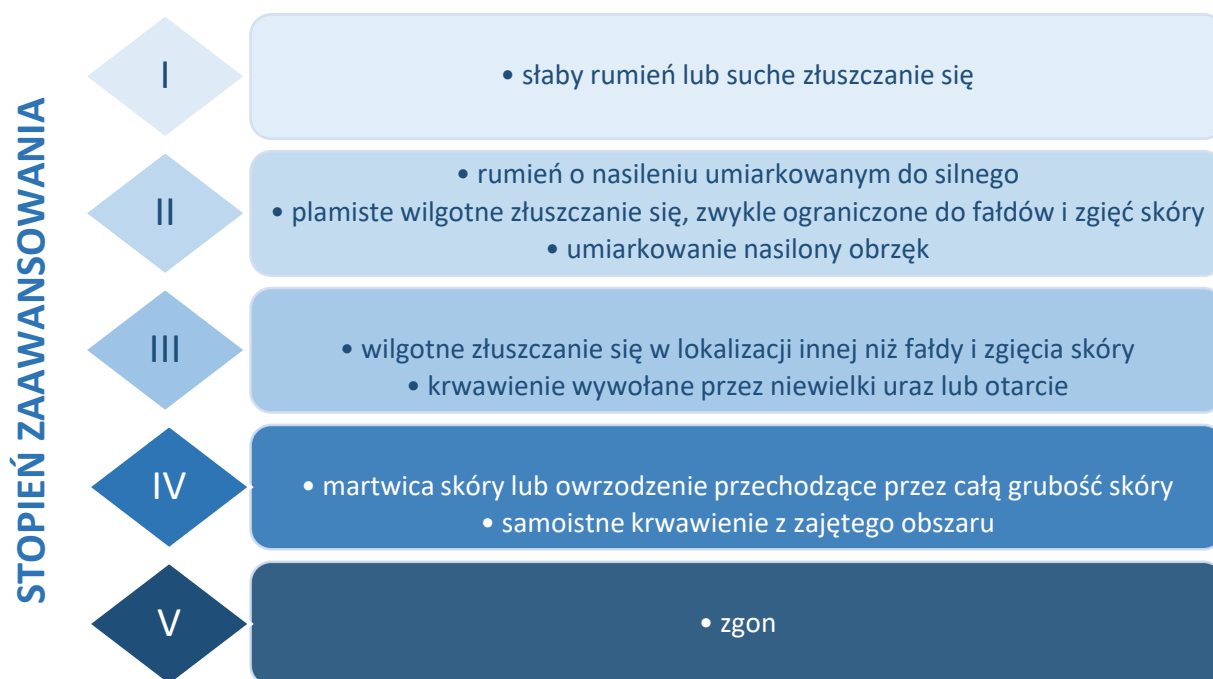
2.4.1.2. Przewlekłe popromienne zapalenie skóry (późne odczyny skórne)

Wystąpienie przewlekłego popromiennego zapalenia skóry może rozwinąć się od miesięcy do lat po leczeniu. Zwykle jest to trwała i postępująca zmiana w napromieniowanej skórze, która wpływa na jakość życia pacjentów [26]. Zazwyczaj występuje z powodu braku równowagi między cytokinami prozapalnymi i profibrotycznymi, co skutkuje atrofią skóry, przebarwieniami, hipopigmentacją, stwardnieniem skóry, owrzodzeniami, teleangiektazją (rozszerzone naczynia), łysieniem, przewlekłymi ranami, owrzodzeniami, martwicą itp. Powstają one na skutek odpowiedzi na promieniowanie fibroblastów, komórek wolno proliferujących. Spadek ich liczebności i absorpcja włókien kolagenowych jest przyczyną zmian zanikowych. Strukturalnie zmienione fibroblasty syntezują włókna kolagenowe o nieregularnym kształcie, co skutkuje pojawieniem się zwłóknień i zgrubień. Skóra traci swoją elastyczność, staje się twardsza, co powoduje pojawienie się obrzęków. Przewlekłe skutki, takie jak teleangiektazje, wynikają z nadmiernej utraty śródbłonna mikronaczyniowego, powodując kurczenie się pętli naczyń włosowatych i łączenie się ich w rozszerzone kanały pod atrofią naskórka. Duże dawki promieniowania mogą prowadzić do powstania martwicy, która stanowi poważny problem kliniczny. Przewlekłe RD diagnozuje się klinicznie w sposób szczegółowy opierając się na historii wcześniejszego napromieniania, badaniach miejscowych, a czasami nawet biopsji skóry [26-35].

2.4.1.3. Zwłóknienie wywołane promieniowaniem

Zwłóknienie skóry i tkanek podskórnych wywołane promieniowaniem najczęściej występuje w nowotworach głowy i szyi, piersi czy też w tkankach, w których zastosowano leczenie skojarzone takie jak chirurgia i radioterapia. Kiedy na skórze i tkankach podskórnych rozwiną się zwłóknienia, może wystąpić ograniczony zakres ruchu, przykurcze i ból [24-36].

Promieniowanie wyczerpuje warstwę komórek podstawnych skóry i inicjuje złożoną sekwencję zdarzeń, prowadzącą do zależnych od dawki ostrych lub późnych następstw. Te reakcje skórne mogą powodować podrażnienie i ból, opóźniać leczenie, a także obniżać jakość życia pacjenta poddawanego radioterapii. Istotne wydają się więc monitorowanie odpowiedzi tkanek na promieniowanie. Reakcje skórne można sklasyfikować według powszechnej, międzynarodowej skali NCI CTCAE [37]. Działania niepożądane opisane są od I do V i klasyfikują pacjentów w zależności od intensywności występującego rumienia, od lekkiego zaczerwienienia (ocena I) do śmierci (ocena V) (Rysunek 2) [29-36].



Rysunek 2 Nasilenie działań niepożądanych według NCI CTCAE [37]

Popromienne zapalenie skóry jest szeroko omawiane u pacjentów z rakiem piersi, ze względu na ważną rolę, jaką odgrywa w wyglądzie i pewności siebie kobiet [26-38].

Istnieje wiele czynników prowadzących do zwiększonego ryzyka odczynu popromiennego u chorych na raka piersi. Zostały one podzielone na czynniki charakterystyczne dla danego pacjenta i czynniki związane z zastosowanym leczeniem. Kobiety z wyższym wskaźnikiem masy ciała (BMI), większymi piersiami, stosujące używki (papierosy, alkohol) są bardziej narażone na RD [26]. Popromienne zapalenie skóry jest powszechnie spotykanym zdarzeniem niepożądanym radioterapii. Chociaż ciężka postać RD jest rzadka w obecnej praktyce, to w niektórych przypadkach konieczna jest interwencja medyczna w celu opanowania, zarówno późnych, jak i ostrych skutków radioterapii skóry i nerwów podskórnych. W celu złagodzenia objawów stosuje się aloes, kremy sterydowe i opatrunki. Zastosowanie leczenia ma przede wszystkim zwiększyć komfort pacjenta, zmniejszyć ryzyko dodatkowych uszkodzeń i poprawić gojenie ran [23,31].

Wszystkie wymienione zmiany skórne takie jak ostre i przewlekłe zapalenie skóry oraz zwłóknienie wywołane promieniowaniem prowadzą do zmian w mikrokrążeniu i odżywianiu skóry. Skutkuje to ingerencją w metabolizm tkanek powierzchniowych wpływając w ten sposób na zmianę mapy termicznej powierzchni ciała. Efekt ten może być z łatwością zmierzony za pomocą obrazowania termicznego [31,39-40]. Wielkość tej zmiany obserwowana jest jako bezwzględna zmiana temperatury średniej danego obszaru lub różnica temperatury strony leczonej względem zdrowej/nie leczonej symetrycznej strony ciała. Można to skorelować z nasileniem obserwowanych efektów, co może być obiektywną i nieinwazyjną metodą oceny ilościowych zmian skórnych wynikających z zaaplikowanej dawki. Dzięki temu, możliwe jest monitorowanie występowania odczynów popromiennych, ich nasilenia, ale również czasu trwania regeneracji leczonych tkanek.

3. TERMOREGULACJA W ORGANIZMIE ŻYWYM

3.1. TEMPERATURA ORGANIZMU

Narażenie na oddziaływanie zbyt wysokiej lub zbyt niskiej temperatury doprowadziło do ukształtowania szeregu mechanizmów termoregulacji w organizmie człowieka [41]. Za pośrednictwem ośrodka termoregulacji - podwzgórza, który kontroluje i steruje procesami wymiany ciepła możliwe jest zachowanie równowagi temperaturowej. Rozmieszczone w całym organizmie termiczne receptory, umożliwiają dostarczenie do podwzgórza informacji o wewnętrznej i zewnętrznej temperaturze organizmu. W części przedniej, przedwzrokowej podwzgórza ulokowana jest sieć neuronów warunkująca odpowiedzi termoregulacji. System ten oparty jest na zasadzie sprzężenia zwrotnego zapobiegający wahaniom temperatury wykraczającymi poza dopuszczalny zakres termoregulacji [41,42]. Docierające informacje porównywane są ze wzorcem, powodując uruchomienie mechanizmu efektorów termoregulacji. Za temperaturę głęboką wzorcową uważa się 37,0 °C, gdyż taka panuje w podwzgorzu [41]. Narządy wewnętrzne – w szczególności serce, wątroba i mózg utrzymują temperaturę na stałym poziomie, natomiast temperatura warstw powierzchniowych - mięśni szkieletowych czy skóry zależna jest od czynników zewnętrznych oraz zachodzących w organizmie procesów termoregulacyjnych. Zmiany głębokiej temperatury przekraczające 4,0 °C mogą prowadzić do zaburzeń działania systemu nerwowego, a nawet do uszkodzenia wielu struktur komórkowych we wnętrzu organizmu. Temperatura wpływa również na reakcje chemiczne, głównie na szybkość ich zachodzenia, własności błony komórkowej, transport cząsteczek czy strukturę molekuł. Istotne jest więc utrzymanie jej na stałym poziomie dla funkcjonowania organizmu [41-46].

3.2. DOBOWY CYKL TERMOREGULACJI

Za regulację okołodobowego rytmu, czyli zmiany parametrów fizjologicznych w ciągu doby w głównej mierze odpowiadają tzw. białka zegarowe, które wytwarzane są w komórkach pod wpływem działania światła słonecznego. Najwyższa temperatura w ciągu doby występuje w stadium czuwania między godziną 8:00, a 12:00 oraz między 18:00, a 21:00, podczas gdy najniższa rejestrowana jest podczas snu oraz w godzinach porannych – około 5:00 rano. Wahania dobowe temperatury określa się mianem hemodynamiki i wynoszą średnio między 0,3 °C do 0,6 °C [41,42].

4. UKŁAD TERMOREGULACJI

4.1. WYTWARZANIE CIEPŁA

Występuje kilka mechanizmów wytwarzania ciepła. Należą do nich przemiana materii, dreszcze oraz wysiłek fizyczny. Drżenie mięśniowe i praca mięśni szkieletowych dostarcza energii cieplnej poprzez pobudzenie w podwzgorzu ośrodka drżenia. Intensywność przemiany materii regulowana jest przez hormony – adrenalinę, noradrenalinę i hormony tarczycy [41,44].

4.2. ZACHOWANIE CIEPŁA

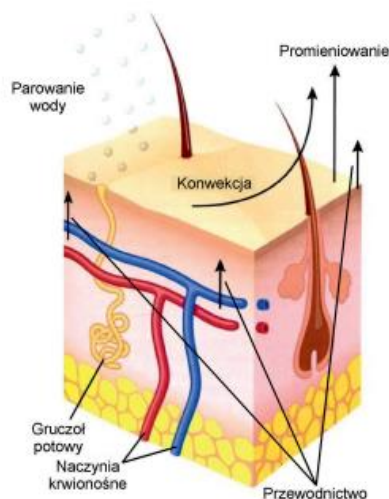
Utrzymanie ciepła w organizmie możliwe jest dzięki podskórnej warstwie tkanki tłuszczowej, która jest swego rodzaju izolatorem oraz podlega różnym procesom fizjologicznym. Zwężenie naczyń krwionośnych również odgrywa rolę w zachowaniu ciepła. Odbywa się to na zasadzie zmniejszonego przepływu obwodowego, a co za tym idzie zwiększenia krążenia krwi wewnątrz ciała, dzięki czemu mniej ciepła jest tracone (np. przez części ciała takie jak nos, palce czy uszy) [41].

4.3. UTRATA CIEPŁA

Procesy utraty ciepła możemy podzielić na bierne i czynne. Bierne to parowanie potu, podczas gdy czynne to promieniowanie, przewodzenie, konwekcja (Rysunek 3) [41,45-46].

4.3.1. Parowanie potu

Wysoka temperatura otoczenia determinuje uruchomienie gruczołów potowych zlokalizowanych w tkance podskórnej. Pot składa się w dużej mierze z wody, która posiada dużą wartość ciepła właściwego wynoszącego 4,2 kJ/kgK. Ciepło parowania potu wynosi 2400 kJ/kg. Dzięki takim wartościom możliwe jest oddanie do otoczenia dużej ilości energii - nadmiaru ciepła wytworzonego podczas wysiłku. W ciągu godziny gruczoły potowe są w stanie wytworzyć około 1 litr wody. Wraz z potem wydzielane są również jony Na^+ i Cl^- . Bardzo wysoka temperatura otoczenia (bliska temperatury skóry) powoduje, że ilość wytwarzanego potu wzrasta nawet do 4 litrów/h. W przypadku, gdy temperatura jest wyższa od temperatury skóry, to utrudnione jest parowanie wody z powierzchni ciała. Poniższe równanie (2) wskazuje, że szybkość parowania potu w tych warunkach zbliża się do zera [41,42].



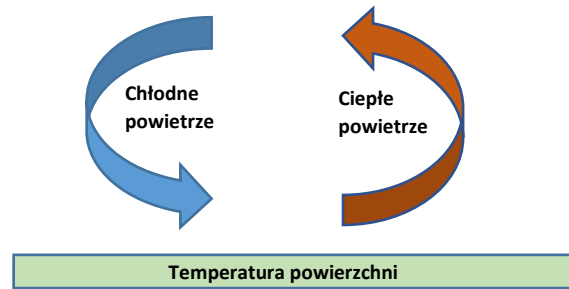
Rysunek 3 Układ termoregulacji skóry [46].

$$\phi_p = k_p * S_p * (p_s - p_p) = k_p * S_p * p_s \left(1 - \frac{p_p}{p_s}\right) \quad (2)$$

gdzie, ϕ_p – szybkość parowania potu, k_p – współczynnik, który zależy od prędkości przepływu powietrza oraz ciepła parowania wody, S_p – powierzchnia parowania, p_s i p_p – cząstkowe ciśnienie pary wodnej (s – powierzchnia skóry, p – powietrze).

4.3.2. Konwekcja

Warstwa powietrza, która łączy się ze skórą jest ogrzewana na skutek energii cieplnej przekazywanej na zewnątrz ciała. Zachodzącym na granicy skóra – powietrze procesem jest konwekcja. Polega ona na przekazywaniu ciepła związanego z ruchem makroskopowym materii w płynach, cieczech i gazach. Masy ciepłego powietrza mają mniejszą gęstość,



Rysunek 4 Schemat przedstawiający zjawisko konwekcji [schemat własny].

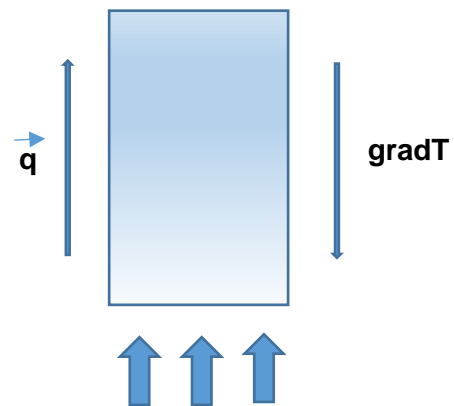
niż chłodniejszego, co powoduje, że ogrzany gaz unosi się do góry, a jego miejsce zastępowane jest przez zimniejsze masy (Rysunek 4). Taka wymiana przy powierzchni skóry powoduje odprowadzenie ciepła z jej obszaru. Za pomocą równania (3) określa się strumień wymiany ciepła. Oznacza on również, że szybkość utraty ciepła jest proporcjonalna do różnicy temperatur między skórą, a otoczeniem [41-46].

$$\phi_K = h_k * \Delta T = h_k * (T_s - T_p) \quad (3)$$

gdzie, ϕ_k – strumień wymiany ciepła przez konwekcję, h_k – współczynnik konwekcyjny, T_s – temperatura przy powierzchni skóry, T_p – temperatura otoczenia.

4.3.3. Przewodzenie

Przewodzenie ciepła jest to proces, który tłumaczy się jako przekazywanie energii między powierzchniami o różnej temperaturze, z obszaru o wyższej do obszaru o niższej temperaturze (Rysunek 5). Przewodnictwo cieplne w powietrzu może zachodzić jedynie przy powierzchni skóry, ze względu na jej niższą temperaturę w stosunku do wnętrza ciała. Energia przenoszona jest za pomocą fal sprężystych w dielektrycznych ciałach stałych i cieczech oraz na skutek dyfuzji atomów w gazach czy dyfuzji luźnych elektronów w ciałach stałych przewodzących prąd. Prawo Fouriera (4) opisuje przewodzenie ciepła [43-45].



Rysunek 5 Schemat przedstawiający zjawisko przewodzenia [schemat własny].

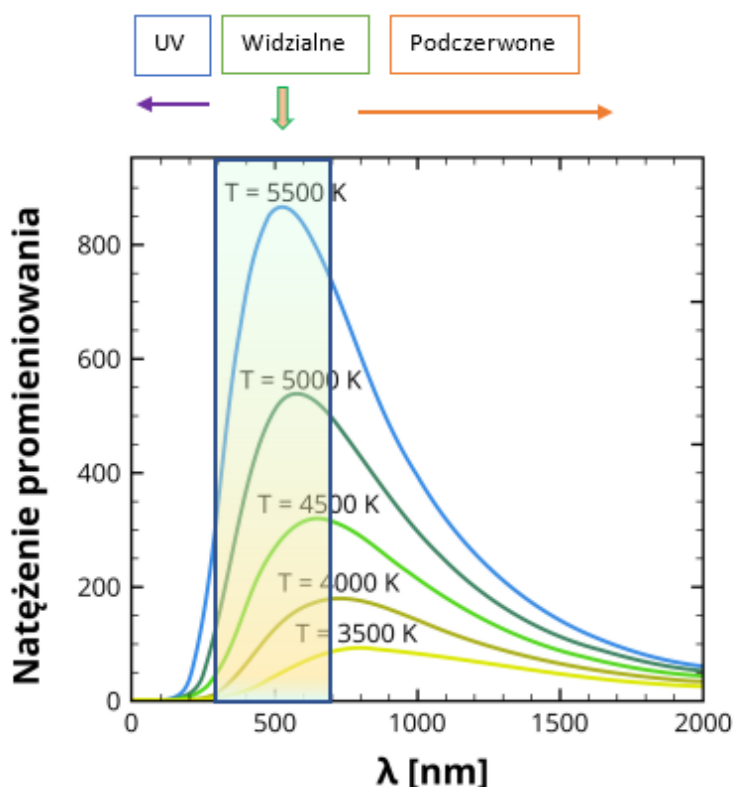
$$q = \lambda * gradT \quad \left[\frac{W}{m^2} \right] = \left[\frac{W}{m \cdot K} * \frac{K}{m} \right] \quad (4)$$

gdzie, q - gęstość strumienia ciepła przez przewodzenie, λ – cieplne przewodnictwo tkanki, $gradT$ - stromość temperaturowych zmian.

4.3.4. Promieniowanie cieplne

Promieniowanie termiczne, inaczej zwane cieplnym, jest to promieniowanie elektromagnetyczne, które emitowane jest przez ciała o temperaturze wyższej

niż zero bezwzględne [0 K]. Powstaje ono na zasadzie przyspieszenia, jakie uzyskują na skutek ruchu cieplnego ładunki elektryczne w cząsteczkach. Długość fal promieniowania termicznego zależy w dużej mierze od budowy cząsteczek i atomów, a także struktury ciała, które to promieniowanie emituje. Dla cieczy i ciał stałych widmo jest ciągłe i ma szeroki zakres fal. Na skutek wzrostu temperatury długość fal przesunięta zostaje w kierunku fal krótszych i gdy przekroczy 500 °C (773 K) rozpoczyna się widmo promieniowania widzialnego (Rysunek 6) [41].



Rysunek 6 Natężenie promieniowania w funkcji długości fali [47].

Rysunek 6 przedstawia zależność natężenia promieniowania od długości fali (λ). Maksimum natężenia zależy od temperatury, co określone jest za pomocą prawa Wiena (podrozdział 5.4.). Na rycinie zaznaczono zakres dla światła widzialnego, podczerwieni i ultrafioletu.

5. FIZYKA PROMIENIOWANIA TERMICZNEGO

Promieniowanie w zakresie podczerwieni emitowane jest przez ciało ludzkie (5):

$$\Phi_r = A * \sigma * S * (T_s^4 - T_o^4) \quad (5)$$

gdzie, T_s – temperatura skóry [K], T_o – temperatura otoczenia [K], S – powierzchnia skóry, A – absorpcyjna zdolność powierzchni, σ – wartość stałej Stefanna – Boltzmann (5,67*10⁻⁸ [$\frac{W}{m^2 * K}$]) [41,48].

Przybliżone wyliczenia całkowitej powierzchni ciała można dokonać za pomocą wzoru (6):

$$S = 0,202 * M^{0,425} * W^{0,725} \quad (6)$$

gdzie, M – masa ciała [kg], W – wzrost [m].

5.1. CIAŁO DOSKONAŁE CZARNE

Ciało, które całkowicie pochłania promieniowanie niezależnie od temperatury i długości fali nazywamy ciałem doskonale czarnym. Spektralny współczynnik absorpcji (7) wynosi:

$$\alpha_{0\lambda T} = 1 \quad (7)$$

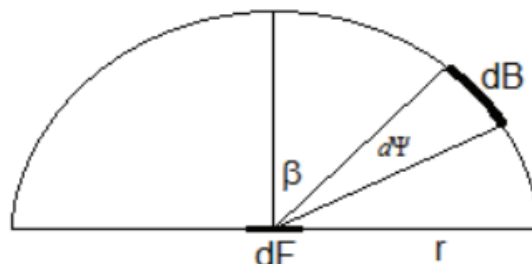
Jest to ciało idealne, w rzeczywistości ciała posiadają współczynnik absorpcji mniejszy od jedności. Materiały posiadające współczynnik blisko 1 to: czarny aksamit czy sadza. Można przybliżyć model ciała doskonale czarnego poprzez stworzenie małego otworu we wnęce, która ma powierzchnię ścianek większą od powierzchni otworu. Sprawia to, że prawdopodobieństwo wydostania się z niej promienia który znalazł się w środku jest bardzo niewielkie, zakładając, że wnęka jest wystarczająco duża [41,48].

5.2. PRAWO LAMBERTA

Prawo Lamberta definiuje natężenie promieniowania I, opisywane jako ilość wyemitowanej energii w czasie, w konkretnym kierunku przestrzeni, określonej w jednostkowym kącie bryłowym, przypadającą na jednostkę powierzchni. Jest ona ortogonalna do ustalonego kierunku (Rysunek 7). Przy założeniach, że element powierzchni źródła dF padający na inny obiekt dB emituje promieniowanie, znajduje się w hemisferze (promień r), to wtedy natężenie promieniowania w kierunku β opisuje wzór (8):

$$I = \frac{dU_{FB}}{d\psi dF_0} \quad (8)$$

gdzie, dU_{FB} – oznacza miarę energii wyemitowanej z elementu dF do elementu dB , $d\psi$ – nieskończenie mały kąt bryłowy, dF_0 – opisuje projekcję dF w kierunku prostopadłym [41].



Rysunek 7 Rozchodzenie się promieniowania termicznego opisane przez prawo Lamberta [41].

W trakcie pomiarów kamerą termowizyjną bardzo ważny jest kąt z jakiego są one wykonywane. Badany obiekt emituje promieniowanie w taki sam sposób we wszystkich kierunkach, ale emisyjność zmienia się w zależności od kąta pomiaru. Dla ciała doskonale czarnego kąt pomiaru nie ma znaczenia. Prawo Lamberta w tym wypadku mówi, że intensywność promieniowania z powierzchni obiektu zmniejsza się jednocześnie ze wzrostem kąta pomiaru. Pokazuje to poniższa zależność (9):

$$I = I_n * \cos\alpha \quad (9)$$

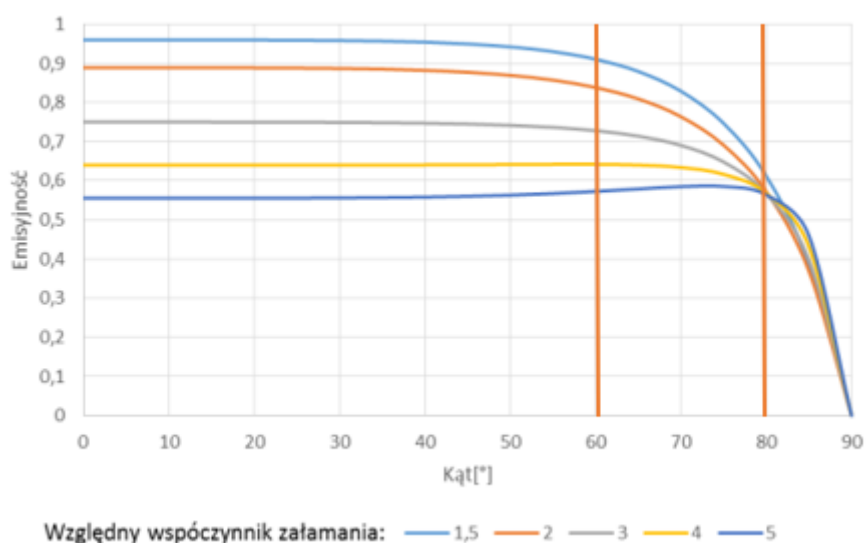
gdzie I_n – intensywność promieniowania prostopadła do powierzchni, α – kąt pomiędzy kierunkiem pomiaru, a kierunkiem prostopadłym do danej powierzchni.

Istotny jest również fakt, że wraz ze wzrostem kąta pomiaru pojedynczy piksel przetwornika w kamerze odbiera promieniowanie z większej powierzchni (10).

$$S = \frac{s_n}{\cos\alpha} \quad (10)$$

gdzie s_n – powierzchnia rejestrowana przez piksel przy pomiarze w kierunku prostopadłym.

Rysunek 8 przedstawia zależność emisyjności dla dielektryków od kąta pomiaru kamerą termowizyjną. Istotny wpływ na poniższą charakterystykę ma także względny współczynnik załamania.



Rysunek 8 Zależność emisyjności dielektryków od kąta pomiaru [48].

Wykres (Rysunek 8) przedstawia zależność, w której współczynnik emisyjności utrzymuje się na względnie stałym poziomie do kąta 60° , a po przekroczeniu kąta 80° następuje gwałtowny spadek. Na podstawie powyższych obserwacji można wnioskować, że należy wystrzegać się pomiarów pod kątem większym niż 60° ze względu na zaniżone wartości pomiarów. Prawo Lamberta opisuje zależności, tak istotne z punktu widzenia operatora, który obrazuje w podczerwieni powierzchnie, do których urządzenie jest prostopadle ustawione, aby uniknąć błędów związanych z kątem pomiaru [41, 48-49].

5.3. PRAWO PLANCKA

Prawo Plancka stanowi kolejne bardzo ważne zagadnienie związane z termografią. Bazując na statystyce Bosego – Einsteina oraz na mechanice kwantowej opisuje ono, dla wybranej częstotliwości, natężenie promieniowania elektromagnetycznego. Prawo to definiuje gaz fotonowy, jako oscylator harmoniczny, który absorbuje i emituje promieniowanie, co odpowiada opisowi ciała doskonale czarnego [41]. Natężenie promieniowania o częstotliwości ν można wyrazić następująco (11):

$$I_\nu = \frac{2h\nu^3}{c^2} * \frac{1}{e^{\frac{h\nu}{kT}} - 1} \quad (11)$$

gdzie: h - stała Plancka, c – prędkość światła, T – temperatura bezwzględna, k – stała Boltzmana

Z powyższej zależności możliwe jest wyliczenie temperatury obiektu emitującego promieniowanie (12):

$$E_\lambda = \frac{2\pi hc^2}{\lambda^5 [e^{\frac{hc}{\lambda kT}} - 1]} \quad (12)$$

gdzie: λ oznacza długość fali promieniowania monochromatycznego.

5.4. PRAWO PRZESUNIĘĆ WIENA

Celem określenia temperatury ciała stosuje się empiryczne prawo WIENA. Mówi ono o zależności maksimum mocy promieniowania ciała doskonale czarnego od temperatury. Maksymalną długość fali określa poniższy wzór (13), gdzie b jest stała WIENA :

$$\lambda_{max} = \frac{b}{T} \quad (13)$$

Uwzględniając powyższe zależności można otrzymać (14):

$$E_\lambda^{max} = \frac{2\pi hc^2}{b^5} * \frac{T^5}{e^{\frac{hc}{kb}} - 1} \quad (14)$$

Pomiar energii promieniowania, który odpowiada maksymalnej mocy promieniowania pozwala na wyznaczenie temperatury obiektu, co jest bardzo ważne w termografii [41].

5.5. PRAWO KIRCHHOFFA

Prawo Kirchhoffa mówi, że dla dowolnego, jednorodnego ośrodka znajdującego się w równowadze termicznej, współczynnik emisyjności (ϵ) i absorpcji (A) dla dowolnego zakresu spektralnego jest równy stosunkowi powierzchniowej mocy emisyjności powierzchni ciała E do emisyjności ciała doskonale czarnego E_0 . Służy ono do porównania rzeczywistych obiektów z ciałem doskonale czarnym, a tym samym do wyznaczenia odpowiedniego modelu opisującego rzeczywistość (15):

$$A = \varepsilon \quad \varepsilon = \frac{E}{E_0} \quad (15)$$

Emisyjność zależy w dużej mierze od kształtu powierzchni czy budowy chemicznej oraz rodzaju materiału (przewodnik lub izolator).

Wszystkie powyższe prawa fizyczne związane są z pomiarami temperatury i termoregulacją organizmu. Urządzeniami, zwanymi termometrami kontaktowymi możliwe jest dokonanie odczytu temperatury na skutek zmiany objętości cieczy, bądź parametrów elektrycznych (napięcia, rezystancji). Innym, bezinwazyjnym, a zarazem bezkontaktowym sposobem pomiaru są kamery termowizyjne, które pozwalają na ocenę gradientu temperatury na obrazowanej powierzchni. Wzmianki o pomiarach temperatury ciała pojawiły się już wiele wieków temu w Starożytnym Egipcie. Dokonywano tam badań zmienności temperaturowej na wielu ochotnikach oraz szkolono medyków w dotykowym wykrywaniu stanu zapalnego w okolicy ran. Innym przykładem mogą być eksperymenty z pomiarem temperatury ciała z roku 400 p.n.e. Wówczas, na skórę człowieka nakładano glinę, a miejsca które wysychały najszybciej, według Hipokratesa objęte były chorobą (pra-termografia). Doświadczenia te umożliwiły rozwój termografii, która obecnie z powodzeniem może być stosowana w medycynie i w przemyśle, opierając się na powyższych prawach fizycznych i procesach fizjologicznych [41,49].

6. OBRAZOWANIE TERMICZNE

6.1. ZARYS HISTORYCZNY

Za początki obrazowania w podczerwieni uważa się rok 1800, w którym niemiecki astronom Sir Frederic Herschel (1738-1822r.) odkrył promieniowanie podczerwone podczas przeprowadzania eksperymentu. Polegał on na pomiarze temperatury każdej barwy powstałej podczas rozszczepienia światła widzialnego przez pryzmat. Dzięki wykorzystaniu próbek kolorowego szkła, przez które przepuszczał promieniowanie słoneczne, zaobserwował, że w zależności od koloru przepuszczają one mniej lub więcej promieniowania słonecznego. Takie korelacje skłoniły go do pogłębienia swojego doświadczenia poprzez umieszczenie termometrów w obszarach, gdzie promieniowanie było przepuszczane przez pryzmat. Podczas pomiaru temperatury z każdego urządzenia odkrył, że termometr, który znajdował się przy barwie czerwonej wykazywał zwiększoną temperaturę. Wskazywało to na istnienie czegoś więcej, niż tylko światła widzialnego, dodatkowo generującego energię cieplną. Zjawisko niewidzialnego promieniowania Herschel określił mianem podczerwieni. Wyniki doświadczenia przeprowadzonego przez Herschela po ponad 100 latach zostały wykorzystane przez wojsko, gdzie powstały pierwsze, wojskowe systemy obserwacyjne, pracujące w zakresie podczerwieni. Służyły między innymi do lokalizacji samolotów podczas I Wojny Światowej.

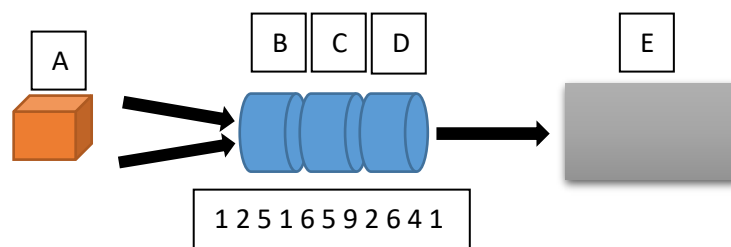
Pierwsza kamera termowizyjna wykorzystana w życiu społecznym została skonstruowana w 1960 roku (AGA 600). Było to urządzenie wielkich rozmiarów (ważące około 60 kg), którego problematycznym aspektem był sposób chłodzenia ciekłym azotem. Kolejne lata pokazały, iż wraz z rozwojem elektroniki komputerowej

i detektorowej rozpoczęto tworzenie kamer lżejszych, prostych w obsłudze oraz z coraz lepszymi parametrami rejestracji obrazu [41, 50-52].

6.2. BUDOWA KAMERY TERMOWIZYJNEJ

Powstawanie obrazu termicznego polega na zarejestrowaniu emitowanego przez dany obiekt promieniowania podczerwonego, a następnie przekształceniu go na mapę temperatur. Służą do tego kamery termowizyjne, które rejestrują promieniowanie emitowane przez badane ciało, ale również to, które pochodzi z otoczenia, bądź zostaje odbite od powierzchni obiektów. W związku z tym, podczas pomiarów termowizyjnych należy wziąć pod uwagę następujące czynniki: temperaturę otoczenia, emisyjność obiektów, odległości między kamerą, a przedmiotem oraz wilgotność względną atmosfery [41,49,53].

W kamerach termowizyjnych umieszczony jest detektor promieniowania podczerwonego, stanowiący jego najważniejszą część (Rysunek 9).



Rysunek 9 Zarys działania kamery do badań termowizyjnych [schemat własny].

Podstawą detekcji promieniowania podczerwonego są detektory. Współczesne urządzenia termowizyjne stosują matryce detektorów, które nie wymagają chłodzenia. Głównym zadaniem detektora podczerwieni jest przekształcenie promieniowania podczerwonego na wielkość fizyczną np. napięcie, prąd lub zmianę rezystancji. Fakt ten powoduje, iż wyróżniamy kilka rodzajów detektorów. Ze względu na budowę występują urządzenia linijkowe, matrycowe lub pojedyncze. Pod kątem zasady działania wyróżnić można detektory fotonowe lub termiczne, a ze względu na temperaturę dzielimy je na chłodzone i niechłodzone [41].

Detektory termiczne można dodatkowo podzielić na bolometryczne, piroelektryczne oraz termoelektryczne. Urządzenia bolometryczne opierają się na zmianach rezystancji powstałych na skutek padającego promieniowania. Matryca takich detektorów znajduje się nad zwierciadłem odbijającym promieniowanie i kierującym go do detektora. Termoelektryczne złożone są z połączonych szeregowo termoelementów. Urządzenia piroelektryczne zbudowane są z półprzewodników, w których występuje zjawisko piroelektryczne. W związku z czym, są to detektory bardzo czułe na zmiany temperatury w czasie, a nie na wzrost tej wielkości [49,53].

Najczęściej stosowane w pomiarach medycznych są detektory mikrobolometryczne tzw. niechłodzone, stabilizowane elementem Peltiera.

6.2.1. Układ optyczny kamery termowizyjnej

Istotną składową w budowie kamery jest jej układ optyczny. Obiektyw służy do odbioru promieniowania podczerwonego i skupienie go na detektorze. Ma również

na celu zapewnienie odpowiedniego stosunku sygnału do szumu, poprzez zastosowanie optymalnej przepuszczalności widmowej obiektywu. Głównymi składnikami szkła, z jakiego wykonany jest obiektyw w nowoczesnych kamerach mogą być german, krzem, selenek cynku lub siarczek cynku. Wyróżniamy dwa najważniejsze parametry obiektywu: IFOV i FOV. Drugi parametr (FOV) formułuje wymiary pola w określonej odległości i wyrażany jest w mierze kątowej. Z kolei IFOV definiuje kąt rozbieżności piksela, określając tym samym rozdzielczość przestrzenną, decydującą jaki najmniejszy obiekt może zostać poprawnie zmierzony przy pomocy kamery. W celach medycznych wartości FOV wynoszą około 20 x 30, a IFOV określa się w jednostce pojedynczych miliradianów [41,49,53].

6.3. PARAMETRY DETEKTORÓW

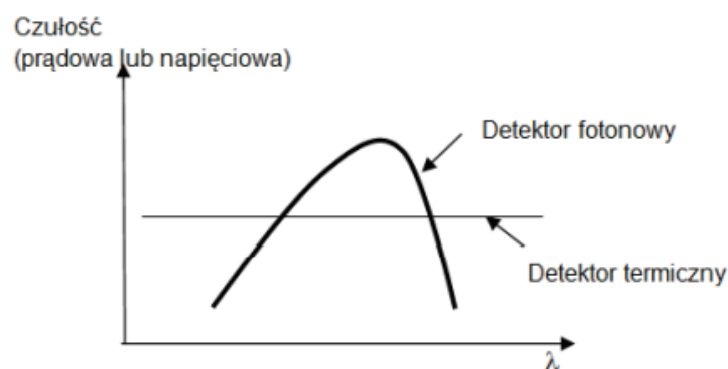
Najważniejszymi parametrami detektorów promieniowania podczerwonego są próg czułości, moc równoważna szumowi, czułość widmowa i wydajność kwantowa.

6.3.1. Czułość widmowa

Określana jest jako stosunek zmiany sygnału elektrycznego ΔU do zmiany natężenia promieniowania padającego ΔE_λ (16):

$$R_\lambda = \frac{\Delta U}{\Delta E_\lambda} \left[\frac{V}{W} \right] \quad (16)$$

Dla detektorów termicznych wartość czułości widmowej jest stała (nie zależy od długości fali), natomiast detektory fotonowe charakteryzują się czułością zależną od długości fali (Rysunek 10).



Rysunek 10 Widmowa czułość dla detektora fotonowego i termicznego [54,55].

6.3.2. Moc równoważna szumowi

NEP opisuje najniższą moc sygnału optycznego (Φ -strumień promieniowania) równoważące szumy detektora (17):

$$NEP = \frac{\Phi A_d}{\frac{U_s}{U_n}} [W] \quad (17)$$

gdzie: A_d -powierzchnia detektora, U_s - napięcie sygnału, U_n napięcie szumu

6.3.3. Próg czułości

Inaczej zwany jest wykrywalnością D . Stanowi odwrotność mocy równoważnej szumowi (18). Zależy od długości fali i jest charakteryzowana jako stosunek sygnału do szumu na skutek wzbudzenia sygnałem wielkości NEP detektora.

$$D = \frac{1}{NEP} = \frac{R_\lambda}{U_n} [W^{-1}] \quad (18)$$

6.3.4. Wydajność kwantowa

Wydajność kwantowa Q_E opisuje nośniki wytwarzane przez padający foton. Jest równa jedynce, jeśli przez jeden foton generowany jest jeden elektron.

6.4. CZYNNIKI WPŁYWAJĄCE NA POMIAR

Obrazowanie termowizyjne wykorzystywane jest w badaniach klinicznych, zwłaszcza tych, które służą do diagnostyki i oceny efektów leczenia pacjentów (fizycznego, chirurgicznego lub farmaceutycznego). W związku z powyższym stosowanie standardowych protokołów jest niezbędne. Aby zapewnić odpowiednią metodologię badań wprowadzono normy ISO [56-62]. W 2017 pojawiła się nowa wersja standardów [63] - ISO ISO/TR 80601-2-56:2013 – „*Medical Electrical Equipment - Part 2-56: Particular requirements for basic safety and essential performance of clinical thermometers for body temperature measurement*”, która zawiera wymogi bezpieczeństwa i standaryzację pomiarów temperatury ciała człowieka. Do powyższej normy powstało uzupełnienie [64] ISO/TR 80601-2-59:2019 – “*Medical electrical equipment - Part 2-59: Particular requirements for the basic safety and essential performance of screening thermographs for human febrile temperature screening*”, które związane jest z określeniem wymogów dotyczących urządzeń pomiarowych wykorzystujących promieniowanie podczerwone.

Podczas badań termowizyjnych należy zwrócić uwagę na kilka ważnych kwestii, między innymi warunki atmosferyczne, pomieszczenie pomiarowe, emisyjność obiektów oraz dokładność pomiarową [56-62].

6.4.1. Warunki atmosferyczne

Ważny wpływ na pomiary termowizyjne mają gazy atmosferyczne, występujące między kamerą, a obiektem. Mogą one w dużym stopniu pochłaniać i rozpraszać promieniowanie. Kolejnym parametrem jest przepuszczalność atmosfery zmieniająca się pod wpływem temperatury czy warunków otoczenia. Śnieg, lód czy woda cechują się wysoką emisyjnością, co sprawia, że są nieprzepuszczalne dla promieniowania podczerwonego. W związku z tym, pomiar mokrych powierzchni może być powodem błędów na skutek parowania z nich cieczy i natychmiastowego chłodzenia.

Wilgotność względna powietrza w środowisku pomiarowym musi być na tyle niska, żeby nie doszło do kondensacji powietrza (powstaniem mgły, pary) na obiekcie, który badano, na nasadce ochronnej lub na obiektywie kamery. Jeśli soczewka (lub

nasadka ochronna) zostanie zaparowana, część promieniowania podczerwonego nie zostanie wychwycona, ponieważ nie będzie w stanie w pełni przeniknąć do kamery termowizyjnej. Warunki atmosferyczne oraz warunki pomieszczenia pomiarowego mogą zafałszować wyniki, dlatego tak istotne jest utrzymanie ich na jednakowym poziomie [56-60].

6.4.2. Pomieszczenie pomiarowe

Pomieszczenie wykorzystywane do obrazowania termicznego musi spełniać pewne podstawowe wymagania. Musi zostać zapewniona możliwość ustawienia odpowiedniej odległości między pacjentem na kamerą, która wynosi około 2,0 m. Wskaźnik dla najmniejszej odległości w jednym kierunku można wyprowadzić z cech optycznych obiektywu i minimalnej odległości między kamerą, a pacjentem w celu wykonania zdjęcia górnej lub dolnej części ciała człowieka lub obiektu o wysokości 1,2 m. Oznacza to, że wymagany jest minimalny rozmiar 2,0 m x 3,0 m, jednak zalecane jest większe pomieszczenie co najmniej 3,0 m x 4,0 m lub więcej [56-60].

6.4.3. Kontrola temperatury i wilgotności otoczenia

Jest to podstawowe wymaganie w większości klinicznych zastosowań obrazowania termicznego. Zakres temperatur od 18,0 °C do 25,0 °C powinien być utrzymywany w pomieszczeniu przez co najmniej godzinę. W niższych temperaturach ciało szybko się schładza, może wystąpić drżenie, a w temperaturze pokojowej wyższej niż 25,0 °C pojawia się pocenie. Wiele badań klinicznych wykonywanych jest z częściowym rozebraniem pacjenta. Gdy większe obszary ciała są wystawione na działanie niższych temperatur, może pojawić się dyskomfort, co skutkować będzie odruchowym zwężeniem naczyń. Zmiany zapalne są wyraźniej widoczne w chłodnym otoczeniu, zwykle w temperaturze 20,0 °C. Urządzenia klimatyzacyjne w pomieszczeniu powinny być zlokalizowane tak, aby bezpośredni ciąg powietrza nie był skierowany na pacjenta, a prędkość powietrza była utrzymywana na możliwie najniższym poziomie. Wszelkie źródła ciepła, takie jak kaloryfery czy piecyki nie powinny znajdować się w pomieszczeniu. Ważnym parametrem jest również wilgotność, która powinna być utrzymywana na poziomie 40 % - 45 % [56-62].

6.4.4. Emisyjność obiektów

Promieniowanie, które emitowane jest przez obiekt, zależy od temperatury tego obiektu, ale również od jego powierzchni, co nazywane jest emisyjnością. Struktura badanego ciała ma kluczowe znaczenie, ze względu na to, że emisyjność zmienia się w zależności od rodzaju powłoki. Powierzchnie gładkie, wypolerowane mają niższą emisyjność w stosunku do szorstkich czy zmatowionych. Przyjmuje się, że skóra człowieka jest ciałem szarym, którego emisyjność zbliża się do ciała doskonale czarnego. Wskazuje to na to, że współczynnik emisyjności jest stały w całym zakresie spektralnym i wynosi 0.98. Zakłada się zatem, że skóra jest dobrym absorbentem i emitorem promieniowania podczerwonego [41].

Amerykański fizjolog J.D. Hardy wykazał w 1934 roku, że emisyjność skóry człowieka osiąga maksimum przy 9,0-12,0 μm. Dodatkowo ważne jest, że podczas

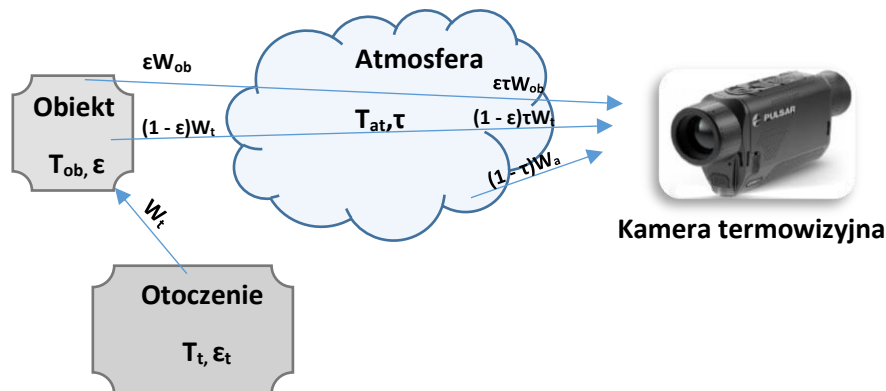
pomiaru do kamery dociera nie tylko promieniowanie badanego ciała, ale także elementów otoczenia, od którego może zostać odbite lub rozproszone, powodując tym samym błędy pomiarowe.

Niemożliwym jest skompensowanie wszystkich zakłóceń, stąd producenci urządzenia eliminują te, które mają najistotniejsze znaczenie. Poniżej zaprezentowano model obrazujący pracę kamery termowizyjnej. Moc promieniowania W , która pochodzi od badanego obiektu jest odbierana przez urządzenie, a następnie generowany jest sygnał elektryczny U za pomocą przetwornika. Sygnał U proporcjonalny jest do mocy promieniowania (19).

$$U = c * W \quad (19)$$

gdzie: c – współczynnik proporcjonalności.

Aby określić, co wchodzi w skład promieniowania docierającego do kamery, należy uwzględnić następujące przyczynki (Rysunek 11):



Rysunek 11 Komponenty promieniowania które docierają do kamery termowizyjnej [schemat własny].

- **Promieniowanie obiektu**

$$\epsilon * \tau * W_{ob} \quad (20)$$

gdzie: ϵ - emisyjność, τ – współczynnik przepuszczalności atmosfery

- **Promieniowanie które jest odbite od obiektu**

$$(1 - \epsilon) * \tau * W_t \quad (21)$$

gdzie: $(1 - \epsilon)$ - współczynnik odbicia

- **Promieniowanie pochodzące od atmosfery**

$$(1 - \tau) * W_a \quad (22)$$

gdzie: $(1-\tau)$ – emisyjność atmosfery

Całkowita moc promieniowania, które dociera do kamery przedstawia poniższy wzór :

$$W_c = \epsilon * \tau * W_{ob} + (1 - \epsilon) * \tau * W_t + (1 - \tau) * W_a \quad (23)$$

Całkowita wartość napięcia :

$$U_c = \varepsilon * \tau * W_{ob} + (1 - \varepsilon) * \tau * W_t + (1 - \tau) * W_a \quad (24)$$

Poniżej przedstawiono wzór na napięcie, które odpowiada badanemu obiektu:

$$U_{ob} = \frac{1}{\varepsilon * \tau} * U_c - \frac{(1 - \varepsilon)}{\varepsilon} * U_t - \frac{(1 - \tau)}{\varepsilon * \tau} U_a \quad (25)$$

6.4.5. Dokładność pomiarowa

Dokładność w pomiarach termowizyjnych związana jest z wieloma czynnikami i stanowi jedno z podstawowych ograniczeń podczas konstruowania urządzeń do obrazowania. Bezkontaktowe kamery wykonane są na podstawie mikrobolometrów zmieniających energię promieniowania podczerwonego na wartość zmiany temperatury. Wiąże się to ze zmianą rezystancji elementów pomiarowych. Wadą takiego rozwiązania jest silna zależność wyników badań od temperatury otoczenia i układu. Duża różnica temperatur między badanym obiektem, a otoczeniem, a także niska emisyjność również będą źródłem błędów. Sumowanie wszystkich zjawisk wpływa na całkowity błąd pomiarowy. Szacuje się, że typowa, bezwzględna dokładność pomiarowa produkowanych kamer wynosi $\pm 2,0$ °C. Zwracając uwagę na wszystkie czynniki wpływające na pomiar, bardzo ważna jest minimalizacja błędów pomiarowych poprzez odpowiednią kalibrację, odpowiednie umiejscowienie kamery, wybranie odpowiedniego obszaru pomiarowego oraz konfiguracja ustawień [56-62].

ZARYS CYKLU PRAC

W publikacji nr 1 pod tytułem *“The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study”* oceniano parametry temperatury okolicy piersi u pacjentek z nowotworem gruczołu piersiowego do 6 miesięcy po zakończeniu RT. W pracy wykorzystano możliwości termowizji do monitorowania efektów radioterapii i oceny temperaturowych map klatki piersiowej w różnym okresie czasu po przebytych leczeniu.

The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study: A. Baic D. Plaza, B. Lange, M. Reudelsdorf—Ullmann, Ł. Michalecki, A. Stanek, K. Ślosarek, A. Cholewka. Sensors 2021, 21, 7068. <https://doi.org/10.3390/s21217068>

W pracy nr 2 pod tytułem : *“Twelve-Month Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy”* dokonano analizy zmian w rozkładzie temperatury w obrębie piersi po dwunastu miesiącach od zakończenia radioterapii. Praca miała na celu zwiększenie czasu obserwacji pacjentów po radioterapii do 12 miesięcy celem weryfikacji zmian w rozkładzie temperatury na powierzchni klatki piersiowej po przebytych leczeniu radioterapeutycznym.

Twelve-Month Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy; A. Baic, D. Plaza, B. Lange, Ł. Michalecki, A. Stanek, K. Ślosarek. A. Cholewka. Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 2834. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052834>

W publikacji nr 3 pod tytułem : *„Long term skin temperature changes after breast cancer radiotherapy”* opisano zmiany rozkładu temperatury na powierzchni klatki piersiowej w okresie bezpośrednio po leczeniu do kilku lat od zakończenia radioterapii. Badania miały na celu próbę określenia, na podstawie zmian temperatury powierzchni ciała, jak długo trwają procesy naprawcze tkanek po pochłonięciu dawki promieniowania oraz ocenę po jakim czasie organizm wraca do względnej równowagi temperaturowej.

Long term skin temperature changes after breast cancer radiotherapy; A. Baic, D. Plaza, B. Lange, Ł. Michalecki, A. Stanek, A. Kowalczyk, K. Ślosarek. A. Cholewka; Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19(11): 6891. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116891>

7. ZAŁOŻENIA I CELE PRACY

Na niniejszą pracę doktorską składa się cykl trzech publikacji, w których przedstawiono i opisano wyniki oraz analizę parametrów termicznych otrzymanych w różnych interwałach czasowych u pacjentek po radioterapii gruczołu piersiowego.

- Głównym celem pracy było zaproponowanie wykorzystania obrazowania w podczerwieni do oceny zmian map temperaturowych powierzchni ciała w funkcji czasu po zakończonej radioterapii.
- Ponadto podjęto próbę wykazania przydatności termowizji w monitorowaniu miejscowego odczynu popromiennego występującego po zastosowanym leczeniu.
- W pracy próbowano także pośrednio, korzystając z otrzymanych parametrów temperaturowych, ocenić efekty radioterapii, wnioskować jak długo mogą trwać procesy regeneracyjne tkanek poddanych działaniu promieniowania jonizującego oraz jak długo trwa powrót napromienionych tkanek do stanu względnej równowagi temperaturowej.

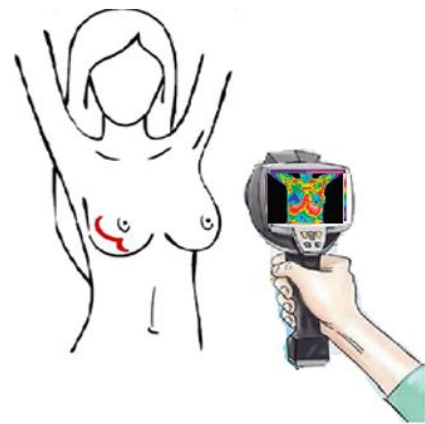
CZEŚĆ PRAKTYCZNA

8. MATERIAŁ I METODY

8.1. WARUNKI PRZEPROWADZANIA BADANIA

Projekt badania został zaakceptowany przez Komisję Bioetyczną Centrum Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w dniu 6 października 2016 r. (opinia nr 38/2016). W pracy wykorzystano kamerę termowizyjną FLIR System E60 (FLIR Systems, Wilsonville, OR, USA), o rozdzielczości detektora 320×240 pikseli i czułości termicznej 0,05 K. Została ona skalibrowana i zwalidowana na podstawie międzynarodowych norm i standardów ISO [60], które odnoszą się do technicznych aspektów termografii, takich jak specyfikacja stosowanych urządzeń pomiarowych, kalibracja sprzętu termowizyjnego oraz minimalne wymagania dla urządzeń pomiarowych [56-62].

Obrazowanie w podczerwieni wykonywano w specjalnie przygotowanym pomieszczeniu, gdzie temperatura była utrzymywana w granicach $22,0 \pm 1,0^\circ\text{C}$, a wilgotność wahała się od 40 % do 45 % [2-8]. Zgodnie z opracowanymi standardami u każdego pacjenta badanie poprzedzał proces aklimatyzacji do temperatury pomieszczenia pomiarowego, który wynosił około 20 min. Miał on na celu zniwelowanie czynników zewnętrznych mogących w znaczący sposób wpływać na odpowiedź temperaturową organizmu. W tym czasie pacjenci pozostawali w spoczynku, bez odzieży wierzchniej. Obrazowanie przeprowadzano w pozycji stojącej z uniesionymi ramionami (Rysunek 12). Pomiary wykonano w trzech projekcjach: na wprost, z prawego i lewego boku. Niezwykle ważne było przygotowanie pacjentów i ich kwalifikacja do projektu. Uczestnicy zostali poinformowani, aby w dniu badania ograniczyć do minimum wysiłek fizyczny, nie spożywać używek (kawy, alkoholu czy papierosów) oraz nie brać udziału w badaniu w momencie obecnej infekcji, która prowadzi do wzrostu temperatury ciała powyżej $37,0^\circ\text{C}$. Pacjentów poproszono o zrezygnowanie ze stosowania kosmetyków aplikowanych na skórę. Widoczne zmiany dermatologiczne, rany, świeże tatuaże dyskwalifikowały pacjentów z projektu. Badania wykonywane były z ustalonej odległości, by móc w pełni odtworzyć warunki pomiarowe. Sposób wykonywania pomiarów jest standardem ISO i opisany został m.in. w pracach Ring i Ammer [56-60].



Rysunek 12 Schemat pomiarowy [schemat własny].

8.2. UCZESTNICZY

Pacjentki z nowotworem gruczołu piersiowego kwalifikowane były do projektu na podstawie kwestionariusza osobowego zawierającego informacje o przebytych chorobach, przyjmowanych lekach czy rodzinnej historii chorobowej mogących wpływać na mapę temperaturową klatki piersiowej. U wszystkich pacjentek decyzją konsylium

lekarskiego i na podstawie stadium choroby przeprowadzono operację oszczędzającą lub mastektomię oraz zastosowano radioterapię, według następującego schematu: dawka całkowita wynosiła 50 Gy po 2 Gy w dawce frakcyjnej przez 5 tygodni (od poniedziałku do piątku). Dodatkową grupę uczestniczek stanowiły zdrowe kobiety, bez historii nowotworowej.

Do **pracy nr 1** zakwalifikowano 12 ochotniczek. Pierwszą grupę stanowiło 6 kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi, po mastektomii, leczonych radioterapią. Badania termowizyjne wykonano 2 miesiące oraz 6 miesięcy po RT. Drugą grupą były zdrowe kobiety, bez historii onkologicznych. Każdy uczestnik biorący udział w projekcie został poinformowany o przebiegu i sposobie przygotowania do badania. Konieczne było podpisanie pisemnej zgody na udział i wypełnienie kwestionariusza uczestnictwa. Poniższa tabela zawiera najważniejsze informacje dotyczące zakwalifikowanych pacjentów.

Tabela 1 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 1.

Grupy	Pacjenci	Liczba	Wiek [lata]	Waga [kg]	Wzrost [m]	Choroby towarzyszące	Leczenie	Inne nowotwory	Wznowa miejscowa	Technika radioterapii
Pacjenci po RT	Po Mastektomii	6	52 ± 8	75,0 ± 10,0	1,65 ± 0,08	nie	adjuwantowe	nie	nie	Dynamiczne - IMRT/VMAT
Zdrowi	Zdrowe Kobiety	6	50 ± 11	69,0 ± 12,0	1,62 ± 0,05	nie	-	-	-	-

W **pracy nr 2** udział wzięło 24 uczestników. Do pierwszej grupy zakwalifikowano dwanaście chorych leczonych radioterapią u których badania termowizyjne wykonano w 2, 6, 9 i 12 miesiącu po RT, natomiast drugą grupę stanowiło dwanaście zdrowych uczestniczek bez historii leczenia onkologicznego. Ze względu na stopień zaawansowania nowotworu pacjentki zakwalifikowano do mastektomii podskórnej z usunięciem węzłów chłonnych przerzutowych. Poniżej zamieszczono tabelę z najważniejszymi informacjami kwalifikacji pacjentów.

Tabela 2 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 2.

Grupy	Pacjenci	Liczba	Wiek [lata]	Waga [kg]	Wzrost [m]	Choroby towarzyszące	Leczenie	Inne nowotwory	Wznowa miejscowa	Technika Radioterapii
Pacjenci po RT	Po Mastektomii	12	56 ± 10	72,0 ± 11,0	1,67 ± 0,07	nie	adjuwantowe	nie	nie	Dynamiczne - IMRT/VMAT
Zdrowi	Zdrowe Kobiety	12	53 ± 10	71,0 ± 12,0	1,65 ± 0,05	nie	-	-	-	-

W **pracy nr 3** zbadano 144 uczestniczki, które podzielono na 3 grupy. Pierwszą z nich stanowiły pacjentki po radioterapii (24 pacjentki po mastektomii oraz 24 pacjentki po operacji oszczędzającej). Kolejną grupę stanowiło 48 kobiet przed rozpoczęciem radioterapii, w tym 24 po operacji oszczędzającej oraz 24 pacjentki po mastektomii. Ostatnia grupa zawierała 48 zdrowych kobiet, bez historii onkologicznych. Dla lepszego zobrazowania grup w pracy, poniżej przedstawiono tabele zawierającą najważniejsze informacje kwalifikujące pacjentów do projektu.

Tabela 3 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 3.

Grupy	Pacjenci	Liczba	Wiek [lata]	Waga [kg]	Wzrost [m]	Choroby towarzyszące	Leczenie	Inne nowotwory	Wznowa miejscowa	Technika Radioterapii
Pacjenci po RT	Po Mastektomii	24	56 ± 9	74,0 ± 12,0	1,64 ± 0,03	nie	adjuwantowe	nie	nie	Dynamiczne - IMRT/VMAT
	Po operacji oszczędzającej	24	54 ± 5	76,0 ± 9,0	1,63 ± 0,05	nie	adjuwantowe	nie	nie	Dynamiczne - IMRT/VMAT
Pacjenci przed RT	Po Mastektomii	24	52 ± 6	76,0 ± 5,0	1,67 ± 0,02	nie	adjuwantowe	nie	nie	-
	Po operacji oszczędzającej	24	59 ± 8	77,0 ± 8,0	1,65 ± 0,03	nie	adjuwantowe	nie	nie	-
Zdrowi	Zdrowe Kobiety	48	50 ± 7	68,0 ± 10,0	1,70 ± 0,02	nie	-	-	-	-

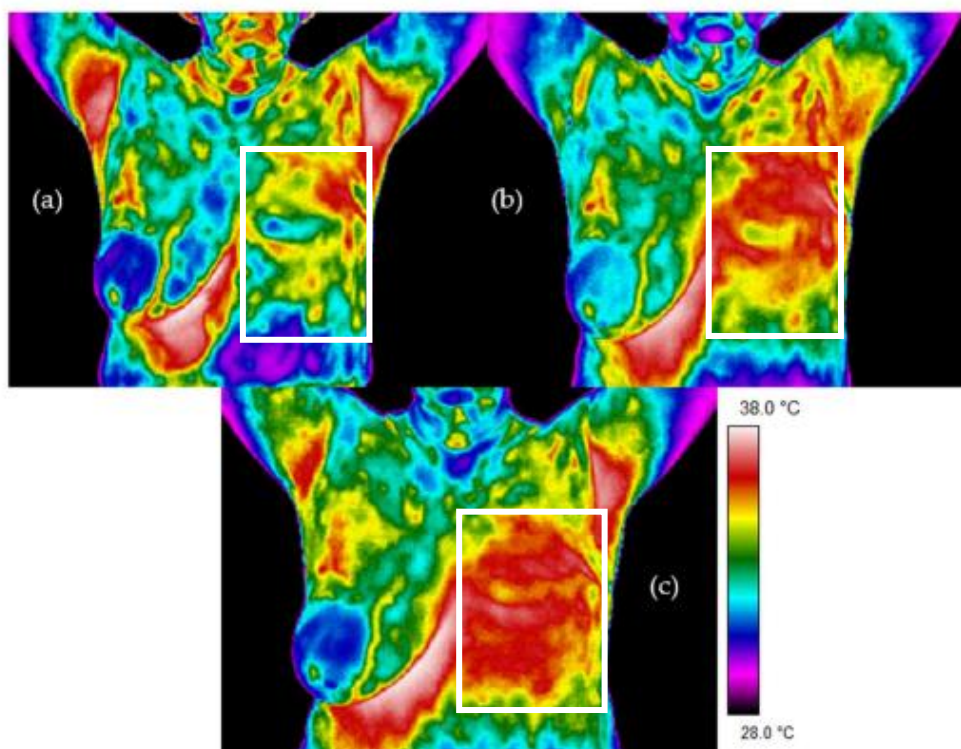
8.2.1. Analiza Statystyczna

Analizy otrzymanych termogramów opierały na się na wykorzystaniu specjalistycznego programu ThermaCAM Researcher Pro 2.10 (FLIR Systems AB, Danderyd, Sweden), umożliwiającego opracowanie jakościowe i ilościowe obrazów. W celu interpretacji wyników analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA (StatSoft, Kraków, Polska) z przedziałem ufności 0,95. Określenie istotności statystycznej było możliwe poprzez przeprowadzenie testów t-Studenta (dla $p < 0,05$) w przypadku spełnienia założeń normalności rozkładu i jednorodności wariancji, natomiast przy braku spełnienia założeń stosowano nieparametryczne odpowiedniki testów Studenta. Korelacje między parametrami określono za pomocą współczynnika Pearsona. Na każdym termogramie określono obszar zainteresowania (ROI) z którego wyliczana była średnia temperatura, będąca odpowiednikiem średnich wartości wszystkich pikseli w wyznaczonym obszarze.

8.3. WYNIKI

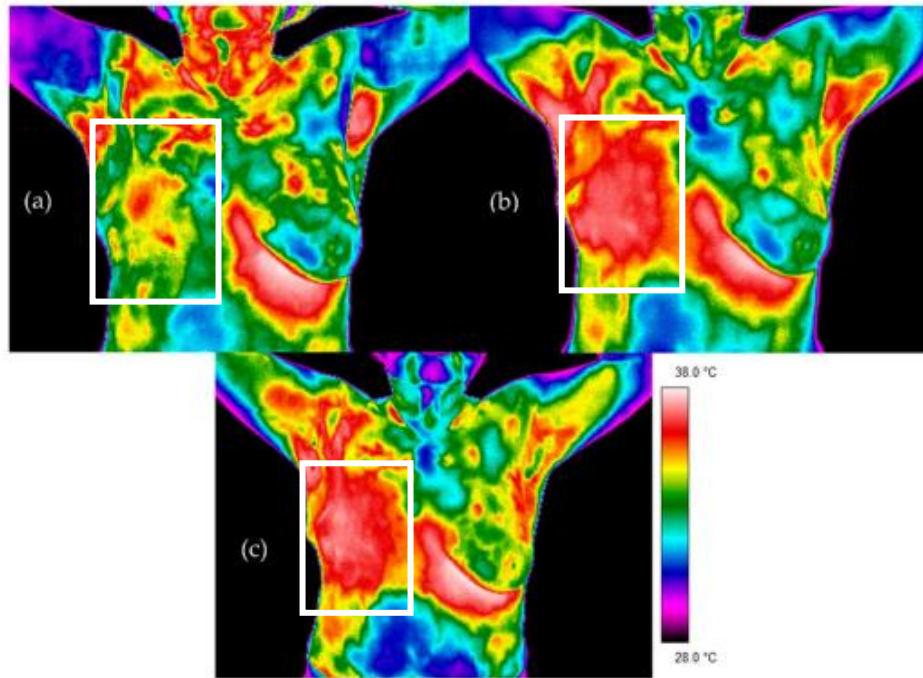
8.3.1. Publikacja nr 1

W pracy pod tytułem “*The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study*” oceniano parametry temperatury okolicy piersi u pacjentek z nowotworem gruczołu piersiowego do 6 miesięcy po zakończeniu RT. Rysunki 13 i 14 przedstawiają obrazy termiczne dla reprezentatywnych pacjentów przed radioterapią oraz po dwóch i sześciu miesiącach po zakończeniu leczenia. Zakres temperatur na termogramach wynosił od 28,0 °C do 38,0 °C. Zastosowano tęcza paletę barw, preferowaną w badaniach medycznych. Na każdym termogramie białą ramką.



Rysunek 13 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki nr 1. a) przed radioterapią, b) dwa miesiące po radioterapii, c) 6 miesięcy po radioterapii zaznaczono leczony obszar.

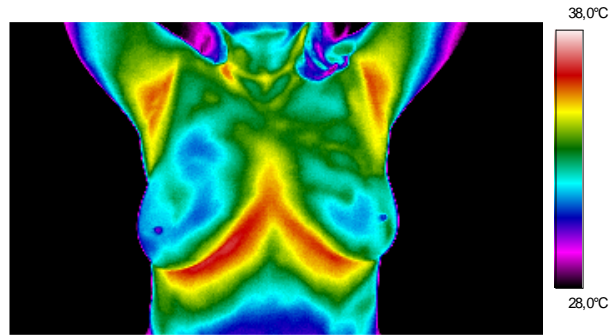
Przykładowa pacjentka numer 1 (Rysunek 13) poddana została radioterapii na okolicę klatki piersiowej po mastektomii piersi lewej, co zaznaczono białą ramką. Rysunek (13a) przedstawia termogram przed rozpoczęciem radioterapii. Można zaobserwować niewielką asymetrię termalną między stroną prawą, a lewą pacjentki. Rycina (13b) prezentuje termogram pacjentki 2 miesiące po radioterapii, na którym można wyraźnie zauważyć asymetrię termiczną występującą między piersiami, charakteryzującą się intensywnym czerwonym kolorem w porównaniu ze stroną przeciwną. Co więcej, temperatura wzrosła po upływie czasu po RT i była najwyższa 6 miesięcy po leczeniu, co można zaobserwować na termogramie (13c). Średnia wartość temperatury w wyznaczonym obszarze klatki piersiowej przed radioterapią wynosiła 34,4 °C. Dwa miesiące po zakończeniu radioterapii temperatura była wyższa o 0,8 °C. Dodatkowo, po 6 miesiącach od zakończenia leczenia, temperatura obszaru poddanego leczeniu wzrosła o 1,5 °C w porównaniu z pierwszym pomiarem. Należy zaznaczyć, że podobny efekt obserwowano u każdej z badanych pacjentek.



Rysunek 14 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki nr 2. a) przed radioterapią, b) dwa miesiące po radioterapii, c) 6 miesięcy po radioterapii.

Powyżej zaprezentowano termogram dla przykładowej pacjentki nr 2 (Rysunek 14) u której napromieniana była prawa strona klatki piersiowej po mastektomii zaznaczona białą ramką. Rycina (14a) przedstawia termogram przed rozpoczęciem radioterapii, na którym obserwujemy niewielką asymetrię termalną między prawą, a lewą stroną klatki piersiowej pacjentki. Rysunek 14(b) przedstawia obraz termiczny 2 miesiące po zakończeniu radioterapii. Widoczna jest wyraźna asymetria między stroną leczoną, a zdrową, co wynikać może z trwającego odczynu popromiennego występującego po zastosowanym leczeniu. Efekt taki może być również związany ze wzrostem procesów naprawczych w tym obszarze wynikających z odbudowy tkankowej po leczeniu radioterapią. Ostatni termogram (14c) wykonany został 6 miesięcy po zakończeniu radioterapii. Można zaobserwować największą asymetrię termalną połączoną z największą różnicą temperaturową w porównaniu z termogramami przed leczeniem i 2 miesiące po leczeniu. Jest to typowy obraz termiczny pacjentek 6 miesięcy po leczeniu radioterapią.

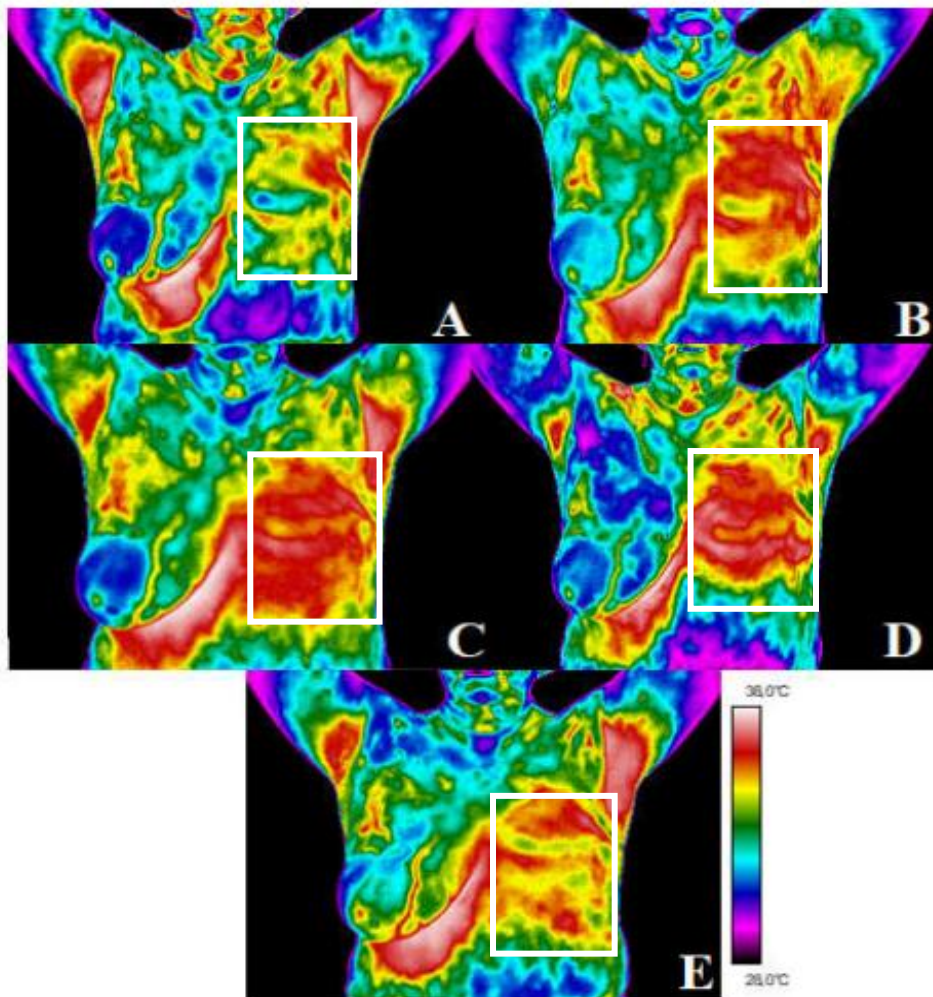
Z drugiej strony warto zauważyć, że w przypadku zdrowych kobiet średnia różnica temperatur uzyskana między piersiami wynosiła $0,2\text{ }^{\circ}\text{C}$, a reprezentatywny obraz termiczny dla zdrowych kobiet z grupy kontrolnej nie wykazywał istotnej asymetrii termalnej między piersiami (Rysunek 15).



Rysunek 15 Przykładowy termogram dla zdrowej kobiety.

8.3.2. Publikacja nr 2

W **pracy** pod tytułem *“Twelve-Month Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy”* dokonano analizy zmian w rozkładzie temperatury w obrębie piersi po dwunastu miesiącach od zakończenia radioterapii zwiększając tym samym czas obserwacji zmian temperatury u pacjentek po zakończonej radioterapii. Badania pacjentek po mastektomii polegały na wykonaniu kilku termogramów (Rysunek 16) w ustalonych odstępach czasowych: przed radioterapią (A), dwa miesiące (B), sześć miesięcy (C), dziewięć miesięcy (D) i dwanaście miesięcy (E)

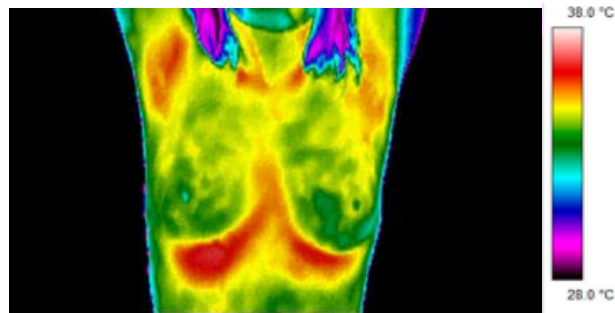


Rysunek 16 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki, A - przed radioterapią, B - dwa miesiące po RT, C - sześć miesięcy po RT, D - dziewięć miesięcy po RT, E - dwanaście miesięcy po RT.

(E) po zakończeniu radioterapii. Na termogramach białą ramką oznaczono obszar leczony, czyli na zamieszczonych rysunkach lewą stronę pacjentki.

Na rycinie (Rysunek 16) zaprezentowano termogramy dla przykładowego pacjenta. Można zauważyć, że istnieje silna asymetria termiczna między zdrową piersią, a obszarem poddanym radioterapii już po 2 miesiącach (16B) po zakończonym leczeniu, co obserwowane jest na podstawie gorących miejsc oznaczonych kolorem czerwonym. Osiągają one najwyższą wartość temperatury sześć miesięcy (16C) po zakończeniu leczenia. W tym czasie, zgodnie z literaturą [26-31] bardzo często występują okresy naprawy tkanek po zastosowanym leczeniu, bądź pojawia się późny odczyn popromienny wskutek pochłonięcia dawki promieniowania. W kolejnych miesiącach po zakończeniu leczenia asymetria termiczna była nadal widoczna, ale z każdym kolejnym badaniem różnica średniej temperatury między symetrycznymi stronami klatki piersiowej stawała się coraz mniejsza. Analizując średnie wartości temperatury odczytane z termogramów, można zauważyć, że temperatura obszaru naświetlanego bezpośrednio po radioterapii jest wyższa niż przed leczeniem. Ponadto zauważalna jest tendencja do osiągnięcia najwyższej wartości 6 miesięcy (Rysunek 16C) po zakończeniu leczenia (różnica w porównaniu z pomiarem przed leczeniem wynosi $1,6^{\circ}\text{C}$, po czym następuje spadek, co w szczególności widać na obrazie termicznym po roku od zakończenia leczenia (16E).

Na Rysunku 17 przedstawiono obraz termiczny piersi dla reprezentatywnej ochotniczki z grupy kontrolnej.

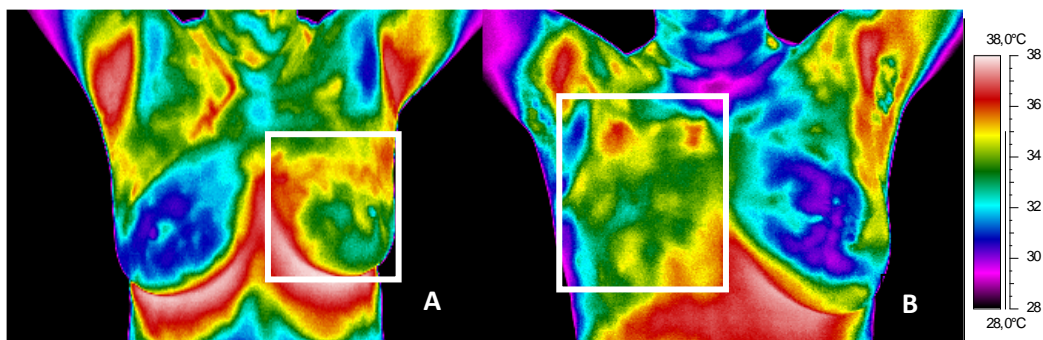


Rysunek 17 Przykładowy termogram dla zdrowej pacjentki.

Należy podkreślić, iż w przypadku zdrowych kobiet średnia temperatura piersi lewej wynosiła $32,6^{\circ}\text{C}$ i $32,6^{\circ}\text{C}$ dla prawej piersi. Średnia różnica temperatur między analizowanymi obszarami wynosiła $0,2^{\circ}\text{C}$. Pomędzy wyznaczonymi obszarami zainteresowań nie występuje znamienne statystycznie asymetria termiczna.

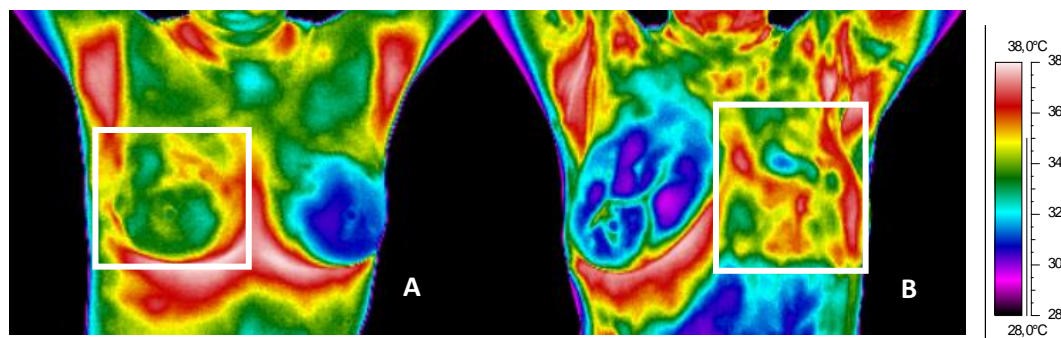
8.3.3. Publikacja nr 3

W pracy pod tytułem : „*Long term skin temperature changes after breast cancer radiotherapy*” opisano zmiany rozkładu temperatury na powierzchni klatki piersiowej od okresu bezpośrednio po leczeniu aż do kilku lat od zakończenia radioterapii. Porównano termogramy pacjentek po operacji oszczędzającej oraz mastektomii w długim okresie (ponad 5 lat) po radioterapii. Na rycinach 18-20 przedstawiono obrazy termiczne przykładowych pacjentek po operacji (A) i mastektomii (B). Białe ramki oznaczają obszar leczony.



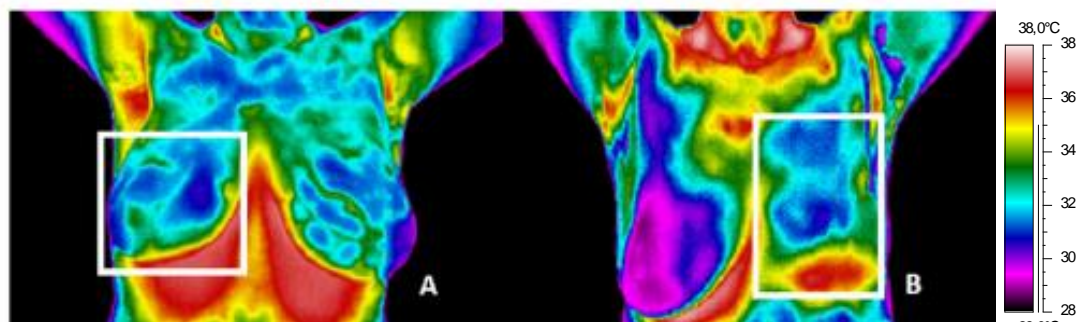
Rysunek 18 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii do 1 roku po RT.

Rysunek 18A przedstawia termogram pacjentki po operacji oszczędzającej. Widoczna jest asymetria termiczna między piersią leczoną, a zdrową. Różnica między średnimi temperaturami całego obszaru piersi wynosi aż 1,0 °C. Rycina 18B z kolei przedstawia obraz termiczny dla pacjentki po mastektomii. Różnica średnich temperatur w tym przypadku pomiędzy analizowanymi stronami klatki piersiowej wynosi 1,1 °C.



Rysunek 19 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii między 1 a 5 rokiem po RT.

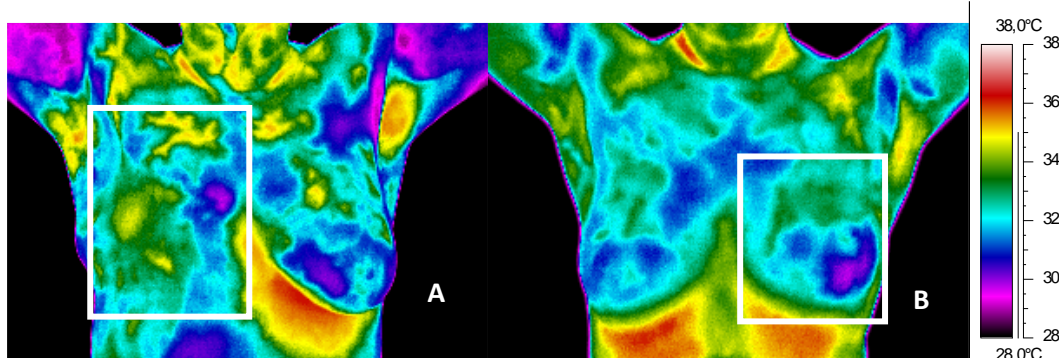
Kolejna rycina (19A i 19B) przedstawia obrazy termiczne wykonane w okresie od 1 roku do 5 lat po RT. Rysunek 19A przedstawia termogram pacjentki po operacji, u której różnica temperatury średniej między symetrycznymi obszarami klatki piersiowej wynosi $1,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, a rycina 19B przedstawia termogram pacjentki po mastektomii. Średnia różnica temperatur w odpowiadających sobie obszarach u pacjentki po mastektomii jest wyższa niż u pacjentki po terapii oszczędzającej i wynosi $1,7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Asymetria termiczna między piersiami w omawianym okresie po leczeniu radioterapią jest wyraźnie widoczna, a różnice temperaturowe są najwyższe. Wydaje się, iż ten efekt może to być związany z intensywnym metabolizmem komórkowym sugerującym intensywną naprawę komórkową po zastosowanym leczeniu.



Rysunek 20 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii ponad 5 lat po RT.

Powyższe prezentowane ryciny (20A i 20B) zawierają obrazy termiczne pacjentów, u których obrazowanie termiczne wykonano po upływie czasu dłuższego niż 5 lat od leczenia. Na Rysunku 20A przedstawiono termogram pacjentki po operacji oszczędzającej której średnia wartość temperatury w lewej piersi wynosiła $33,3\text{ }^{\circ}\text{C}$, natomiast średnia wartość w prawej piersi poddanej zabiegowi była wyższa tylko o $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$. Z drugiej strony, na rycinie 20B przedstawiono termogram pacjentki po mastektomii piersi lewej, u której różnica temperatur między badanymi stronami klatki piersiowej wynosi $0,4\text{ }^{\circ}\text{C}$. Przedstawione termogramy nie wykazują tak wysokiej asymetrii termalnej jak u wcześniejszych badanych pacjentek, a różnice temperaturowe pomiędzy piersiami zbliżone są do różnic występujących u kobiet zdrowych. Można przypuszczać, że po takim okresie czasu jaki wystąpił od zakończenia leczenia (ponad 5 lat po radioterapii) organizm wraca do równowagi termicznej, co może sugerować zakończenie lub spowolnienie kolejnych etapów odnowy komórkowej po radioterapii.

Dla lepszego zobrazowania i porównania otrzymanych pomiarów poniżej przedstawiono termogramy (Rysunek 21) pacjentów przed rozpoczęciem radioterapii

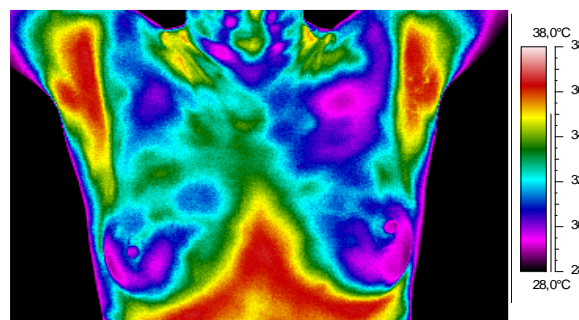


Rysunek 21 Termogramy dla przykładowej pacjentki po mastektomii (A) przed RT oraz pacjentki po BCT (B) przed RT.

po zabiegach chirurgicznych: A – pacjentka po mastektomii, B – pacjentka po operacji oszczędzającej.

Powyższy Rysunek 21 przedstawiono przykładowe termogramy dla pacjentki po mastektomii piersi prawej (A) i dla pacjentki po operacji zachowawczej piersi lewej (B) przed radioterapią. Na prezentowanych obrazach termicznych nie obserwuje się widocznej asymetrii termalnej między stroną prawą, a lewą kobiety. Pacjentki przeszły operacje chirurgiczne, podczas których usunięty został guz nowotworowy z odpowiednim marginesem tkankowym. W związku z tym, podwyższenie temperatury związane ze zwiększonym metabolizmem zmiany nowotworowej w tym przypadku nie osiąga znaczących wartości. Badano pacjentki przed rozpoczęciem radioterapii, więc do tkanek nie została dostarczona dawka promieniowania jonizującego, wpływająca znacząco na mapy temperaturowe powierzchni skóry.

Poniżej przedstawiono ostatni termogram dla zdrowej pacjentki (Rysunek 22).



Rysunek 22 Przykładowy termogram dla zdrowej pacjentki.

Powyższy obraz termiczny (Rysunek 22) przedstawiony został dla kontrolnej grupy kobiet. Termogram nie wykazuje dysproporcji w rozkładzie temperatury.

8.4. ANALIZA WYNIKÓW

8.4.1. Publikacja nr 1

W Tabeli 4 zebrano wartości średnich temperatur dla sześciu pacjentek po mastektomii, u których wykonano pomiary kamerą termowizyjną przed radioterapią oraz 2 i 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Dodatkowo zamieszczono wyniki dla sześciu zdrowych kobiet. Można zauważyć, że największy wzrost temperatury występuje 6 miesięcy po zakończeniu RT.

Tabela 4 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów przed RT, 2 miesiące po RT, 6 miesięcy po RT oraz dla zdrowych kobiet.

Pacjent	Przed RT (°C)	2 miesiące po RT (°C)	6 miesięcy po RT (°C)	Zdrowe Kobiety (°C)
1	34,0	34,5	36,3	32,5
2	34,4	35,1	35,5	33,2
3	34,1	34,7	35,0	33,7
4	35,0	36,0	36,5	32,6
5	34,4	35,9	36,1	33,3
6	34,3	35,0	35,6	33,1

Tabela 5 prezentuje różnice pomiędzy wartością temperatury przed radioterapią i 2 miesiące po RT oraz różnicę temperatur przed radioterapią i 6 miesięcy po RT dla wszystkich pacjentek.

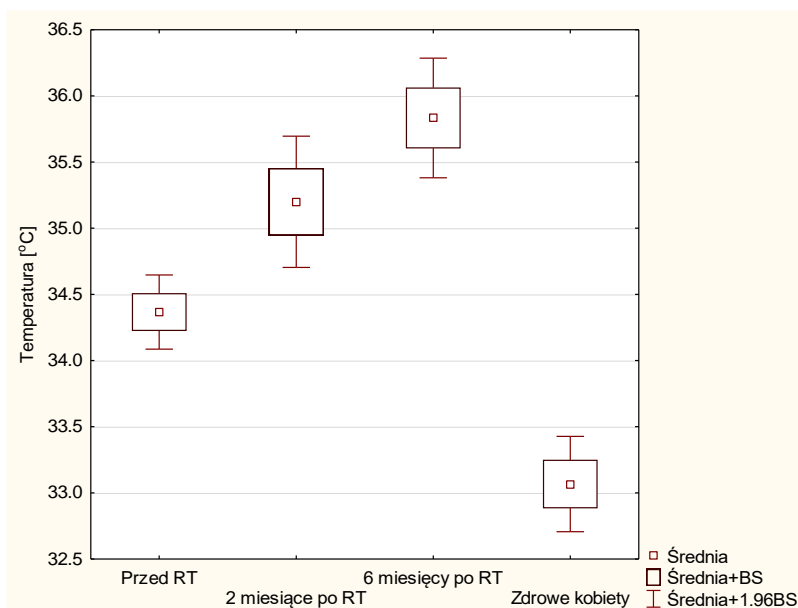
Tabela 5 Średnie różnice temperatur przed RT i odpowiednio 2 i 6 miesięcy po RT dla wszystkich pacjentów.

Przed RT i 2 miesiące po RT (°C)	Przed RT i 6 miesięcy po RT (°C)
0,8	1,5

Dla lepszego zrozumienia otrzymanych wyników przeprowadzono analizę statystyczną. Różnice temperatur dla obszaru piersi przed radioterapią oraz 2 i 6 miesięcy po leczeniu były istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$, co przedstawiono szczegółowo w tabeli 6 oraz na wykresie ramka wąsy (Rysunek 23). Kolejną analizą przeprowadzoną w tym badaniu było porównanie temperatury skóry piersi pacjentek przed radioterapią i sześć miesięcy po leczeniu z grupą kontrolną zdrowych kobiet. W tym przypadku także potwierdzono istotność statystyczną ($p < 0,05$) przedstawioną na Rysunku 23.

Tabela 6 Istotność statystyczna pomiędzy poszczególnymi grupami w publikacji nr 1.

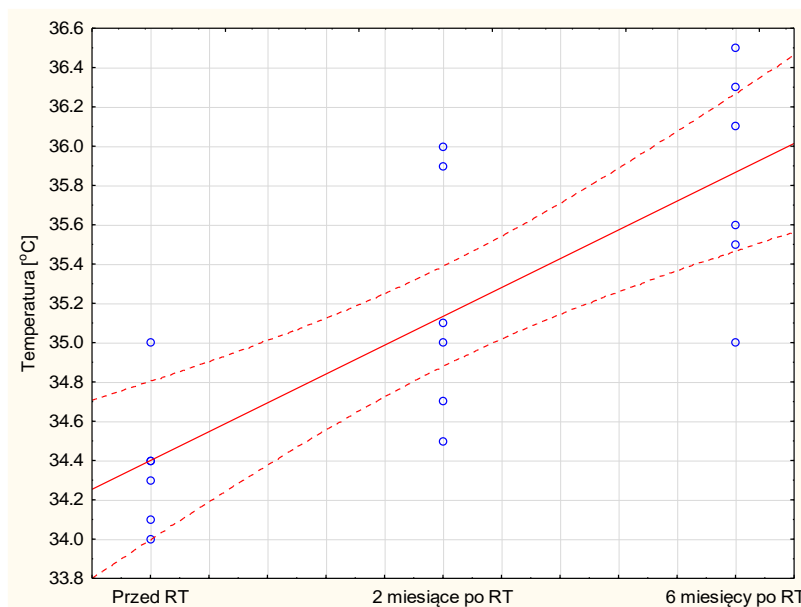
	Przed RT	2 miesiące po RT	6 miesięcy po RT	Grupa zdrowa
Przed RT		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2 miesiące po RT	$p < 0,05$		$p > 0,05$	$p < 0,05$
6 miesięcy po RT	$p < 0,05$	$p > 0,05$		$p < 0,05$
Grupa zdrowa	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	



Rysunek 23 Wykres ramka wąsy przedstawiający średnie temperatury w każdej badanej grupie (przed RT, 2 miesiące, 6 miesięcy po RT oraz kobiety zdrowe).

Powyższy rysunek (Rysunek 23) przedstawia wykres ramka wąsy obrazujący wartości średniej temperatury klatki piersiowej pacjentów w poszczególnych okresach czasowych po zakończeniu radioterapii. Można zaobserwować, że temperatura wzrasta wraz z czasem po radioterapii, osiągając maksimum dla 6 miesięcy po RT. Dla porównania na wykresie przedstawiono temperaturę dla grupy kobiet zdrowych.

Dla dodatkowej analizy zmian temperatury na powierzchni ciała w czasie po RT przeprowadzono korelacje między wartościami temperatury, a czasem jaki upłynął po radioterapii (Rysunek 24).



Rysunek 24 Korelacja parametru temperatury z czasem po radioterapii dla wszystkich pacjentów.

Powyższy rysunek przedstawia korelację temperatury z czasem po radioterapii. Można zaobserwować silną, dodatnią zależność między parametrami, co świadczy o tym,

że wartości temperatury wzrastały wraz z czasem po radioterapii aż do 6-go miesiąca po leczeniu. Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,77, a ponadto zależności e były istotne statystycznie przy $p < 0,05$.

8.4.2. Publikacja nr 2

Otrzymane wyniki badań dla wszystkich pacjentów przedstawiono w poniższej Tabeli 7.

Tabela 7 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów przed RT, 2 miesiące, 6 miesięcy, 9 miesięcy i 12 miesięcy po RT.

Pacjent	Przed RT [°C]	2 Miesiące po RT [°C]	6 Miesiący po RT [°C]	9 Miesiący po RT [°C]	12 Miesiący po RT [°C]
1	34,0	34,5	36,3	34,7	34,5
2	34,4	35,1	35,5	34,8	34,3
3	34,1	34,7	35,0	34,6	34,2
4	35,0	36,0	36,5	36,0	35,7
5	34,4	35,9	36,1	35,7	35,4
6	34,3	35,0	35,6	35,3	35,3
7	33,5	34,4	35,0	34,9	34,7
8	33,0	34,5	35,1	34,7	34,5
9	33,5	34,3	34,9	34,7	34,4
10	33,7	34,4	35,2	35,0	34,9
11	33,6	34,5	35,1	34,8	34,5
12	33,2	34,0	35,1	34,9	34,7

Dodatkowo w Tabeli 8 zestawiono różnice temperatur dla: przed RT i 2 miesiące po RT, przed RT a 6 miesięcy po RT, przed RT a 9 miesięcy po RT oraz przed RT, a 12 miesięcy po RT. Najwyższa wartość została zarejestrowana 6 miesięcy po RT, natomiast z każdym kolejnym miesiącem po zakończeniu leczenia temperatura klatki piersiowej spadała.

Tabela 8 Różnice temperatur przed RT z odpowiednio 2 miesiące, 6 miesięcy, 9 miesięcy i 12 miesięcy po RT dla wszystkich pacjentów.

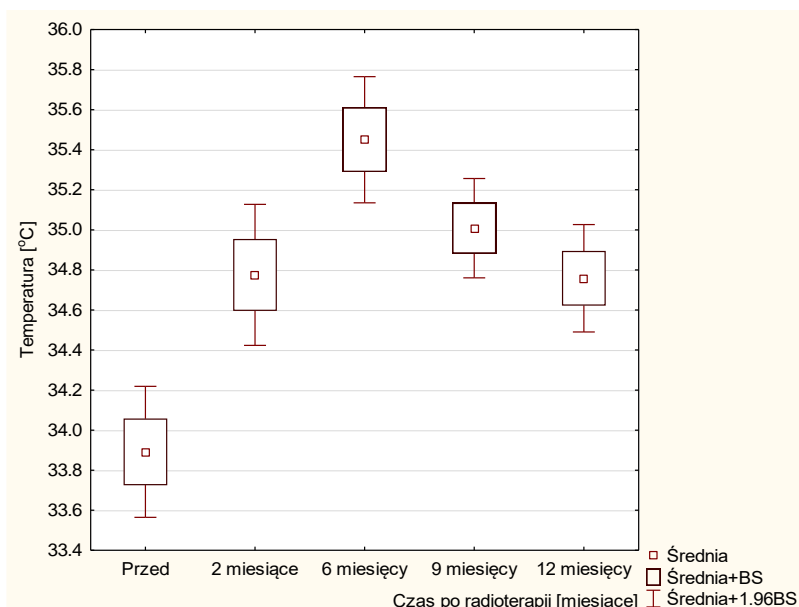
2 miesiące po RT	6 miesięcy po RT	9 miesięcy po RT	12 miesięcy po RT
0,9	1,6	1,1	0,9

W celu interpretacji otrzymanych wyników wykonano analizę statystyczną, której wyniki przedstawione zostały w Tabeli 9 oraz na Rysunkach 23 i 24. Uzyskane wyniki były istotne statystycznie ($p < 0,05$), co przedstawiono poniżej.

Tabela 9 Istotność statystyczna dla poszczególnych grup w publikacji nr 2.

	Przed RT	2 miesiące po RT	6 miesięcy po RT	9 miesięcy po RT	12 miesięcy po RT	Grupa zdrowa
Przed RT		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
2 miesiące po RT	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
6 miesięcy po RT	$p < 0,05$	$p < 0,05$		$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
9 miesięcy po RT	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$		$p > 0,05$	$p < 0,05$
12 miesięcy po RT	$p < 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$		$p < 0,05$
Grupa zdrowa	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	

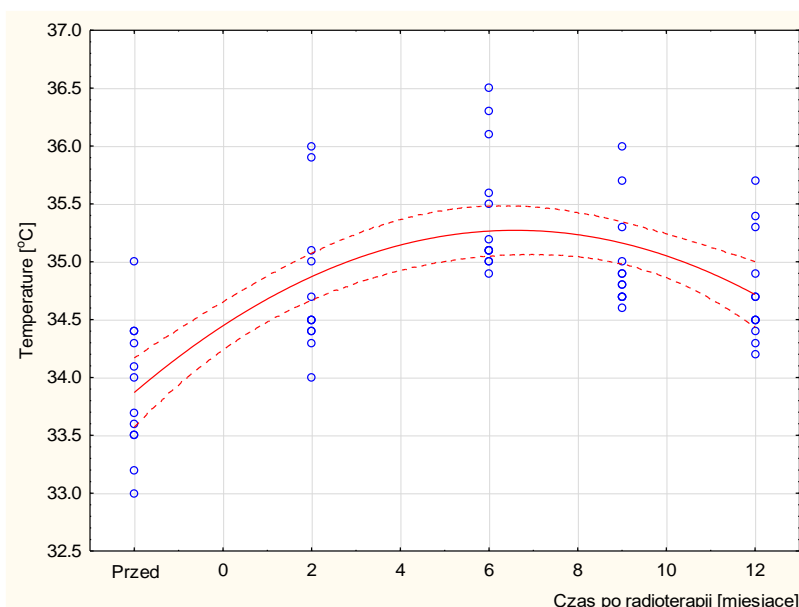
Poniżej zaprezentowano wykres ramka wąsy (Rysunek 25) przedstawiający średnie wartości temperatury dla wszystkich pacjentów w danym okresie czasu po radioterapii.



Rysunek 25 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów we wszystkich okresach czasu po radioterapii.

Rysunek 25 przedstawia wykres ramka wąsy obrazujący wartości temperatury w poszczególnych przedziałach czasowych. Można zaobserwować, że do 6 miesiąca po RT temperatura istotnie wzrasta, osiągając maksimum, natomiast po tym czasie widoczny jest spadek średniej temperatury leczonego obszaru.

Dla lepszego zobrazowania zależności temperatury klatki piersiowej od czasu po radioterapii wykonano korelację parametrów (Rysunek 27).



Rysunek 26 Korelacja parametru temperatury od czasu po radioterapii dla wszystkich pacjentów.

Rysunek 26 przedstawia zależność zmian średniej temperatury okolic gruczołu piersiowego po napromienianiu i czasu jaki upłynął od radioterapii. Badanie wykazało zależność nieliniową wskazując na wzrost temperatury średniej badanego obszaru

do szóstego miesiąca po RT i obniżenie wartości od 6 miesiąca po RT. Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,43, a ponadto zależności te były istotne statystycznie przy $p < 0,05$. Analiza statystyczna wykazała, że wzrost średniej temperatury do szóstego miesiąca jest istotny na każdym etapie badań, a uzyskane wartości maksymalnego wzrostu zaobserwowano dla 6 miesiąca i wyniosły średnio $1,6^{\circ}\text{C}$

8.4.3. Publikacja nr 3

W niniejszej pracy grupę badawczą podzielono na trzy podgrupy, w zależności od czasu jaki upłynął od zakończenia radioterapii. W pracy również starano się porównać różnice w średnich temperaturach klatki piersiowej pacjentów po BCT i pacjentów po mastektomii. W poniższej tabeli (Tabela 10) przedstawiono różnice temperatur między obszarem napromienianym, a zdrową piersią. Dodatkowo, tabela zawiera różnice temperatur między piersiami kobiet zdrowych oraz kobiet po operacji oszczędzającej i po mastektomii przed rozpoczęciem radioterapii.

Tabela 10 Różnice temperatury dla wszystkich pacjentów.

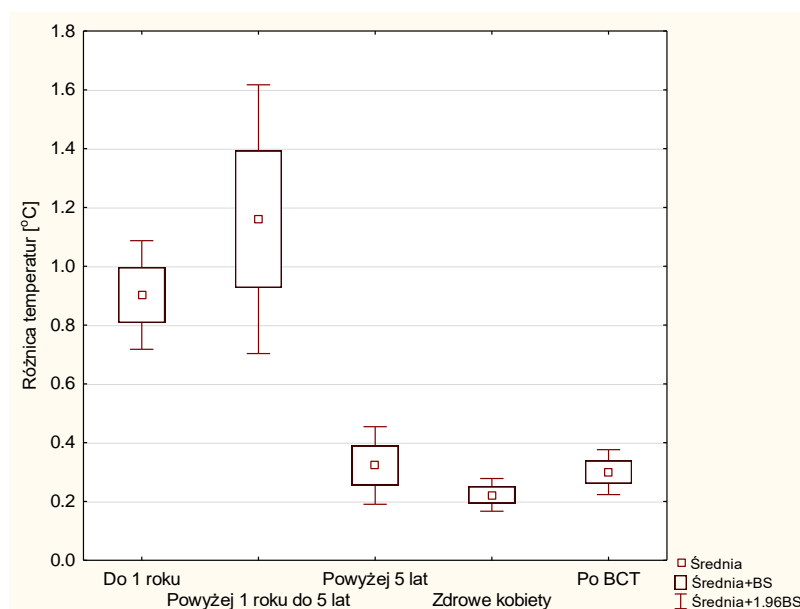
Pacjentki po operacji oszczędzającej		Pacjentki po mastektomii	
Czas po radioterapii	Różnice temperatury między piersią napromienianą a zdrową [$^{\circ}\text{C}$]	Czas po radioterapii	Różnice temperatury między piersią napromienianą a zdrową [$^{\circ}\text{C}$]
Do 1 roku po RT	$0,9 \pm 0,2$	Do 1 roku po RT	$1,0 \pm 0,1$
Między 1 a 5 rokiem po RT	$1,2 \pm 0,3$	Między 1 a 5 rokiem po RT	$1,7 \pm 0,3$
Ponad 5 lat po RT	$0,3 \pm 0,1$	Ponad 5 lat po RT	$0,4 \pm 0,1$
Różnice temperatury między piersiami dla zdrowych kobiet [$^{\circ}\text{C}$]	Różnice temperatury między piersiami dla kobiet po operacji oszczędzającej przed RT [$^{\circ}\text{C}$]	Różnice temperatury między piersiami dla kobiet po mastektomii przed RT [$^{\circ}\text{C}$]	
$0,21 \pm 0,05$	$0,30 \pm 0,09$	$0,40 \pm 0,10$	

Otrzymane wyniki poddane zostały analizie statystycznej, co prezentują Rysunki 27 i 28. Różnice temperatury między grupami do 1 roku po radioterapii i powyżej 1 roku do 5 lat po radioterapii nie są istotne statystycznie, natomiast w porównaniu z grupą powyżej 5 lat po radioterapii uzyskano różnice istotne statystycznie ($p < 0,05$). Inną analizą przeprowadzoną w tym badaniu było porównanie różnic temperatury skóry klatki piersiowej chorych napromienianych z grupą kontrolną kobiet zdrowych, kobiet po zabiegach oszczędzających i kobiet po mastektomii przed RT. Zaobserwowane istotne statystycznie różnice pomiędzy odpowiednimi grupami ($p < 0,05$), zaznaczono w Tabeli 11.

Tabela 11 Istotność statystyczna dla poszczególnych grup w publikacji nr 3.

	Przed RT po mastektomii lub operacji oszczędzającej	Do 1 roku po RT	Od 1 do 5 lat po RT	Ponad 5 lat po RT	Grupa zdrowa
Przed RT po mastektomii lub operacji oszczędzającej		p<0,05	p<0,05	p>0,05	p>0,05
Do 1 roku po RT	p<0,05		p>0,05	p<0,05	p<0,05
Od 1 do 5 lat po RT	p<0,05	p>0,05		p<0,05	p<0,05
Ponad 5 lat po RT	p>0,05	p<0,05	p<0,05		p>0,05
Grupa zdrowa	p>0,05	p<0,05	p<0,05	p>0,05	

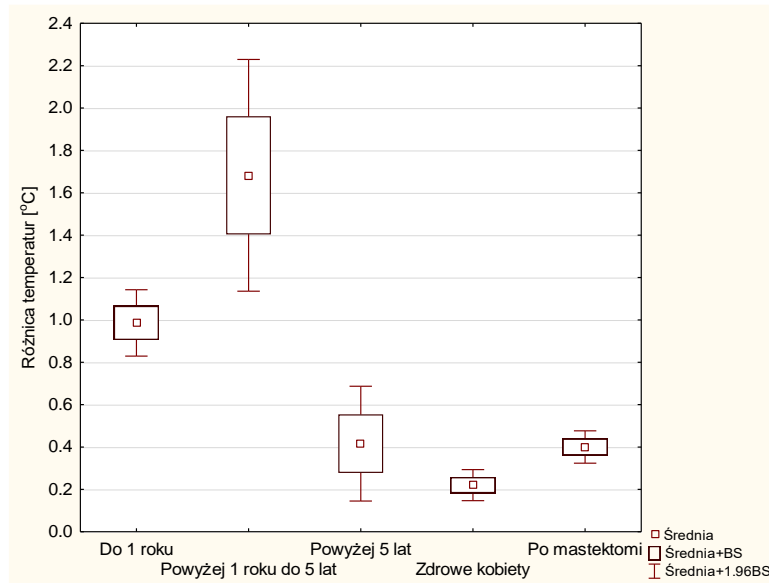
Poniżej przedstawiono wykres ramka wąsy dla pacjentek po operacji oszczędzającej (Rysunek 27).



Rysunek 27 Różnice temperatury dla wszystkich okresów czasowych po radioterapii dla pacjentek po BCT.

Rysunek 27 przedstawia wykres ramka wąsy dla pacjentów po operacji oszczędzającej w poszczególnych przedziałach czasowych od zakończenia radioterapii. Można zaobserwować, że najwyższa wartość została zanotowana dla pacjentów w okresie od ponad 1go roku do 5 lat po radioterapii, natomiast po tym okresie czasu średnia temperatura okolicy gruczołu piersiowego ulega obniżeniu a mierzone wartości są zbliżone do tych otrzymanych dla grupy kontrolnej. Dla porównania przedstawiono również wyniki dla pacjentek po operacji oszczędzającej przed rozpoczęciem radioterapii. Wartości są porównywalne z grupą kontrolną. Warto zwrócić uwagę, że różnice temperatury między badaną okolicą gruczołu piersiowego dla pacjentek w okresie dłuższym niż 5 lat po RT są porównywalne z grupą kontrolną kobiet zdrowych. Świadczyć to może o powrocie organizmu do stanu równowagi temperaturowej po takim okresie czasu od zakończenia radioterapii wynikającym prawdopodobnie z zakończeniem procesów naprawczych tkanek poddanych radioterapii.

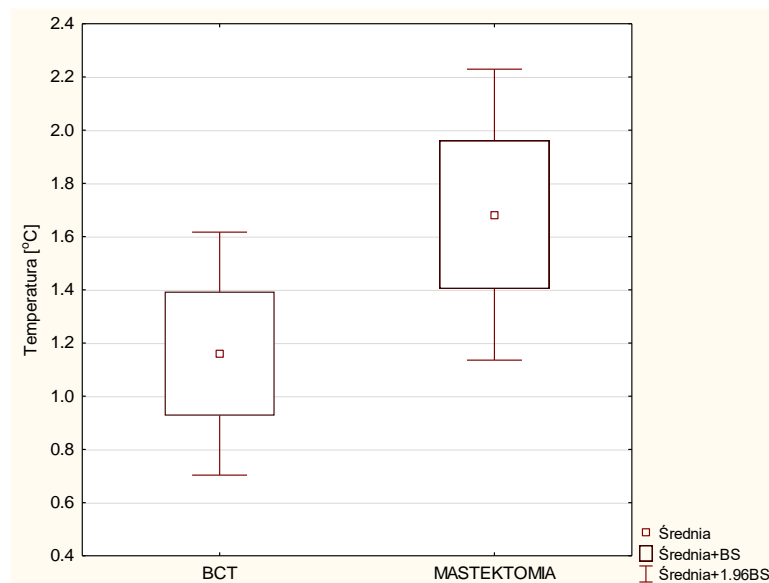
Poniżej zamieszczono wykres (Rysunek 28) różnic temperaturowych dla pacjentów po mastektomii w wybranych przedziałach czasowych od zakończenia radioterapii.



Rysunek 28 Różnice temperatury dla wszystkich okresów czasowych po radioterapii dla pacjentek po mastektomii.

Rysunek 28 prezentuje wykres ramka wąsy, pokazujący różnice temperatury między stroną napromienianą a symetryczną dla pacjentów po mastektomii dla 3 przedziałów czasowych. Można zaobserwować, że najwyższą wartość różnic temperaturowych zanotowano dla grupy pacjentów którzy ukończyli radioterapię w okresie od 1 do 5 lat temu. Dla porównania na rycinie przedstawiono dodatkowo wyniki dla grupy kobiet zdrowych i grupy pacjentek przed radioterapią po mastektomii. Tak jak w przypadku badanych po operacji oszczędzającej obserwuje się, że wartości różnic temperaturowych w okresie obejmującym więcej niż 5 lat po radioterapii są bardzo zbliżone do grupy kontrolnej i grupy pacjentek przed radioterapią.

W celu porównania grup pacjentów po mastektomii i po operacji oszczędzającej zestawiono ze sobą wartości otrzymanych różnic temperaturowych, co przedstawione jest na Rysunku 29.



Rysunek 29 Porównanie różnic temperaturowych dla pacjentów po BCT i po mastektomii dla grupy pacjentów ponad rok do 5 lat po radioterapii.

Powyżej zaprezentowano wykres ramka wąsy (Rysunek 29) dla grupy pacjentów po BCT i dla pacjentów po mastektomii w przedziale czasowym od ponad roku do 5 lat po zakończeniu radioterapii. Można zaobserwować, że średnie różnice temperatur między piersiami w grupie chorych napromienianych w okresie od ponad 1-go roku do 5 lat po leczeniu wynosiły około 1,2 °C dla chorych po operacji oszczędzającej i 1,7 °C dla chorych po mastektomii. Z drugiej strony, różnice te znacząco się zmniejszyły między badanymi grupami pacjentek w okresie uwzględniającym więcej niż 5 lat po RT odpowiednio do 0,3 °C i 0,4 °C. W grupie zdrowych pacjentek nie stwierdzono znamienych różnic między średnimi temperaturami piersi – różnica temperatur wynosiła 0,2 °C. Z kolei dla pacjentek po operacji oszczędzającej przed RT wynosiła 0,3 °C, natomiast wartość różnicy temperaturowej dla pacjentek po mastektomii przed RT to 0,4 °C. Temperatury w każdym przedziale czasowym po radioterapii są nieznacznie wyższe u pacjentek po mastektomii, ale wartości te nie są istotne statystycznie. Zwiększone wartości temperatury klatki piersiowej w przypadku kobiet po przebytej mastektomii mogą wynikać z zastosowania podczas radioterapii materiału tkankopodobnego jakim jest bolus, służący do wyrównania dawki na powierzchni skóry. W przypadku pacjentek po operacji oszczędzającej podczas radioterapii nie stosuje się bolusa. Wpływ na otrzymany wynik może mieć także mniejsza warstwa tkanek miękkich występująca w badanym obszarze u pacjentek po mastektomii w porównaniu dla tych po terapii oszczędzającej.

DYSKUSJA

Temperatura powierzchni ciała jest wynikiem wzajemnego oddziaływania na siebie środowiska zewnętrznego – warunków klimatycznych oraz wewnętrznej aktywności metabolicznej tkanek podskórnych. Można wnioskować zatem, że mapa temperaturowa skóry jest wypadkową różnych czynników. W związku z powyższym podczas przeprowadzania pomiarów termowizyjnych dąży się do zminimalizowania wpływu warunków zewnętrznych, poprzez zapewnienie odpowiednich standardów obrazowania. Polegają one na wyborze odpowiedniej wielkości pomieszczenia pomiarowego w którym utrzymywana będzie stała temperatura w granicach 18,0-25,0 °C, zapewniona zostanie wilgotność na poziomie 40-45% oraz wyeliminowane zostaną inne czynniki zewnętrzne mogące zakłócać badanie. Dzięki temu, podczas przeprowadzania badań za pomocą termografii w podczerwieni można przyjąć, że zasadniczy wpływ na obserwowane zmiany temperatury powierzchni ciała mają procesy metaboliczne zachodzące w tkankach, czyli produkcja energii wskutek np. podziałów komórkowych, wzmożony lub ograniczony przepływ naczyniowy, stany zapalne oraz degeneracyjne. Oczywiście jest, że im dany proces będzie zachodził głębiej w tkankach, tym opór termalny będzie ograniczał jego wpływ na temperaturę powierzchni ciała. Jednakże mimo tych ograniczeń rozkład temperatury skóry ludzkiej niesie istotne informacje o aktywności organizmu i jego stanie zdrowia, dlatego też wykorzystywany jest do diagnostyki, monitorowania skuteczności leczenia oraz do badania różnych funkcji fizjologicznych [65-72].

W niniejszych badaniach skupiono się na pomiarach temperatury powierzchni klatki piersiowej, przy czym starano się ocenić wpływ radioterapii na efekty temperaturowe powierzchni ciała w różnych okresach czasu po leczeniu. Ponadto, postawiono cel, aby porównać różnice między odpowiedzią termiczną napromienianych tkanek dla leczenia oszczędzającego oraz mastektomii. Zdając sobie sprawę z trudności we wnioskowaniu na temat oceny efektów leczenia radioterapią wykorzystując zmiany temperatury skóry, w pracy starano się zwrócić uwagę na przydatność i możliwości wykorzystania termografii w podczerwieni, jako obiektywnej metody analizującej zmiany zarówno mapy temperaturowej (oceny jakościowej), jak i parametrów ilościowych odczytywanych z obrazów termicznych w przypadku pacjentek u których stwierdzono raka piersi, leczonych radioterapią. Wnioski, jakie można wyciągnąć, dotyczą głównie oceny pośredniej polegającej na tym, że na podstawie wzrostu czy spadku temperatury danego obszaru można stwierdzić, że uruchomiane zostają procesy regeneracyjne, podziały komórkowe czy też odbudowa mikrokrążenia – odbudowa macierzy pozakomórkowej. Procesy te mogą skutkować zmianą metabolizmu, a zatem zmianą temperatury tkanki. Przyjęcie takiego sposobu interpretacji otrzymanych termogramów dało pewne możliwości wytłumaczenia uzyskanych danych temperaturowych.

Wszechstronne zastosowanie termowizji w medycynie oraz nieinwazyjność tej techniki przyczyniło się do zaplanowania badań i przygotowania niniejszej pracy [65-72]. Dostępna literatura przedstawia wykorzystanie obrazowania termicznego, jako uzupełnienie diagnostyki w przypadku pacjentów z nowotworem piersi [73-84], jednakże nie obrazuje zmian w rozkładzie temperatury po leczeniu radioterapią.

Nowotwór piersi jest najczęściej występującym nowotworem wśród kobiet. Zgodnie ze statystykami, z roku na rok atakuje kobiety coraz młodsze, a tym samym aktywne zawodowo. Sprawia to, że skutki zastosowanego leczenia dającego szansę na całkowite wyleczenie będą towarzyszyć pacjentkom przez długie lata. Zastosowanie termowizji w diagnostyce raka piersi dało pomysł na wykorzystanie tej metody do kontroli i monitorowania efektów leczenia radioterapeutycznego i oceny powrotu organizmu do stanu równowagi termicznej – pewnej symetrii termalnej, którą zdrowy człowiek się charakteryzuje.

Przegląd dostępnego piśmiennictwa [23,26,33,85-86] dotyczącego wpływu promieniowania jonizującego na skórę oraz skutki, jakie za sobą pociąga spowodował, że w pracy nr 1 skupiono się na ocenie rozkładu temperatury na klatce piersiowej w następujących odstępach czasu: 2 miesiące po radioterapii oraz 6 miesięcy po radioterapii. Do projektu zakwalifikowano 6 pacjentek po mastektomii, leczone radioterapią, a grupę kontrolną stanowiły kobiety zdrowe. Celem badań była obserwacja zmian, jakie zachodzą na mapach temperaturowych piersi badanych pacjentek po pochłonięciu dawki promieniowania oraz jaki obszar obejmują. Na każdym termogramie wykreślono obszar zainteresowania (ROI), który następnie poddawany był analizie. Pomiary wykazały, że różnica między badaniami przed radioterapią, a 2 miesiące po leczeniu wynosi 0,8 °C, natomiast różnica po 6 miesiącach wynosi 1,5 °C. Na otrzymanych termogramach można było zauważyć znaczącą asymetrię termalną między obszarem leczonym, a zdrową piersią. W przypadku grupy zdrowej nie zaobserwowano asymetrii termalnej między piersiami. Temperatura skóry związana jest z ukrwieniem, intensywnością procesów naprawczych i obrzękiem. Czynniki te powodują zmiany w metabolizmie, które obserwuje się jako zmiany temperatury. Pierwszą reakcją skóry na napromieniowanie jest rumień lub oparzenie, które będzie widoczne jako wyższa temperatura ze względu na energię dostarczoną do tkanki [26-28]. Jednak, komórki skóry w obszarach poddanych napromieniowaniu będą się z czasem regenerować, więc metabolizm powinien się zmieniać, a mapy termiczne uzyskane w różnych okresach czasu będą się różnić. Przeprowadzone badania dały możliwość zaobserwowania znacznego wzrostu temperatury w obszarze poddanym leczeniu po 6 miesiącach od zabiegu, co może być związane z popromiennym zapaleniem skóry występującym w tym okresie lub intensywną regeneracją tkanek [24]. W celu dodatkowej analizy przeprowadzono korelacje między wartościami temperatury, a czasem po radioterapii. Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,77, a ponadto zależności te były istotne statystycznie przy $p < 0,05$. Na podstawie otrzymanych korelacji można było zauważyć silną, dodatnią zależność między parametrami, co świadczy o tym, że wartości temperatury wzrastały wraz z czasem po radioterapii. Badanie pilotażowe, przeprowadzone na niewielkiej grupie pacjentów, zasugerowało możliwości wykorzystania termowizji jako szybkiego i bezpiecznego narzędzia do oceny efektów temperaturowych radioterapii, gdyż przynosi cenne potwierdzenie zmian procesów metabolicznych zachodzących w napromienianej tkance i ich dynamiki.

Kolejna praca, która została opublikowana, jest rozszerzeniem projektu poprzez wydłużenie czasu obserwacji pacjentek po leczeniu oraz zwiększenie grupy badawczej. Do badań zakwalifikowano 12 pacjentek leczonych radioterapią po mastektomii oraz 12

kobiet zdrowych, bez historii chorobowych. Średnia temperatura okolicy piersi uzyskana po dwóch miesiącach od zakończenia leczenia była o prawie 0,9 °C wyższa, niż przed leczeniem. Po kolejnej kontroli, która miała miejsce po sześciu miesiącach od zakończenia leczenia, u wszystkich pacjentek stwierdzono ponowny wzrost średniej temperatury o wartość 1,6 °C wyższej niż przed radioterapią, co może być wynikiem utrzymującego się miejscowego stanu zapalnego w przebiegu odczynu popromiennego lub skutkiem intensywnych procesów odbudowy komórkowej [24-28]. Po tym czasie w kolejnych badaniach temperatura spadła, ale nawet po roku nie osiągnęła takiej samej wartości jak przed leczeniem. Dla badanych grup określono korelacje między wartościami temperatury, a czasem od zakończenia radioterapii. Zależność między tymi parametrami wykazała, że wartości temperatury wzrastały wraz z upływem czasu od zakończenia radioterapii. Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,43, ponadto zależności te były istotne statystycznie, przy $p < 0,05$. Stwierdzono tendencję do obniżania się temperatury po 6 miesiącu po RT, co może być związane z procesem gojenia. Ogólna odbudowa napromieniowanej tkanki prawdopodobnie doprowadzi do wyrównania temperatury w okresie długoterminowej obserwacji [45]. Jednak, późne efekty napromieniania mogą zmieniać lokalne środowisko i metabolizm tkanek z powodu utrzymujących się subtelnych różnic temperatury. Dzięki zastosowanej metodologii, możliwe jest monitorowanie występowania miejscowego stanu zapalnego. Ma to znaczenie, ponieważ przewlekły stan zapalny w tkankach miękkich, na przykład w tkance tłuszczowej, może mieć niekorzystne skutki, takie jak onkogeneza [35]. Badania potwierdziły, że procesy regeneracji tkanek po radioterapii są długotrwałe i zmieniają się w czasie.

Ostatnia praca jest podsumowaniem prowadzonych badań. W projekcie wzięło udział 144 pacjentów, których podzielono na 3 grupy. Pierwszą z nich stanowiły pacjentki po przebytej radioterapii (48 pacjentek), drugą pacjentki przed rozpoczęciem radioterapii (48 pacjentek) oraz trzecią grupę kobiety zdrowe (48 kobiet). Badane pacjentki zostały podzielone dodatkowo ze względu na rodzaj zabiegu chirurgicznego na pacjentki po mastektomii i BCT. Aby móc lepiej zobrazować zmiany rozkładu temperatury klatki piersiowej w czasie, w artykule podzielono kobiety na te, które przeszły radioterapię do roku, ponad rok do pięciu lat oraz ponad pięć lat temu. Taki podział wynikał z analizy danych ilościowych otrzymanych z termogramów. Późne zmiany skórne pojawiają się w ciągu kilku miesięcy, a nawet lat po zakończeniu leczenia promieniowaniem jonizującym. Przybierają one zwykle postać: hipo- lub hiperpigmentacji skóry, hiperkeratozy, suchości, teleangiektazji, zaniku i przerwania ciągłości skóry [32-38]. Zmiany skórne po radioterapii o różnym stopniu nasilenia dotyczą praktycznie 90% kobiet leczonych radioterapią z powodu raka piersi. Nie są one poważnym powikłaniem, ale czasami ich gojenie trwa długo i jest uciążliwe dla pacjentki. Główną zasadą w leczeniu powikłań skórnych jest odpowiednia higiena i pielęgnacja napromienianej okolicy oraz regularne kontrole.

Nasilenie ostrych i późnych skórnych działań niepożądanych po napromienianiu raka piersi zależy od wielu czynników fizycznych i klinicznych, zwłaszcza od całkowitej dawki promieniowania, frakcjonowania, objętości napromienianej, wieku chorej, chorób współistniejących i predyspozycji genetycznych. W trakcie radioterapii toksyczność

skórna pozostaje ważnym problemem klinicznym dla wielu pacjentów [27-29]. Trudno jest jednak oszacować częstość występowania i nasilenie tych działań niepożądanych.

Dostępne są różne systemy klasyfikacyjne. Do najczęściej stosowanych należą: skala RTOG/EORTC, skala LENT SOMA, skala Common Toxicity Criteria, skala Dische, skala Franco-Italian Glossary, system NCI [37]. Uszkodzenie tkanek wywołane promieniowaniem występuje na poziomie funkcjonalnym, komórkowym i ogólnym. Promieniowanie wywołuje powstawanie krótkożyciowych wolnych rodników, nieodwracalne pęknięcia w komórkowym DNA oraz odpowiedź zapalną spowodowaną kaskadą cytokin prozapalnych (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, TNF- α), chemokin (IL-8, eotaksyna, receptor CCR), kinaz tyrozynowych receptorów oraz cząsteczek adhezyjnych (ICAM-1, VCAM, E-selektyna). Gojenie tkanek jest zaburzone przez zniszczenie keratynocytów podstawnych, a każda kolejna ekspozycja na RT powoduje dalsze bezpośrednie uszkodzenie tkanek, stan zapalny i upośledzenie regeneracji nabłonka, prowadzące do rozwoju ostrego uszkodzenia popromiennego [26,32-37]. Takie reakcje skutkują zmianą metabolizmu w leczonej tkance, nie tylko na samej powierzchni, ale także pod skórą. Efektem tego są zmiany temperatury ciała, co obserwowano w przeprowadzonych pomiarach i co wykazano w wynikach badań, jako zmiany temperatury nawet kilka lat po radioterapii. W rzadkich przypadkach ostrego napromieniania nie udaje się wyleczyć i może dojść do powstania późnych zmian popromiennych, do których należą rany przewlekłe i martwica skóry [24,26,87]. Odmienne, przewlekłe popromienne zapalenie skóry jest reakcją późną, która rozwija się od miesięcy do lat po ekspozycji na RT. Choroba ta może rozwinąć się u pacjentów, którzy doświadczyli jedynie minimalnego ostrego popromiennego zapalenia skóry, a więc może rozwinąć się na skórze o niemal normalnym wyglądzie [88]. Przewlekłe popromienne zapalenie skóry może tłumaczyć obserwowane przez nas różnice w temperaturze skóry u pacjentek od roku do 5 lat od radioterapii piersi. Trudno jest jednak zdefiniować patogenezę wzrostu temperatury. Rozwój przewlekłego popromiennego zapalenia skóry związany jest z cytokiną TGF- β , która jest białkiem regulatorowym kontrolującym proliferację i różnicowanie wielu typów komórek, gojenie się ran oraz syntezę białek macierzy zewnątrzkomórkowej w prawidłowej odpowiedzi zapalnej tkanek i rozwoju późnych popromiennych zmian włóknistych [89]. Uważa się, że patogenezą rozwoju teleangiektazji jest częściowo spowodowana ostrym uszkodzeniem mikrokrążenia oraz produkcją płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF) i czynnika wzrostu fibroblastów przez uszkodzone komórki [26,88]. Rozwój fibrosis indukowanej promieniowaniem jest wywołany przez stan zapalny po RT i trwa od miesięcy do lat [88]. TNF- α , IL-6 i IL-1 są związane z odpowiedzią zapalną, a TGF- β i PDGF stymulują aktywność fibroblastów i zwiększają produkcję białek macierzy pozakomórkowej [30,87]. Wywołane promieniowaniem zmiany w mikrokrążeniu w znacznym stopniu przyczyniają się do późnej toksyczności radioterapii [88].

Ponadto, promieniowanie wpływa na metabolizm tkanek, dlatego jego zakres i wielkość mogą być łatwo wykryte w obrazowaniu termicznym. Nie będzie to jednak specyficzne dla jednej z postaci wymienionych procesów i będzie opisywać pośrednio większość z nich. Tym sposobem termowizja może być pomocna w ocenie i określeniu zakresu występowania procesów prowadzących do zmiany temperatury.

Należy podkreślić, że uzyskane wyniki potwierdziły, że zmiany temperatury u chorych po radioterapii są zróżnicowane i zmienne w czasie. Ponadto można wnioskować, że właściwym rozwiązaniem jest podział chorych na różne grupy określone okresem czasu, jaki upłynął od ich leczenia. W badanej grupie dysproporcja między piersią zdrową, a napromienianą jest największa w czasie od 1 roku do 5 lat po zakończeniu RT. Po tym okresie różnice temperatur zmniejszają się. Warto zwrócić uwagę, że u pacjentek, które były leczone radioterapią ponad 5 lat temu, różnica między piersią leczoną, a zdrową, dla pacjentek po operacji (0,3 °C) i po mastektomii (0,4 °C) jest podobna do różnicy między zdrowymi pacjentkami (0,2 °C). Wyniki te, są zgodne z informacjami pochodzącymi z dostępnego piśmiennictwa i potwierdzają wzrost temperatury w leczonej okolicy piersi wraz z pojawieniem się późnych zmian skórnych w okresie od kilku miesięcy do kilku lat po zakończeniu leczenia [85-89]. Różnice średnich temperatur u pacjentek po mastektomii są wyższe, niż u pacjentek po operacji w każdym przedziale czasowym. Jest to prawdopodobnie związane z różnicami w objętościach docelowych u pacjentek po mastektomii, gdzie CTV obejmuje skórę. Ponadto, przyczyną może być stosowanie bolusa, tj. materiału równoważnego tkance, umieszczanego na bliźnie po mastektomii w celu zwiększenia dawki skórnej, prowadzące do zwiększenia ryzyka wystąpienia popromiennego zapalenia skóry.

Szczególna opieka nad pacjentem i jego obserwacja przy użyciu kamery termowizyjnej pozwala na precyzyjne określenie czasu trwania rekonwalescencji po przebytej radioterapii. Największą zaletą tej metody jest jej nieinwazyjność, co pozwala na wielokrotne powtarzanie badań. Obrazowanie w podczerwieni jest bezpieczne dla pacjenta, nie powoduje skutków ubocznych, a może dostarczać pewnych pośrednich informacji o stanie zdrowia pacjenta po radioterapii lub nawet istnienia zachodzących procesów naprawczych po przebytych leczeniu.

WNIOSKI

Otrzymane podczas badań wartości średniej temperatury klatki piersiowej u pacjentów poddanych radioterapii zmieniają się wraz z czasem jaki upłynął od zakończenia leczenia:

- Najwyższe wartości zostały zarejestrowane do 6 miesięcy po radioterapii, co może wiązać się z odczynem popromiennym występującym po zastosowanym leczeniu (publikacja nr 1 i 2).
- Kolejnym przedziałem czasowym w którym zanotowano najwyższe różnice między stroną napromienianą, a zdrową był okres między 1 rokiem a upływem 5 lat po radioterapii. Tutaj z kolei bardzo dużą rolę mogą odgrywać procesy naprawcze i regeneracyjne tkanek po pochłonięciu dawki promieniowania (publikacja nr 3).

Zastosowanie nieinwazyjnej metody, jaką jest obrazowanie w podczerwieni umożliwia przeprowadzenie wielokrotnych kontroli pacjentów po zakończeniu radioterapii, zyskując informacje o zmianach w rozkładzie temperatury na powierzchni klatki piersiowej oraz wielkości obszaru jaki obejmują.

Dla grupy zdrowych kobiet (grupa kontrolna) nie zaobserwowano istotnych różnic w średniej temperaturze pomiędzy piersiami.

Interesującym wnioskiem uzyskanym w pracy był fakt, że różnice temperaturowe dla pacjentów, którzy przeszli radioterapię ponad 5 lat wcześniej, są porównywalne z grupą kontrolną, co może świadczyć o powrocie organizmu do równowagi temperaturowej i pewnej fizjologicznej symetrii termalnej ciała.

W pracy porównano średnią temperaturę klatki piersiowej kobiet, które przeszły operację oszczędzającą oraz mastektomię. Wykazano, że wartości średnich temperatur są nieznacznie wyższe dla badanych pacjentek po mastektomii w każdym okresie czasu po ukończeniu radioterapii.

Zastosowanie termowizji może okazać się skutecznym narzędziem do oceny zmian map temperaturowych w funkcji czasu co potwierdziły przeprowadzone w ramach projektu badania.

LITERATURA

1. Dzikowska J., Wojciechowska U.; Breast cancer in Poland and Europe - Population and statistics. *Nowotwory Journal of Oncology*. **2013**
2. <http://onkologia.org.pl/rak-piersi-mezczyzn/>
3. Rutkowski P., Krzakowski M.; Postępowanie wielospecjalistyczne w wybranych nowotworach w świetle polskich zaleceń diagnostyczno – terapeutycznych. *Onkologia w praktyce klinicznej*. tom 11. **2015**.
4. Gamagami, P. Atlas of Mammography. *New Early Signs in Breast Cancer*; Blackwell Science: UK, Oxford **1986**
5. Śniadecki, M. Kryteria rozpoznawania i wczesne objawy chorób nowotworowych. *Via Medica. Gdańsk* **2015**.
6. Bojakowska, U.; Kalinowski, P.; Kowalska, M.E. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi = Epidemiology and prophylaxis of breast cancer. *J. Educ. Health Sport*. **2016**, 6,701-710
7. Krzakowski M., Warzocha K.; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkologia w Praktyce Medycznej*. Tom I. **2013**.
8. Ellis, L.M.; Fidler, I.J. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet* **1995**, 346, s.388. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92774-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92774-3).
9. Fox, S.B.; Generali, D.G. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res*. **2007**, 9, s.216. <https://doi.org/10.1186/bcr1796>.
10. Węgorowski P., Michalik J., Gogułka E., Rząca M., Pietraszek A.; Assessment of women's knowledge about breast cancer prevention. *Journal of Education, Health and Sport*. **2017**. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.888550>.
11. Tkaczuk -Włach J., Sobstyl M., Jakiel G.; Rak piersi- znaczenie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. *Przegląd Menopauzalny*. **2012**.vol 4. str. 343-347.
12. Kopans, D.B. "Early" breast cancer detection using techniques other than mammography. *AJR* **1984**, 143,465-468.
13. Kozierkiewicz A., Śliwczyński A., Jassem J.; Praktyka leczenia raka piersi w Polsce. *Nowotwory Journal of Oncology*. Vol.62, nr 4. **2012**.
14. Jassem J., Krzakowski M., Bobek – Billewicz B., et.all; Rak Piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. **2020**. doi : 10.5603/OCP.2020.0038.
15. Smaga A., Mikułowska M., Komorowska A., Falkiewicz B., Gryglewicz J.; Rak piersi w Polsce – leczenie to inwestycja. *Sequence*. **2014**.
16. Dzikowska J., Wojciechowska U.; Breast cancer in Poland and Europe - Population and statistics. *Nowotwory Journal of Oncology*. **2013**.
17. Berner J.; Rak piersi od starożytności do współczesności. *Nowotwory Journal of Oncology*. Vol. 62. **2012**.
18. Adamowicz K., Marczevska M., Jassem J.; Kojarzenie radioterapii i chemioterapii u chorych na raka piersi. *Onkologia w Praktyce Klinicznej*. tom 4. **2008**.
19. Niwińska, A.; Gałeczki, J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy—Repetition before the exam. *Oncol. Clin Pr*. **2016**, 12, 18–24.
20. Leppert W., Nowakowska E.; Rola radioterapii w leczeniu objawów zaawansowanej choroby nowotworowej. *Medycyna Paliatywna w Praktyce*. vol 2. **2008**. str 33-47.
21. Balagamwala E.H., Stockham A., Macklis R., Singh A.D.; Introduction to Radiotherapy and Standard Teletherapy Techniques. *Ophthalmic Radiation Therapy. Techniques and Applications*. vol. 52. **2013**
22. Lilla, C.; Ambrosone, C.B.; Kropp, S.; Helmbold, I.; Schmezer, P.; Von Fournier, D.; Haase, W.; Sautter-Bihl, M.-L.; Wenz, F.; Chang-Claude, J. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat*. **2007**, 106, 143–150. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9480-9>.
23. Censabella, S.; Claes, S.; Orlandini, M.; Braekers, R.; Thijs, H.; Bulens, P. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: Reduced incidence of moist desquamation with a hydroactive colloid gel versus dexpanthenol. *Eur. J. Oncol. Nurs*. **2014**, 18, 499–504.

24. Talapatra K., Singh P., Jaiswal I., Rais S., Pandey S. Radiation dermatitis: A narrative of the Indian perspective. *Cancer Research, Statistics and Treatment*. **2020**.
25. Trotti, A.; Bentzen, S.M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 19–22.
26. Hymes, S.R.; Strom, E.A.; Fife, C. Radiation dermatitis: Clinical presentation. pathophysiology and treatment 2006. *J. Am. Acad Dermatol.* **2006**, *54*, 28–46.
27. Rodenberg, D.A.; Chaet, M.S.; Bass, R.C. Nitric Oxide: An Overview. *Am. J. Surg.* **1995**, *170*, s.292. [https://doi.org/10.1016/s0002-9610\(05\)80017-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9610(05)80017-0).
28. Nakamura, Y.; Yasuoka, H. Nitric Oxide in Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, s.1201. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-1269>.
29. Harper, J.L.; Franklin, L.E.; Jenrette, J.M.; Agüero, E.G. Skin Toxicity During Breast Irradiation: Pathophysiology and Management. *South. Med. J.* **2004**, *97*, 989–993.
30. Maillot, O.; Leduc, N.; Atallah, V.; Escarmant, P.; Petit, A.; Belhomme, S.; Sargos, P.; Vinh-Hung, V. Evaluation of Acute Skin Toxicity of Breast Radiotherapy Using Thermography: Results of a Prospective Single-Centre Trial; Elsevier Masson SAS: Amsterdam, The Netherlands, **2017**.
31. Gonzalez F.J., Castillo – Martinez C., et. All.; Thermal signature of melanoma and non-melanoma skin cancers. *11 International Conference on Quantitative InfraRed Thermography*. **2012**. <http://dx.doi.org/10.21611/qirt.2012.276>.
32. Omidvari, S.; Saboori, H.; Mohammadianpanah, M.; Mosalaei, A.; Ahmadloo, N.; Mosleh-Shirazi, M.A.; Jowkar, F.; Namaz, S. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2007**, *73*, 213.
33. Sanchis, A.G.; González, L.B.; Carazo, J.L.S.; Partearroyo, J.C.G.; Martínez, A.E.; González, A.V.; Torrecilla, J.L.L. Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach. *Radiother. Oncol.* **2017**, *122*, 54–59.
34. Chan, R.J.; Larsen, E.; Chan, P. Re-examining the Evidence in Radiation Dermatitis Management Literature: An Overview and a Critical Appraisal of Systematic Reviews. *Int. J. Radiat. Oncol.* **2012**, *84*, e357–e362. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.05.009>.
35. Zhu, W.; Jia, L.; Chen, G.; Li, X.; Meng, X.; Xing, L.; Zhao, H. Relationships between the changes of skin temperature and radiation skin injury. *Int. J. Hyperth.* **2019**, *36*, 1159–1166. <https://doi.org/10.1080/02656736.2019.1685685>.
36. Vavassis, P.; Gelinias, M.; Chabot Tr, J.; Nguyen-Tân, P.F. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2008**, *37*, 124–129.
37. Chuang, H.-Y.; Hou, M.-F.; Luo, K.-H.; Wei, S.-Y.; Huang, M.-Y.; Su, S.-J.; Kuo, H.-Y.; Yuan, S.-S.; Chen, G.-S.; Hu, S.C.-S. RTOG, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* **2015**, *24*, 230–236. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2015.01.008>.
38. Vavassis, P.; Gelinias, M.; Chabot Tr, J.; Nguyen-Tân, P.F. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **2008**, *37*, 124–129.
39. Herman, C.; Cetingul, M.P. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J. Vis. Exp.* **2011**, *51*, 2679. <https://doi.org/10.3791/2679>.
40. Jones, C.H. Thermography of the female breast. In *Diagnosis of Breast Disease*, Parsons, C.A., Ed.; University Park Press: USA, Baltimore **1983**; pp. 214–234.
41. Podbielska, H.; Skrzek, A. *Biomedyczne Zastosowania Termowizji*; Oficyna Wydaw: Wrocław, Poland, **2014**.
42. Gonzalez – Alonso J. Human thermoregulation and the cardiovascular system. *The Physiological Society*. **2012**. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058701>
43. Charkoudian, N., Stachenfeld N.; Sex hormone effects on autonomic mechanisms of thermoregulation in humans. *Autonomic Neuroscience*. **2013**. doi:10.1016/j.autneu.2015.11.004
44. Błażejczak K.; Wymiana ciepła pomiędzy człowiekiem a otoczeniem w różnych warunkach środowiska geograficznego. *Praca Habilitacyjna, Polska Akademia Nauk, Instytut Geografii i Przestrzennego Zagospodarowania*. **2012**.
45. Pudlik W.; Wymiana i Wymienniki Ciepła. *Podręcznik dla studentów wydziałów mechanicznych, Politechnika Gdańska*. 2012.
46. Gołąb- Meyer Z., Cieślak K. et.all; O regulacji temperatury. *NEUTRINO. Uniwersytet Jagielloński*. vol 23. **2020**.
47. <https://zpe.gov.pl/a/promieniowanie-termiczne-cial-stalych/D19lxUr09>

48. Wojas J. ; Promieniowanie termiczne i jego detekcja. *WNT*. Wydanie I. Warszawa, **2019**.
49. Minkina W.; Pomiar termowizyjny - przyrządy i metody. *Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej*. Częstochowa. **2004**. str. 243
50. Ring F.J.; Progress in the Measurement of Human Body Temperature. *IEE Engineering in Medicine and Biology*. **1998**.
51. Izhar L., Petrou M.; Thermal Imaging in Medicine. *Advances in Imaging and Electron Physics*. Vol. 171. **2012**. doi: 10.1016/B978-0-12-394297-5.00002-7
52. Ring F.J. Pioneering progress in infrared imaging in medicine. *Quantitative InfraRed Thermography*. vol 11. **2014**. <http://d.doi.org/10.1080/17686733.2014.892667>
53. Minkina W., Rutkowski P., Wild A.; Metrologia -Pomiary termowizyjne. *PAK*. **2000**.
54. Pawlaczuk ;Elementy i układy optoelektroniczne. *WKŁ*, **1984**.
55. Cieślak ;Półprzewodnikowe elementy optoelektroniczne. *WMON*, **1981**.
56. Ammer, K.; Ring, E.F.J. *The Thermal Image in Medicine and Biology*; Uhlen-Verlag: Wien, Austria, **1995**.
57. Ring, E.F.J. Progress in the measurement of human body temperature. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **1998**, *17*, 19–24.
58. Ring, E.F.J.; Ammer, K. The Technique of Infrared Imaging in Medicine. *Thermol. Int.* **2000**, *10*, 7–14.
59. Ring, E.F.J.; Ammer, K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol. Meas.* **2012**, *33*, R33–R46.
60. Ammer, K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermol. International*. **2008**, *18*(4): 125-129 .
61. Ng, E.Y.K.; Sudharsan, N.M. Numerical computation as a tool to aid thermographic Interpretation. *J. Med. Eng. Technol.* **2001**, *25*, 53–60. <https://doi.org/10.1080/03091900110043621>.
62. Bauer J., Dereń E.; Standardization of infrared thermal imaging in medicine and physiotherapy. *Biomedical engineering Acta Bio-Optica et Informatica Medica*. Vol.20. nr 1. **2014**.
63. ISO-80601-2-56:2017; *Medical electrical equipment – Part 2-56 : Particular requirements for basic safety and essential performance of clinical thermometers for body temperature measurement*.2017
64. ISO EN IEC 80601-2-59:2019. *Medical electrical equipment, Part 2-59 : Particular requirements for the basic safety and essential performance of screening thermographs for human febrile temperature screening*. 2019
65. Bauer, J.; Hurnik, P.; Zdziarski, J.; Mielczarek, W.; Podbielska, H. Thermovision and its applications in medicine. *Acta Bio. Opt. Inf. Med.* **1997**, *3*, 121–31.
66. Chmielewski, L.; Kulikowski, L.J.; Nowakowski, A. Obrazowanie biomedyczne. *Akad. Oficyna Wydawnicza EXIT* **2003**.
67. Cholewka, A.; Kajewska, J.; Kawecki, M.; Sieroń-Stołtny, K.; Stanek, A. How to use thermal imaging in venous insufficiency? *J. Therm. Anal. Calorimetry* **2017**, *130*, 1317–1326. <https://doi.org/10.1007/s10973-017-6141-7>.
68. Cholewka, A.; Drzazga, Z.; Sieroń, A.; Stanek, A. Thermovision diagnostics in chosen spine diseases treated by whole body cryotherapy. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, *102*, 113–119.
69. Cholewka, A.; Stanek, A.; Kwiatek, S.; Sieroń, A.; Drzazga, Z. Does the temperature gradient correlate with the photodynamic diagnosis parameter numerical colour value (NCV)? *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2013**, *10*, 33–38.
70. Cholewka, A.; Stanek, A.; Klimas, A.; Sieroń, A.; Drzazga, Z. Thermal imaging application in chronic venous disease: Pilot study. *J. Anal. Calorim.* **2013**, *115*, 1609–1618. <https://doi.org/10.1007/s10973-013-3356-0>.
71. Kajewska, J.; Cholewka, A.; Pająk, J.; Stanek, A. The thermal imaging parameters in correlation with USG duplex parameters used in chronic venous disease of lower extremities diagnosis. In *Proceedings of the 4-8 July 2016 Quantitative InfraRed Thermography at Gdansk, Poland*.
72. Sieroń A, Cieślak G., et all ; Krioterapia – leczenie zimnem. Podstawy teoretyczne, efekty biologiczne, zastosowania kliniczne. *Pod red Alfa Medica Press. Wyd I*. **2007**
73. Head, J.F.; Lipari, C.A.; Elliot, R.L. Comparison of mammography and breast infrared imaging: Sensitivity, specificity, false negatives, false positives, positive predictive value and negative predictive value. In *Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference*. 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society, Atlanta, GA, USA, 13–16 October **1999**. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.1999.804278>.

74. Head, J.F.; Wang, F.; Elliott, R.L. Breast thermography is a noninvasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Ann. New York Acad. Sci.* **1993**, *698*, 153–158. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1993.tb17203.x>.
75. Kennedy, D.A.; Lee, T.; Seely, D. A Comparative Review of Thermography as a Breast Cancer Screening Technique. *Integr. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 9–16. <https://doi.org/10.1177/1534735408326171>.
76. Morales-Cervantes, A.; Kolosovas-Machuca, E.S.; Guevara, E.; Reducindo, M.M.; Hernández, A.B.B.; García, M.R.; González, F.J. An automated method for the evaluation of breast cancer using infrared thermography. *EXCLI J.* **2018**, *17*, 989–998.
77. Prasada, S.S.; Ramachandrar, L.; Kumar, V.; Davea, A.; Mesthac, L.K.; Venkatarmani, K. Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study. *Breast Dis.* **2016**, *36*, 143–147.
78. Karthiga R., Narasimhan K.; Medical imaging technique using curvelet transform and machine learning for the automated diagnosis of breast cancer from thermal image. *Springer Nature Pattern Analysis and Applications.* **2021**. <https://doi.org/10.1007/s10044-021-00963-3>.
79. Sánchez-Cauce R., Pérez-Martín J., Luque M.; Multi-input convolutional neural network for breast cancer detection using thermal images and clinical data. *Elsevier.* **2021**. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2021.106045> 0169-2607/
80. Kapoor P., Prasad S.; Image Processing for Early Diagnosis of Breast Cancer Using Infrared Images. *Institute of Electrical and Electronics Engineers,* **2010**;3:564-6. doi: 10.1109/ICCAE.2010.5451827
81. Arora N., M.D., Diana Martins et.al; The American Society of Breast Surgeons Effectiveness of a noninvasive digital infrared thermal imaging system in the detection of breast cancer. *The American Journal of Surgery.* **2008**, vol. 196
82. Han F., Shi G., Liang C., Wang L., Li K.; A Simple and Efficient Method for Breast Cancer Diagnosis Based on Infrared Thermal Imaging. *Cell Biochem Biophys.* **2013**. doi : 10.1007/s12013-014-0229-5
83. Singh D., Singh A., Tiwari S.; Early Thermographic Screening of Breast Abnormality in Women with Dense Breast by Thermal, Fractal and Statistical analysis. *Research Square.* **2022**. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1442497/v1>.
84. Kwok J. Krzyspiak.; Thermal Imaging and Analysis for Breast Tumor Detection BEE 453. *Computer-Aided Engineering: Applications to Biomedical Processes.* **2007**.
85. Gasińska A. Radiobiologia kliniczna – cz. II. *Nowotwory Journal of Oncology.* **2006**, *56*, 721-730
86. Suchorska W.; Radiobiologia: podstawowe modele matematyczne opisujące przeżywalność komórek. *Letters in Oncology Science.* 2018, *15*(1):59-65
87. Martin M., Lefaix J., Delanian S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: a master switch and a specific therapeutic target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **2000**;47(2):277–290. DOI:10.1016/S0360-3016(00)00435-1.
88. Fleta N.B., Brian J.S. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol Ther (Heidelb).* **2016 Jun**; *6*(2): 185–206. DOI:10.1007/s13555-016-0120-y.
89. Canney P.A., Dean S. Transforming growth factor beta: a promotor of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br J Radiol.* **1990**;63(752):620–623. DOI:10.1259/0007-1285-63-752-620.

WYKAZ RYSUNKÓW

Rysunek 1 Koncepcja leczenia chirurgicznego w nowotworach piersi [2].....	12
Rysunek 2 Nasilenie działań niepożądanych według NCI CTCAE [37].....	18
Rysunek 3 Układ termoregulacji skóry [46].	20
Rysunek 4 Schemat przedstawiający zjawisko konwekcji [schemat własny].....	21
Rysunek 5 Schemat przedstawiający zjawisko przewodzenia [schemat własny].	21
Rysunek 6 Natężenie promieniowania w funkcji długości fali [47].	22
Rysunek 7 Rozchodzenie się promieniowania termicznego opisane przez prawo Lamberta [41].	23
Rysunek 8 Zależność emisyjności dielektryków od kąta pomiaru [48].	24
Rysunek 9 Zarys działania kamery do badań termowizyjnych [schemat własny].	27
Rysunek 10 Widmowa czułość dla detektora fotonowego i termicznego [54,55].	28
Rysunek 11 Komponenty promieniowania które docierają do kamery termowizyjnej [schemat własny].	31
Rysunek 12 Schemat pomiarowy.....	35
Rysunek 13 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki nr 1. a) przed radioterapią, b) dwa miesiące po radioterapii, c) 6 miesięcy po radioterapii.....	37
Rysunek 14 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki nr 2. a) przed radioterapią, b) dwa miesiące po radioterapii, c) 6 miesięcy po radioterapii.....	39
Rysunek 15 Przykładowy termogram dla zdrowej kobiety.....	40
Rysunek 16 Termogram dla reprezentatywnej pacjentki, A - przed radioterapią, B - dwa miesiące po RT, C - sześć miesięcy po RT, D - dziewięć miesięcy po RT, E - dwanaście miesięcy po RT.	40
Rysunek 17 Przykładowy termogram dla zdrowej pacjentki.	41
Rysunek 18 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii do 1 roku po RT.	42
Rysunek 19 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii między 1 a 5 rokiem po RT.....	42
Rysunek 20 Przykładowe termogramy pacjentki po operacji oszczędzającej przed RT (A) oraz dla pacjentki po mastektomii ponad 5 lat po RT.....	43
Rysunek 21 Termogramy dla przykładowej pacjentki po mastektomii (A) przed RT oraz pacjentki po BCT (B) przed RT.	43
Rysunek 22 Przykładowy termogram dla zdrowej pacjentki.	44
Rysunek 23 Wykres ramka wąsy przedstawiający średnie temperatury w każdej badanej grupie (przed RT, 2 miesiące, 6 miesięcy po RT oraz kobiety zdrowe).	46
Rysunek 24 Korelacja parametru temperatury z czasem po radioterapii dla wszystkich pacjentów.	46
Rysunek 25 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów we wszystkich okresach czasu po radioterapii.	48
Rysunek 26 Korelacja parametru temperatury od czasu po radioterapii dla wszystkich pacjentów.	48
Rysunek 27 Różnice temperatury dla wszystkich okresów czasowych po radioterapii dla pacjentek po BCT.....	50
Rysunek 28 Różnice temperatury dla wszystkich okresów czasowych po radioterapii dla pacjentek po mastektomii.....	51
Rysunek 29 Porównanie różnic temperaturowych dla pacjentów po BCT i po mastektomii dla grupy pacjentów ponad rok do 5 lat po radioterapii.....	51

WYKAZ TABEL

Tabela 1 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 1.....	36
Tabela 2 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 2.....	36
Tabela 3 Zestawienie informacji kwalifikujących pacjentów do projektu w pracy nr 3.....	37
Tabela 4 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów przed RT, 2 miesiące po RT, 6 miesiące po RT oraz dla zdrowych kobiet.	45
Tabela 5 Średnie różnice temperatur przed RT i odpowiednio 2 i 6 miesięcy po RT dla wszystkich pacjentów.....	45
Tabela 6 Istotność statystyczna pomiędzy poszczególnymi grupami w publikacji nr 1.	45
Tabela 7 Średnie temperatury dla wszystkich pacjentów przed RT, 2 miesiące, 6 miesięcy, 9 miesiące i 12 miesięcy po RT.	47
Tabela 8 Różnice temperatur przed RT z odpowiednio 2 miesiące, 6 miesięcy, 9 miesięcy i 12 miesiące po RT dla wszystkich pacjentów.....	47
Tabela 9 Istotność statystyczna dla poszczególnych grup w publikacji nr 2.....	47
Tabela 10 Różnice temperatury dla wszystkich pacjentów.....	49
Tabela 11 Istotność statystyczna dla poszczególnych grup w publikacji nr 3.	50

OŚWIADCZENIA WSPÓLAUTORÓW

Oświadczenie o wkładzie pracy – publikacja nr 1

The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study, *Sensors* 2021, 21(21), 7068; <https://doi.org/10.3390/s21217068>

Agnieszka Baic, Dominika Plaza, Barbara Lange, Marta Reudelsdorf-Ullmann, Lukasz Michalecki, Agata Stanek, Krzysztof Ślosarek and Armand Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy w wyżej wymienioną publikację (publikacja nr 1) i wyrażenie zgody na wykorzystanie pracy w rozprawie doktorskiej mgr inż. Agnieszki Baic

Lp.	Autor	Zakres wkładu w pracę	Procentowy udział w powstaniu pracy	Podpis
1	Agnieszka Baic (doktorantka)	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, pisanie pracy, wykonanie rysunków/ tabel	35%	A. Baic
2	Dominika Plaza	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników	25%	Plaza
3	Barbara Lange	kwalfikacja pacjentów, nadzór nad projektem	5%	B. Lange
4	Marta Reudelsdorf-Ullmann	zebranie pomiarów	5%	Reudelsdorf-Ullmann
5	Lukasz Michalecki	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, redakcja	5%	
6	Agata Stanek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór nad projektem	5%	Stanek
7	Krzysztof Ślosarek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	10%	K. Ślosarek
8	Armand Cholewka	Koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, pisanie – recenzja i redakcja pracy, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	10%	A. Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy – publikacja nr 2

Twelve-Month Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 2834. <https://doi.org/10.3390/ijerph19052834>

Agnieszka Baic, Dominika Plaza, Barbara Lange, Lukasz Michalecki, Agata Stanek, Krzysztof Ślosarek, Armand Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy w wyżej wymienioną publikację (publikacja nr 2) i wyrażenie zgody na wykorzystanie pracy w rozprawie doktorskiej mgr inż. Agnieszki Baic

Lp.	Autor	Zakres wkładu w pracę	Procentowy udział w powstaniu pracy	Podpis
1	Agnieszka Baic (doktorantka)	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, wykonanie rysunków/ tabel	35%	A. Baic
2	Dominika Plaza	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników	25%	Plaza
3	Barbara Lange	kwalfikacja pacjentów, nadzór nad projektem	5%	B. Lange
4	Lukasz Michalecki	nadzór merytoryczny, recenzja pracy	5%	
5	Agata Stanek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór nad projektem	5%	Stanek
6	Krzysztof Ślosarek	koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	10%	K. Ślosarek
7	Armand Cholewka	koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, analiza wyników, nadzór merytoryczny, pisanie – recenzja i redakcja pracy, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	15%	A. Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy – publikacja nr 3

Long-Term Skin Temperature Changes after Breast Cancer Radiotherapy, *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 6891. <https://doi.org/10.3390/ijerph19116891>

Agnieszka Baic, Dominika Plaza, Barbara Lange, Lukasz Michalecki, Agata Stanek, Anna Kowalczyk, Krzysztof Ślosarek, Armand Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy w wyżej wymienioną publikację (publikacja nr 3) i wyrażenie zgody na wykorzystanie pracy w rozprawie doktorskiej mgr inż. Agnieszki Baic

Lp.	Autor	Zakres wkładu w pracę	Procentowy udział w powstaniu pracy	Podpis
1	Agnieszka Baic (doktorantka)	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, pisanie pracy, wykonanie rysunków/ tabel	35%	A. Baic
2	Dominika Plaza	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, korzystanie ze specjalnego oprogramowania, analiza wyników	25%	Plaza
3	Barbara Lange	kwalfikacja pacjentów, nadzór nad projektem	5%	B. Lange
4	Lukasz Michalecki	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, wstępna redakcja	5%	
5	Agata Stanek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór nad projektem	5%	Stanek
6	Anna Kowalczyk	zebranie pomiarów,	5%	A. Kowalczyk
7	Krzysztof Ślosarek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	10%	K. Ślosarek
8	Armand Cholewka	koncepcja pracy, nadzór merytoryczny, pisanie – recenzja i redakcja pracy, nadzór nad projektem, pozyskiwanie finansowania	10%	A. Cholewka



Communication

The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy—First Study

Agnieszka Ralc^{1,†}, Dominika Płaza¹, Barbara Lange², Maria Reudoldsdorf-Ullmann³, Łukasz Michałowski⁴, Agata Stanek^{5,6}, Krzysztof Słozarek⁷ and Anand Cholewicki¹

- Department of Medical Physics, A. Czechowski Institute of Physics, University of Silesia, 75 Polna Pharmacy 1A St., 41-800 Chorzów, Poland; anand.cholewicki@gmail.com
- Radiobiology, Paediatric Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Wybrzeże Armii Krajowej Street 19, 44-102 Gliwice, Poland; abramczyk@pau.igp.onco.pl (B.L.); krowczyk@pau.igp.onco.pl (B.L.); maria.reudoldsdorf@pau.igp.onco.pl (M.R.); lukasz.michalowski@pau.igp.onco.pl (L.M.); michalowski@pau.igp.onco.pl (A.S.); krzysztof.slozarek@pau.igp.onco.pl (K.S.)
- Department of Radiation Oncology, University Clinical Center of the Medical University of Silesia, Medyków 116, 40-072 Katowice, Poland; brachy@pau.igp.onco.pl
- Department and Clinic of Internal Medicine, Angiology and Phlebology, Faculty of Medical Sciences in Zabrze, Medical University of Silesia, Hutniczy 171b, 41-802 Zabrze, Poland; anand@pau.igp.onco.pl
- Complementary approach@pau.igp.onco.pl
- Complementary approach@pau.igp.onco.pl
- Complementary approach@pau.igp.onco.pl

Abstract: The aim of the study was to evaluate the temperature parameter of the breast area in patients undergoing radiotherapy at various intervals. The relationship between temperature changes on the patient's skin and the time after the end of radiotherapy was studied. Measurements with a thermal imaging camera were performed in a group of twelve volunteers. Six of them were healthy women who did not have thermal asymmetry between the breasts, whereas six were diagnosed with breast cancer and underwent mastectomy due to the advanced stage of the disease. The patients were qualified for radiotherapy. Thermographic examinations were performed before treatment, two months later and then six months after the end of the treatment. Temperature differences between the healthy breasts and the treated areas were assessed. Additionally, the correlation between a patient's skin temperature changes and the time after the end of radiotherapy was analyzed. The highest skin temperature increase (1.47 °C) was observed 6 months after the end of RT compared to the measurement before treatment. It seems that thermovision may bring a new tool for quantitative analysis of the temperature effects of radiotherapy.

Keywords: radiation therapy; thermography; breast cancer



Citation: Ralc, A.; Płaza, D.; Lange, B.; Reudoldsdorf-Ullmann, M.; Michałowski, Ł.; Stanek, A.; Słozarek, K.; Cholewicki, A. The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy. *Sensors* **2021**, *21*, 7068. <https://doi.org/10.3390/s21127068>

Received: 27 September 2021
Accepted: 21 October 2021
Published: 25 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Sensors **2021**, *21*, 7068; <https://doi.org/10.3390/s21127068>

<https://www.mdpi.com/journal/sensors>

1. Introduction

The leading cause of cancer death in female patients is breast cancer. The most common risk factors include: age, area of residence, reproductive factors, menopause age, family history, occurrence of benign breast changes and lifestyle. The symptoms of breast cancer depend on the stage of its development, in its early stages, it is often asymptomatic, while the advanced stage depends on the extent of the local lesions and the location of the metastatic foci. The most common treatments of breast cancer include combination therapy treatments: local methods (surgery and radiotherapy) and systemic treatments (chemotherapy, hormone therapy and biological methods). The choice of treatment method depends on many factors—prognostic and predictive ones. Radiotherapy is based on the use of high-energy ionizing radiation aimed at destroying cancer cells with as little damage to healthy cells as possible. Two main types of radiotherapy are used in the treatment of breast cancer: tele-radiotherapy (external radiation) and brachytherapy (direct radiation to cancer cells). Tele-radiotherapy is used in the form of several fractionating cycles (the irradiation time depends on the treatment plan performed) for a period of 3–5 weeks.

2. Materials and Methods

The preliminary research included 6 patients after mastectomies treated with radiotherapy from 2 to 6 months after treatment and 6 healthy women. Patients participating in the study were in groups I and II of the NCI CTCAE scale aimed at assessing the severity of changes in the skin.

The thermal imaging was carried out in a specially prepared room in which the temperature was kept at 22 ± 1 °C, while the humidity was between 40% and 45%. The study used a specialized FLIR Systems (Teledyne FLIR LLC, Wilsonville, OR, USA) E60 thermal imaging camera with a detector resolution of 320×240 pixels, the thermal sensitivity of which was 0.05 K. The thermographic camera used in the work was calibrated and validated on the basis of the international ISO norms and standards, which are related to the technical aspects of thermography, such as the specification of used measuring devices and systems, calibration of thermal imaging equipment and the minimum requirements for measuring devices [48–50].

Before the study, the patients received a qualifying questionnaire for the study and appropriate consents and were informed about the methods of the experiment. An interview was conducted with the patients to assess the influence of additional factors, such as age, genetic predisposition, previous procedures and pregnancy. During the preparation for the study, the patients were left naked from the waist up for 20 min, which was referred to as the acclimatization process to the temperature of the measuring room. In accordance with the guidelines, each patient had a thermal image taken with raised hands of three projections—front, left side and right side [25–30]. Only the front projections were taken into account for the further analyses.

In order to analyze the thermograms, we used ThermoCam Researcher Pro 2.10 (Teledyne FLIR LLC, Wilsonville, OR, USA). To interpret the results more broadly, a statistical analysis was performed in Statistica 10, where the confidence interval was 0.95. All the parameters that were obtained were tested for normality firstly. To determine the significant statistical value of the research, the Student's *t*-test was performed. The results were presented using graph boxes. Additionally, to analyze the temperature changes over time on the body surface, the correlation between the temperature values and time after radiotherapy was done using Pearson's coefficient.

The aim of the study was to assess the temperature parameters of the breast area in patients who underwent radiotherapy at various intervals (from 2 to 6 months after treatment). Additionally, the relationship between the temperature changes on the patient's skin and the time after the end of radiotherapy were checked. All patients were treated by radiotherapy due to breast cancer.

The study project was approved by the Bioethics Committee at the Oncology Center—Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw on 6 October 2016, as confirmed by opinion no. 38/2016.

In the case of a mastectomy, the entire irradiated area was assessed, i.e., the area of the chest wall and the lymph nodes (the area marked with a square (Figure 1) was used for the thermal analysis). This square was of the same size and in the same place in every thermogram, which allowed us to accurately determine the temperature changes over time.

Indications to use radiation therapy after mastectomy are metastases to four or more axillary lymph nodes, size T3 and T4 primary tumors, nonradical surgery and metastases to one to three axillary lymph nodes if they are accompanied by additional risk factors for locoregional recurrence. Mostly, irradiation covers the area of the chest wall after the removal of the breast and the area of supraclavicular, axillary and parasternal nodes. Irradiation after mastectomy uses photon–electron techniques or IMRT photon techniques (static or dynamic VMAT). The irradiation area is set on the basis of computed tomography images. Usually, patients are treated with a total dose of 50 Gy in 25 fractions of 2 Gy or 45 Gy in 20 fractions of 2.25 Gy each.

The use of tele-radiotherapy carries the risk of adverse effects on the skin and subcutaneous tissue, manifested as radiation dermatitis. Then, the skin reaction appears as erythema. This reaction may also take the form of: peeling, swelling, exceptional skin necrosis or ulceration (depending on the duration of radiotherapy and the dose received), as well as fibrosis. There are also systemic symptoms: malaise, weakness, drowsiness, loss of appetite, nausea, vomiting and diarrhea. Depending on the time of the appearance of the skin changes, we can distinguish early and late reactions. An early reaction appears several weeks after the start of the treatment, while late reactions usually appear several months after the end of irradiation. Both early and late reactions significantly deteriorate the patient's quality of life. An important stage of the procedure, which determines the implementation of proper care and treatment, is the assessment of the severity of the changes in the skin. In 2003, the National Cancer Institute developed the Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)—a five-point scale to monitor and evaluate the local radiation reaction. The negative effects caused by radiotherapy may persist from several weeks to even several years after the end of the treatment [1–17].

Thermography is one of the medical imaging techniques that combines both morphological and functional imaging features. The temperature distribution on the surface of the human body depends on the temperature of the internal organs, the thermal conductivity of muscle and adipose tissues and the emissivity of the skin. Disturbances in heat production and dissipation caused by diseases of a specific organ can be easily captured on a thermovision image of patients. The thermal image of an affected organ will differ significantly from that of a healthy organ. It should be noted that thermographic examinations of the human body are completely noninvasive and do not cause any harm to the patient's body. Due to that, these are used as a diagnostic method in many fields of medicine, including oncology in relation to skin, bone and mammary cancer [18–47].

This paper aims to present the use of thermal imaging to describe the thermal response of breast tissue to radiation therapy and to propose a new method that may be useful to control the risk of developing radiation dermatitis. Previous studies have described the process of skin toxicity arising after radiotherapy, which, in most cases, manifests by the formation of erythema on the skin but does not show the changes that occur in individual months after radiotherapy and how long they persist on the skin. These changes are determined by the increased temperature of the diseased breast in relation to the healthy breast. The aim of the study is controlling the patient for a few months after radiotherapy in order to increase the awareness of the mechanisms of radiation actions on tissues and, also, what is more important, the improvement of the patient's comfort after radiotherapy [46,47]. Two hypotheses were adopted in the presented work. The H0 hypothesis states that the patient's breast/chest temperature does not change after radiotherapy in patients after mastectomy. In this case, the patient's thermal images will not vary with time. An alternative H1 hypothesis states that the temperatures of patients after mastectomy change after treatment with radiotherapy. Under these assumptions, a patient's thermal images will change over time. Rejecting the H0 hypothesis and accepting an alternative hypothesis will confirm the usefulness of thermal imaging in assessing temperature changes caused by ionizing radiation.

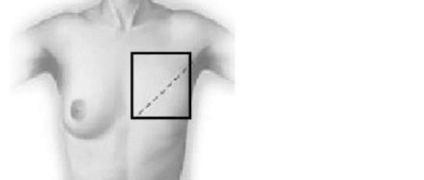


Figure 1. The scheme of the breast area drawings in all the thermograms.

3. Results

Figures 2 and 3 present thermal images for representative patients who finished radiotherapy in a different time. The temperature range was from 28 to 38 °C for each patient. Patient number 1 took radiotherapy on the left breast mastectomy area. Two months after the treatment, thermal asymmetry could clearly be seen. Moreover, the temperature increased after additional time following RT, which is also visible in the thermograms. In the case of patient number 2, the right side was irradiated. We can see a temperature rise that was greater 6 months after the end of the treatment compared to the thermograms taken after two months following RT. One can clearly see the differences in the heat maps between the irradiated breast and healthy breast (nonirradiated one). The mean temperature value in the defined area, after breast mastectomy and before radiotherapy, was 34.37 °C. Two months after the end of radiotherapy, the temperature was raised by 0.83 °C. It should be noted that a similar effect was observed in each of the studied patients. Additionally, after 6 months after the treatment, the temperature of the treated area increased by as much as 1.47 °C compared to the first measurement. The highest temperature of the irradiated breast area could be observed in patients who finished radiotherapy 6 months before. On the other hand, it is noteworthy that, for healthy women, the average temperature difference obtained between the breasts was 0.20 °C and the representative thermal image for healthy women from the control group is presented in Figure 4.

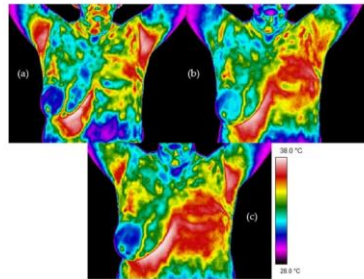


Figure 2. Examples of thermograms for patient 1: (a) before radiotherapy, (b) 2 months after radiotherapy and (c) 6 months after radiotherapy.

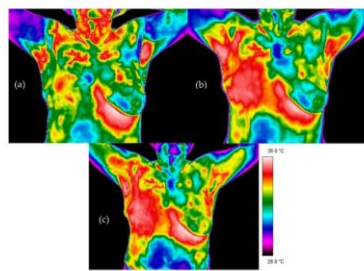


Figure 3. Examples of thermograms for patient 2: (a) before radiotherapy, (b) 2 months after radiotherapy and (c) 6 months after radiotherapy.

The figure below (Figure 4) presented the exemplary thermogram for healthy women.

In order to analyze changes in the temperature over time on the body surface, correlations between temperature values and time after radiotherapy were performed for the research groups. Pearson's correlation coefficient was 0.77, and moreover, the relationships were statistically significant with $p < 0.05$. The coefficient of determination was 59%, respectively. It follows that 59% of the body surface temperature changes may explain or may be related to the parameter that is the time after radiotherapy. Based on the correlations shown in Figure 6, a positive relationship between the parameters could be seen, which showed that the temperature values increased with the length of time after radiotherapy. It was assumed that research with the use of thermovision confirmed the increase in temperature in the studied area after radiotherapy. This might reflect an increased temperature of the body observed in thermal images. Thermal imaging allows to assess temperature changes resulting from the influence of ionizing radiation on the body. In addition, it was examined how temperature shifts depend on the time after the end of treatment. During post-treatment observations, doctors will be able to evaluate the condition of the skin after radiotherapy, which will allow them to supply additional information, such as the patient's sensitivity to radiation, the appearance of a radiation reaction and the size of the area where the temperature is altered. The temperature of skin is related to the blood supply, intensity of metabolism and edema. These factors result in metabolism changes, which are observed as changes in the skin's temperature. It is obvious that the first skin reaction to irradiation will appear as a burn, which will be seen as a higher temperature than the areas not irradiated due to energy administered to the tissue. However, skin cells in treated areas will regenerate with time, so the metabolism should change, and thermal maps obtained in different time periods will differ. The performed studies gave us the possibility to see a significant increase of the treated area temperature 6 months after treatment, which may be connected to radiation dermatitis. An interesting finding is that, after six months, the temperature was higher than two months after treatment.

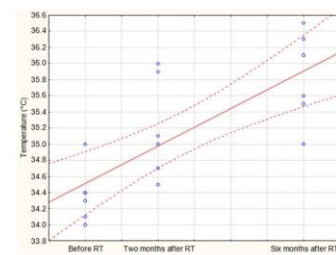


Figure 6. Correlation graph between the temperature values and time after radiotherapy.

The pilot study, which was carried out on a small group of patients, suggested possibilities for using thermal imaging as a fast and safe tool for the evaluation of radiotherapy effects, and thermal imaging brings valuable confirmation of the metabolic processes taking place in irradiated tissue, while the low power of the test due to the sample size did not

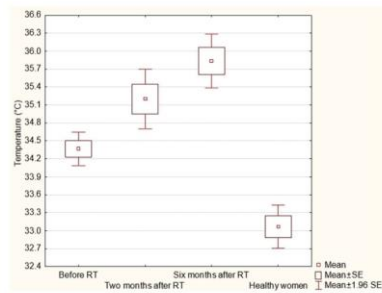


Figure 5. Breast area temperature values before radiotherapy, two months after treatment and six months after treatment at the same area for all patients and the healthy control group.

4. Discussion

For many years, thermographic examinations have been used in various fields of medicine—for the diagnosis of diseases of temporomandibular joints, diseases of the musculoskeletal system, assessment of the extent of burns, skin diseases or rheumatology. The greatest advantage of thermography is its noninvasiveness, which allows us to repeat studies. What is more, it is harmless to humans and animals, with no risk of side effects. The best-known medical use of thermography is in breast cancer diagnostics in women. Inspired by that research, we decided to check whether thermography can be used in breast cancer to assess the effects of radiotherapy treatments. For a healthy person, cyclical daily temperature fluctuations are typical. The temperature depends on many factors. These include gender, age, mode of work, medications taken and other activities performed by the patient. It is therefore important to observe all the necessary steps and procedures that may cause an incorrect result when taking your body temperature. Radiation therapy destroys cancer cells with ionizing radiation.

The side effects caused by radiation therapy are radiation reactions. The risk of a reaction is increased in the case of combination therapy—the combination of correlation radiotherapy and chemotherapy. The radiation reaction is caused by the irradiation of healthy tissues in the treatment area. Unfortunately, it is not possible to undergo radiotherapy only on cancerous tissues. Ionizing radiation also affects unchanged cells. However, in order for the dose received by the patient to be safe for him and healthy cells to have time to rebuild, fractionation is used. The dose is administered five times a week at an interval of two days. Such a scheme developed over the years seems to be the most favorable. Healthy cells have the opportunity to regenerate damage during this time. Cancer cells that divide rapidly are more susceptible to ionizing radiation—they are said to be radiosensitive. Based on the available literature on the effects of radiotherapy on the body, as well as on the knowledge of the effects of radiation over time, it has been assumed that radiotherapy cause changes in the body temperature that we can observe with thermovision [50–53].

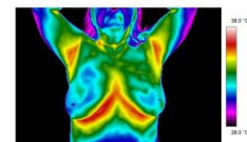


Figure 4. The exemplary thermogram for healthy women.

For deeper insights into the problem, the temperature data was collected in tables and analyzed in detail.

The table below (Table 1) presents the results for six post-mastectomy patients treated with radiotherapy for whom thermal imaging camera measurements were performed before radiotherapy and 2 and 6 months after the end of treatment. The table also shows the results for six healthy women. It can be seen that the highest temperature increase was observed 6 months after the end of RT compared to the measurements before treatment.

Table 1. Results of breast temperatures for all patients and for the healthy control group.

Patients	Before RT (°C)	Two Months after RT (°C)	Six Months after RT (°C)	Healthy Women (°C)
1	34.00	34.50	36.30	32.50
2	34.40	35.10	35.50	33.20
3	34.10	34.70	35.60	33.70
4	35.00	36.00	36.50	32.60
5	34.40	35.90	36.10	33.30
6	34.30	35.00	35.60	33.10

A deeper analysis showed that the temperature difference was the highest for 6 months after RT, as shown in Table 2.

Table 2. Temperature differences between the patients before RT and 2 and 6 months after RT.

Before RT and 2 Months after RT (°C)	Before RT and 6 Months after RT (°C)
0.83	1.47

All the parameters that were obtained were tested for normality firstly. In order to determine the significant statistical value of the research, the Student's *t*-test was performed.

The temperature differences for the same breast area before radiotherapy and 2 and 6 months after treatment were statistically significant at $p < 0.05$, as shown in the graph boxes in Figure 5. What is more, another analysis carried out in the study was the comparison of the breast skin temperature of patients before radiotherapy and six months after treatment with a control group of healthy women. Statistical significance ($p < 0.05$) was confirmed, as also shown in Figure 5.

feetly white body, which does not emit radiation, instead reflecting it completely. The thermal imaging camera shows the exact value and distribution of temperature, which is connected to the vascularity and metabolism of the tissue. Through establishing measurement standards for thermography, developing computer technologies, and constructing sensitive thermosensor detectors, thermograms have become increasingly frequent objects of interest as a diagnostic tool in various fields of medicine [1,2]. Currently, in medicine, a thermal imaging camera is often used to assess the extent and intensity of inflammation in examined tissue based on the phenomenon of high thermomission, which means that the local blood supply or tissue metabolism increased [1,3]. The great advantage of thermovision is its noninvasiveness, which allows repeated harmless testing without the risk of any side effects. An additional factor contributing to the expansion of thermal imaging research is the affordability of thermal imaging cameras. The devices are widely available and easy to use. The increased usage of thermal imaging tests has necessitated the introduction of new standards concerning both the conduct of the tests themselves and the equipment requirements. The proper preparation of patients and the research room is extremely important. According to the guidelines of the European Association of Thermology, the room where the thermovision measurements take place should support the convenient placement of the measuring devices and visualization of the entire studied area [4–6]. An additional requirement is constant temperature and humidity. Before the test, each participant should acclimatize to the temperature of the room. This process should take several minutes. The participant should not touch their body during acclimatization and should remain at rest. The patient must prepare for the examination. On the day of measurement, he/she must not exercise or be under the influence of alcohol or drugs, and must be healthy (not have infections that lead to an increase in body temperature above 37 °C and not taking medications that could cause a change in body temperature) [7]. On the day of the examination, no cosmetics should be used on the skin and it should not be exposed to sunlight. Patients with dermatological changes on the skin, fresh tattoos, or scars were also not suitable for thermal imaging examinations. We performed the tests at the same distance, which should not be less than 1 m. For the analysis of thermographic examinations, a special program should be used, the operation of which should be taught by trained personnel. It is extremely important to take into account all factors that may affect the temperature distribution when performing thermal imaging studies. When all these conditions are met, the tests carried out are of the highest quality [1–7].

Despite the development of technology and the use of newer treatment methods, neoplastic diseases still rank second among the causes of death in the world [8]. Cardiovascular diseases are the only diseases with higher mortality than cancers. The detection of tumors at an early stage, as well as the use of appropriate treatment, sometimes allows for complete remission [9]. Breast cancer is a malignant tumor that originates in the cells of the epithelium that line the inside of the lobules and milk ducts. Any change in the structure of the breast gland, thickening or wrinkling of the skin, and sudden asymmetry of the breast should be discussed with a specialist. The symptoms of breast cancer in more advanced stages may include locations associated with the formation of metastases. Usually, the axillary lymph nodes are affected first, which manifests as enlargement and swelling. A massive infiltration of this group of nodes hinders the outflow of lymph from the adjacent upper limb, resulting in its swelling. Subsequent metastases may involve nodes located in the supraclavicular fossa. Statistics show a constantly increasing trend in the incidence of breast cancer. Over the last 30 years, the number of cases in Poland has doubled. Women aged 50–69 are at the greatest risk of developing the disease. However, breast cancer is also increasingly prevalent in younger patients, aged 20–49 [10–15]. Surgery, radiotherapy (RT), and chemotherapy are methods used in the treatment of breast cancer. In women who undergo breast mastectomy—the case of the worsening prognostic factor—chest wall irradiation is used with or without axillary and collarbone radiation [16,17]. Radiotherapy is used as an adjuvant treatment due to the high rate of recurrence in

of the infrared radiation will not be picked up as it will not be able to fully penetrate the lens through the water. The same experimental design was performed on each patient. The time that was needed to prepare for the study lasted about twenty minutes. During this time, the patients did not wear upper garments. The examination was performed in a standing position with raised arms according to standard protocols [10–36].

The research was performed using the ThermCAM Researcher Pro 2.10. The statistical analysis was performed using STATISTICA (with a confidence interval of 0.95) to interpret the results. To determine the statistical significance, Student's *t*-test was performed. In addition, the temperature changes in the breast were analyzed after the end of radiotherapy by using Pearson coefficient. Thermal differences within the chest were analyzed for both healthy and treated women. The differences for women who underwent mastectomy, the changes in temperature distribution over time were analyzed. As several tests were performed, we were able to analyze the relationship between temperature changes and the time that had elapsed since the end of the treatment.

The area after mastectomy that was treated and analyzed is marked with a rectangle (Figure 1). Depending on the size and structure of the breasts, the rectangle was adapted to the anatomy of each patient. Below is an example diagram defining the area subject to further analysis.

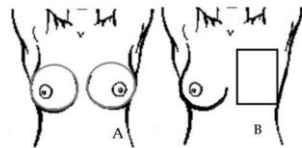


Figure 1. Schematic drawing of the breast area on all thermograms. (A) Healthy patients, (B) patients after mastectomy.

Figure 2 presents the workflow and methodology of the study.



Figure 2. Simple scheme demonstrating the workflow and methodology of the study.

treated breast cancers, of up to 20% after 10 years. Radiotherapy uses ionizing radiation to destroy cancer cells. For this purpose, the patient is given the highest possible dose of ionizing radiation to the changed neoplastic tissues, while minimizing the dose that will be administered to healthy cells. This is possible owing to the use of specialized equipment for treatment planning, performance, and control of therapy using ionizing radiation. The critical organs (OAR; organs at risk) are the structures that are located close to the irradiated volume (the target). In breast cancer radiotherapy, the OARs include the lungs and the heart and, not infrequently, the head of the humerus. Critical organs have strictly defined tolerance doses, which, if exceeded, might result in radiation complications. Radiotherapy technology is a rapidly advancing technology [16–18]. The new devices for the implementation of treatment, as well as the use of modern techniques, such as IMRT (intensity modulated radiation therapy), i.e., beam intensity modulation or VMAT (volumetric modulated arc therapy), known in the Polish nomenclature as multi-arc therapy, achieved a significantly reduction in the side effects of radiation therapy. In patients with breast cancer treated with ionizing radiation therapy, side effects often occur, including a skin response manifested in the form of radiation reaction, e.g., skin redness [19–21]. The reaction resulting from radiotherapy is caused by the death of cells most exposed to ionizing radiation. Redness occurs in the area directly subjected to radiotherapy. Negative effects caused by radiotherapy may persist for several weeks to even several years after the end of treatment. Adverse radiation reactions appear most often in neoplasms located in the area of the head and neck, perineum, and breast. With the help of thermovision, which is a noninvasive and painless method, we can observe thermal asymmetry between the breasts, contributing to the early detection of disturbing symptoms. The use of infrared imaging in the control of patients after radiotherapy is aimed at assessing the effects of treatment and observing the negative effects of ionizing radiation, which affect patient comfort [22–29].

For this reason, the aim of this study was to check and compare the changes in temperature distribution in patients after mastectomy at various times after the end of radiotherapy.

2. Materials and Methods

The study design was approved by the Bioethics Committee of the Oncology Center—Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw on 6 October 2016, which was confirmed in opinion No. 38/2016.

The first group included twelve patients who were qualified for radiotherapy. Twelve healthy participants enrolled in the study as members of the second group were people without reported health problems who had no history of breast cancer. Their participation in the study was voluntary. For the first group of patients, the mean age was 56 ± 9.8 years, body weight was 72 ± 11 kg, and height was 1.67 ± 0.07 . In healthy participants, the mean age was 53 ± 9.7 years, body weight was 71 ± 12 kg, and height was 1.65 ± 0.08 . Study patients who completed radiotherapy received a total dose of 50 Gy in 25 fractions. Due to the stage of the tumor, the patients were qualified for subcutaneous mastectomy with the removal of metastatic lymph nodes. Before the test, each participant was informed about its course and how to prepare for the test. Each participant had to consent to participate and fill in a participation questionnaire. In the questionnaire, the patient answered questions about their health condition. The overall intention was to perform several tests for which the participants had to give their written consent. Thermographic examinations were performed before the treatment with radiation therapy, and then after various periods from two months to one year after the end of treatment. The study used a FLIR System E60 thermal imaging camera with a detector resolution of 320×240 pixels and a thermal sensitivity of 0.05 K. Thermal imaging was performed in a specially prepared room; the temperature was constant at 22 ± 1 °C and the humidity ranged from 40% to 45% [2–8]. The relative air humidity in the measuring environment was low enough so that there was no condensation in the air (fog) on the measuring object, on the protective cap, or on the thermal imaging camera lens. If the lens (or the protective cap) becomes fogged, then some

3. Results and Discussion

In the group of healthy participants, the mean temperature was 32.61 °C for the left breast and 32.62 °C for the right breast. The average temperature difference between the analyzed areas was 0.23 °C. An example of a thermal image for a healthy patient is shown below (Figure 3). There is no thermal asymmetry in the breast area; the temperature of the analysis is close to that of the breast gland. The temperature range used for the analysis was between 28 °C and 38 °C.

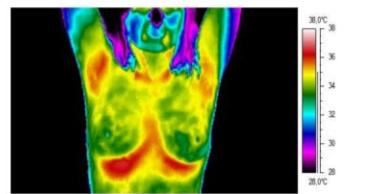


Figure 3. Thermogram of an example healthy participant.

For the twelve patients in the test group who underwent mastectomy, five analyses were conducted: before radiotherapy (thermogram A), two months after the end of radiotherapy (thermogram B), six months after the end of radiotherapy (thermogram C), nine months after the end of radiotherapy (thermogram D), and twelve months after the end of radiotherapy (thermogram E). We can see in Figure 4 that there is strong thermal asymmetry between the healthy breast and the area that was subjected to radiotherapy. Two months after stopping the treatment, the area with elevated temperature is larger. Moreover, it reaches its highest value at six months after the end of treatment. At this time, there are also very frequent periods of repairing healthy tissues after they have received a dose of radiation. In the months following the end of treatment, the thermal asymmetry was still visible, but became smaller with each subsequent examination.

The mean temperatures for the analyzed area for all patients are presented in Table 1. When analyzing the mean temperature values read from the thermograms, we can see that the temperature after radiotherapy is higher than before the treatment. In addition, there is a noticeable tendency for the highest value to be reached 6 months after the end of treatment, followed by a decrease in the average temperature. However, even after a year, the temperature measured is higher than before the treatment. The temperature differences are presented in Table 2. It can be observed that the highest difference in the mean value, in comparison to pretreatment measurement, occurs 6 months after radiotherapy and is 1.56 degrees Celsius.

In order to get a more complete picture and better insight into the obtained results, the collected data were statistically analyzed. The acquired results are presented in Figures 5 and 6. The obtained values were statistically significant ($p < 0.05$) when comparing the values before RT with a specified number of months after radiotherapy (2, 6, 9, or 12 months). Statistical significance was obtained by comparing the values at 6 months after RT with individual months (2, 9, and 12 months).

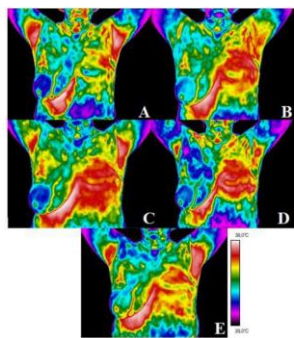


Figure 4. After mastectomy: before radiotherapy (thermogram (A)), two months after the end of radiotherapy (thermogram (B)), six months after the end of radiotherapy (thermogram (C)), nine months after the end of radiotherapy (thermogram (D)), and twelve months after the end of radiotherapy (thermogram (E)).

Table 1. Results obtained for the test group in the study.

	Before RT T (°C)	2 Months after RT (°C)	6 Months after RT (°C)	9 Months after RT (°C)	12 Months after RT (°C)
Patient 1	34.0	34.2	34.7	34.8	34.5
Patient 2	34.4	35.1	35.5	34.8	34.3
Patient 3	34.1	34.7	35.4	34.9	34.2
Patient 4	35.0	36.0	36.5	36.0	35.7
Patient 5	34.4	35.9	36.1	35.7	35.4
Patient 6	34.3	35.0	35.9	35.3	35.3
Patient 7	33.5	34.4	35.0	34.9	34.7
Patient 8	33.0	34.5	35.1	34.7	34.5
Patient 9	33.5	34.3	34.9	34.7	34.4
Patient 10	33.7	34.4	35.1	35.0	34.9
Patient 11	33.6	34.5	35.1	34.8	34.5
Patient 12	33.2	34.0	35.1	34.9	34.7

The study showed a strong positive correlation up to the sixth month after RT, and a negative correlation (Figure 5) for values over 6 months after radiotherapy. The statistical analysis showed that the increase in the average temperature up to the sixth month is significant at every stage of the research, and the obtained values for the increase, up to 1.6 °C, were very high and certainly significant enough for thermovision diagnostics.

4. Discussion

Breast radiotherapy is a local treatment method that uses the energy of ionizing radiation. Unfortunately, it is not harmless to the patient. By developing modern techniques and newer equipment it is possible to reduce the dose received by healthy organs while irradiating the tumor at the same time. The side effects of radiotherapy are mainly fatigue, drowsiness, and skin reactions [30–43]. The skin reactions to the irradiation can be classified according to the common NCI CTCAE scale [44]. The values range from I to V and classify patients depending on the intensity of the burn, from mild reddening (rated I) to death (rated V). Patients who participated in the study after radiotherapy were classified, according to the CTCAE scale, as grade I and II, which means that they developed a slight erythema or erythema of moderate intensity. The reactions usually appear before the end of treatment and disappear few months after the end of treatment. Its intensity and appearance depend on the patient's age, the size of the irradiated area, the fractional dose, the total dose, and comorbidities. In addition to erythema, skin dryness and hair loss can occur. Decoloration may appear as a result of damage to skin cells. Peeling of the skin (dry then wet) may appear a few weeks after stopping treatment. These reactions include pigment disorders, skin fibrosis, vascular changes, and necrosis; thus, changes in the body and skin temperature indicate that thermal imaging is an objective and completely safe imaging method for patient evaluation.

This paper aimed to present the use of thermal imaging to describe the thermal response of breast tissue to radiation therapy. This may be a new method that is useful to control the risk of developing radiation dermatitis. Previous studies have shown that the incidence of skin toxicity is rising after radiotherapy, but do not present the changes that appeared in individual months after radiotherapy or time how long they persist on the skin [22,24,30,32–34].

It has been shown that thermography allows the quantification of temperature fluctuations in the irradiated area in the example of adjuvant radiotherapy in patients after mastectomy for breast cancer, so it can be used in clinical practice. The mean temperature of the breast area obtained two months after the end of treatment was nearly 0.9 °C higher than before treatment. After another control, which took place six months after the end of the treatment, it was noticed in all the patients that the mean temperature increased again to a value 1.56 °C higher than the temperature before radiotherapy, which may be the result of persistent local inflammation in the course of the radiation reaction. After this time, the temperature dropped in subsequent tests, but even after a year it did not reach the same value as before the treatment. For the study groups, the correlations between temperature values and time after the end of radiotherapy were determined. Figure 4 presents the relationship between the parameters, which showed that the temperature values increased with the length of time after radiotherapy. The Pearson correlation coefficient was 0.43; moreover, the relationships were statistically significant, with $p < 0.05$.

The trend of the reduced temperature at 6 months after RT was observed, which may relate to the healing process. The general recovery of irradiated tissue will probably lead to temperature equalization over the long-term follow-up period [45]. However, late radiation effects may change the local microenvironment and tissue metabolism owing to persistent subtle differences in temperature. Thermal imaging seems to be helpful in quantitative monitoring of dermatitis related to radiotherapy. Due to the applied methodology, it is possible to monitor the local persistence of inflammation. This assumes the importance of considering that a chronic inflammatory state in soft tissues, for example the adipose

Table 3. Temperature difference at different times from the end of radiotherapy compared with the pre-treatment study.

2 Months after RT (°C)	6 Months after RT (°C)	9 Months after RT (°C)	12 Months after RT (°C)
0.68	1.36	1.12	0.67

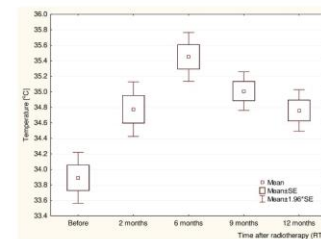


Figure 5. Temperature values for the group of patients: before RT, 2 months after RT, 6 months after RT, 9 months after RT, and 12 months after RT.

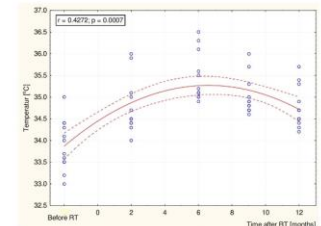


Figure 6. Temperature correlation between before radiotherapy and after radiotherapy (2, 6, 9, and 12 months).

tissue, could have adverse effects, such as oncogenesis itself [46]. We can observe that tissue regeneration processes are long lasting and change over time [47–50].

5. Conclusions

1. Thermography allows the assessment of the dynamics of temperature changes in the tissue after radiotherapy in the mastectomy area;
2. The observed temperature fluctuations are the most probable effects of radiation changes in the tissues in the course of the radiation reaction and the healing process;
3. The quantitative assessment of temperature fluctuations in the irradiated area, as one of the parameters of the intensification of the radiation reaction, may be used in clinical practice and in research studies that assess the effectiveness of pharmaceuticals used in the treatment of radiation symptoms;
4. The small number of observations has limited the conclusions. The expansion of the research into the use of thermography in clinical practice is needed.

Author Contributions: Conceptualization, A.B., D.P. and B.L.; methodology, A.B., D.P., software, A.B., D.P. and A.C.; validation, A.S., K.S., L.M. and A.C.; formal analysis, A.B. and A.C.; investigation, K.S. and A.C.; resources, B.L. and K.S.; data curation, A.B., D.P., writing—original draft preparation, A.B. and D.P.; writing—review and editing, A.B., K.S., L.M. and A.C.; visualization, A.B. and D.P.; supervision, B.L., A.S., K.S., A.C.; project administration, A.B., D.P. and B.L.; funding acquisition, K.S. and A.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Bioethics Committee of the Oncology Center-Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw on 1 October 2016, which was confirmed in opinion No. 30/2016.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Podlubna, H.; Szrak, A. *Biomedyczne Zastosowania Termowizji*; Oficyna Wydawnicza: Wrocław, Poland, 2014.
2. Ammon, K.; Ring, E.F.J. The Thermal Image in Medicine and Biology. *Ultraschall Med.* **1998**, *17*, 19–24. [CrossRef]
3. Ring, E.F.J. Progress in the measurement of human body temperature. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **1998**, *17*, 19–24. [CrossRef]
4. Ring, E.F.J.; Ammon, K. The Technique of Infrared Imaging in Medicine. *Thermol. Int.* **2008**, *10*, 7–14.
5. Ring, E.F.J.; Ammon, K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol. Meas.* **2012**, *33*, R33–R46. [CrossRef] [PubMed]
6. Ammon, K. The Glanzen Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermol. Int.* **2008**, *10*, 125–129.
7. Bauer, J.; Hamik, P.; Zdzienicka, J.; Mielczarek, W.; Podlubna, H. Thermovision and its applications in medicine. *Acta Bio. Opt. Inf. Med.* **1992**, *1*, 123–131.
8. Chmielewski, L.; Kalkowski, J.; Nowakowski, A. *Obrazowanie Biomedyczne*; Akademia Olsztyńska Wydawnictwa DXT: Warszawa, Poland, 2003.
9. Bopkowska, L.; Kalkowski, P.; Kowalka, M.E. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi = Epidemiology and prophylaxis of breast cancer. *J. Educ. Health Sport.* **2016**, *6*, 703–720.
10. Kojan, D.B. "Early" breast cancer detection using techniques other than mammography. *Am. J. Roentgenol.* **1984**, *141*, 465–468. [CrossRef]
11. Ng, S.Y.K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. *Int. J.* **2009**, *46*, 849–859. [CrossRef]
12. Szendecki, M. *Kryteria Regeneracji i Wzrostu Ogniw Człowieka Neuronemeryjki*; Via Medica: Gdańsk, Poland, 2015.
13. Ellis, L.M.; Fisher, I.J. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet* **1998**, *346*, 386–390. [CrossRef]
14. Fox, S.B.; Cozzani, S.G. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res.* **2007**, *9*, 216. [CrossRef] [PubMed]
15. Gammagari, P. *Atlas of Mammography*; New Early Signs in Breast Cancer; Blackwell Science: Oxford, UK, 1996.
16. Nowicka, A.; Galska, J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy—Expectation before the exam. *Dent. Clin. Pract.* **2016**, *12*, 19–24.

17. Cerasola, S.; Claes, S.; Orlandini, M.; Brackers, R.; Thijh, H.; Boleyn, P. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: Reduced incidence of most desquamation with a hydroactive colloidal gel versus depantolium. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2018**, *11*, 899–914. [CrossRef] [PubMed]

18. Sanchez, A.G.; Gonzalez, L.B.; Carraz, J.L.S.; Portero-Carron, J.C.G.; Martinez, A.E.; Gonzalez, A.V.; Torrella, J.L.L. Evaluation of acute skin toxicity by breast radiotherapy with a new quantitative approach. *Radioter. Oncol.* **2017**, *122*, 54–99. [CrossRef] [PubMed]

19. Rindberg, D.A.; Chart, M.S.; Ross, K.C. Nitric Oxide: An Overview. *Am. J. Surg.* **1995**, *170*, 292. [CrossRef]

20. Nakamura, Y.; Yasuoka, H. Nitric Oxide in Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 1201. [CrossRef]

21. Ashai, M. Hyperthermia of the cancerous breast: Analysis of mechanism. *Cancer Lett.* **1994**, *81*, 23. [CrossRef]

22. Amabile, R.; Gannai, D.; Altshuler, C.; Amabile, F.; Spidotto, J.M.; Brondino, H.; Ajay, Y.; Gariboli, A.A. Does infrared thermography truly have a role in present day breast cancer management. *Biomed. Thermol.* **1982**, *107*, 269–278.

23. Jones, C.H. Thermography of the female breast. In *Diagnosis of Breast Disease*; Parsons, C.A., Ed.; University Park Press: Baltimore, MD, USA, 1983; pp. 213–224.

24. Head, J.F.; Lipari, C.A.; Ellok, R.J. Comparison of mammography and breast infrared imaging: Sensitivity, specificity, false negative, false positive, positive predictive value and negative predictive value. In Proceedings of the First Joint IREEM/EMRC Conference, 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society, Atlanta, GA, USA, 12–16 October 1999. [CrossRef]

25. Cholewicka, A.; Kaprowka, J.; Krawiec, M.; Sienko-Stobyl, K.; Stanek, A. How to use thermal imaging in venous insufficiency? *J. Therm. Anal. Calorimetry* **2017**, *130*, 1317–1326. [CrossRef]

26. Cholewicka, A.; Dyrzyga, Z.; Sienko, A.; Stanek, A. Thermovision diagnostics in chosen spine diseases treated by whole body cryotherapy. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2010**, *102*, 113–119. [CrossRef]

27. Cholewicka, A.; Stanek, A.; Krawiec, M.; Sienko, A.; Dyrzyga, Z. Does the temperature gradient correlate with the photodynamic diagnosis parameter numerical colour value (NCV)? *Photodyn. Ther.* **2013**, *10*, 33–38. [CrossRef] [PubMed]

28. Cholewicka, A.; Stanek, A.; Krawiec, M.; Sienko, A.; Dyrzyga, Z. Thermal imaging application in chronic venous disease: Pilot study. *J. Anal. Calorim.* **2013**, *115*, 1609–1618. [CrossRef]

29. Kaprowka, J.; Cholewicka, A.; Pajak, J.; Stanek, A. The thermal imaging parameters in correlation with USG duplex parameters used in chronic venous disease of lower extremities diagnosis. In Proceedings of the Quantitative Infrared Thermography, Gdańsk, Poland, 4–9 July 2016.

30. Keyserlingk, J.E.; Ahlgren, P.D. Infrared imaging of the breast: Initial appraisal using high-resolution digital technology in 100 consecutive cases of stage 1 and 2 breast cancer. *Breast J.* **1998**, *4*, 245–251. [CrossRef]

31. Harman, C.; Cottrill, M.P. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J. Vis. Exp.* **2011**, *31*, 5079. [CrossRef]

32. Head, J.F.; Wang, F.; Elliott, R.L. Breast thermography is a noninvasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Am. J. Acad. Radiol.* **1995**, *108*, 153–158. [CrossRef]

33. Ng, E.Y.K.; Subbarao, N.M. Numerical computation as a tool to aid thermographic interpretation. *J. Med. Eng. Technol.* **2001**, *25*, 35–40. [CrossRef]

34. Kennedy, D.A.; Lee, T.; Seel, D. A Comparative Review of Thermography as a Breast Cancer Screening Technique. *Integr. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 5–16. [CrossRef]

35. Morales-Cervantes, A.; Kobuszewski, E.S.; Guavara, E.; Reducindo, M.M.; Hernandez, A.B.B.; Garcia, M.R.; Gonzalez, F.J. An automated method for the evaluation of breast cancer using infrared thermography. *EJCOT* **2018**, *17*, 989–996.

36. Berezniak, D.; Baic, A.; Cholewicka, A.; Stanek, A.; Borewska, L.; Stanek, A.; Stanek, A. Zastosowanie obrazowania termowizyjnego w diagnostyce nowotworów piersi. *Intymir J. Fiz. Med.* **2018**, *7*, 343–350.

37. Płaza, O.; Baic, A.; Lange, B.; Stanek, A.; Sienko, A.; Cholewicka, A.; Stanek, A. Zastosowanie obrazowania termowizyjnego w ocenie efektywacji radioterapii w paczkach po mastektomii. *Intymir J. Fiz. Med.* **2020**, *9*, 277–280.

38. Płaza, O.; Baic, A.; Lange, B.; Stanek, A.; Sienko, A.; Cholewicka, A.; Cholewicka, A. Correlations between Isotherms and Isoleses in Breast Cancer Radiotherapy—First Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 419. [CrossRef] [PubMed]

39. Harper, L.L.; Franklin, L.E.; Jernette, J.M.; Agnew, E.G. Skin Toxicity During Breast Irradiation: Pathophysiology and Management. *Semin. Oncol.* **2008**, *35*, 28–39. [CrossRef] [PubMed]

40. Hynes, S.K.; Strain, E.A.; Filo, C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology and treatment 2006. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2008**, *58*, 20–26. [CrossRef] [PubMed]

41. Mallik, O.; Lednic, N.; Atallah, V.; Ducourant, P.; Petit, A.; Belhomme, S.; Sargon, P.; Vinh-Hung, V. Evaluation of Acute Skin Toxicity of Breast Radiotherapy Using Thermography: Results of a Prospective Single-Center Trial. *Elsevier Masson SAS*, Amsterdam, The Netherlands, 2017.

42. Prasad, S.S.; Ramachandran, L.; Kumar, V.; Davas, G.; Mohan, L.K.; Vankararama, K. Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study. *Breast Dis.* **2016**, *30*, 143–147. [CrossRef] [PubMed]

43. Lilla, C.; Ambrosone, C.B.; Krupp, S.; Holmboe, L.; Schaner, P.; Van Fournier, D.; Haase, W.; Sautter-Bibi, M.; Li, W.; Chang-Chia, J. Predictive factors for late normal tissue complications following radiotherapy for breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **2007**, *106*, 143–151. [CrossRef] [PubMed]

44. Chiang, H.-Y.; Hsu, M.-F.; Liao, K.-H.; Wei, S.-Y.; Huang, M.-Y.; Su, S.-J.; Kuo, H.-Y.; Yeh, S.-S.; Chen, G.-H.; Su, C.-S. RTQC, CTCAE and WHO criteria for acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements. *Breast* **2015**, *24*, 250–256. [CrossRef]

45. Zhu, W.; Jia, L.; Chen, G.; Lu, X.; Meng, X.; Xing, L.; Zhao, B. Relationships between the changes of skin temperature and radiation skin injury. *Int. J. Hyperth.* **2019**, *36*, 1159–1166. [CrossRef]

46. Greco, F.; Quarta, L.G.; Grasso, R.F.; Belmonte Zobbi, B.; Mallis, C.A. Increased visceral adipose tissue in clear cell renal cell carcinoma with and without peritumoral collateral vessels. *Br. J. Radiol.* **2020**, *93*, 20200334. [CrossRef]

47. Vavassari, P.; Gelinas, M.; Chabot, T.; Nguyen-Tan, P.F. Phase 2 study of silver leaf dressing for treatment of radiation-induced dermatitis in patients receiving radiotherapy to the head and neck. *J. Oncol. Therap. Biol. Radiat. Oncol.* **2008**, *37*, 124–129. [CrossRef]

48. Omidvari, S.; Saboori, H.; Mohammadijari, M.; Maslali, A.; Ahmadlou, N.; Moshel-Shirazi, M.A.; Jowkar, P.; Namazi, S. Topical betamethasone for prevention of radiation dermatitis. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* **2007**, *73*, 213. [CrossRef] [PubMed]

49. Trott, A.; Barton, S.M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials. *J. Clin. Oncol.* **2004**, *22*, 19–22. [CrossRef] [PubMed]

50. Chan, R.J.; Larsen, E.; Chan, P. Re-examining the Evidence in Radiation Dermatitis Management Literature: An Overview and a Critical Appraisal of Systematic Reviews. *Int. J. Radiat. Oncol.* **2012**, *84*, e357–e362. [CrossRef] [PubMed]



Long-Term Skin Temperature Changes after Breast Cancer Radiotherapy

Agnieszka Baic ^{1,*}, Dominika Plaza ², Barbara Lange ³, Lukasz Michalek ⁴, Agata Stanek ⁵, Anna Kowalczyk ⁶, Krzysztof Słonek ⁷ and Armand Cholewicka ¹

¹ Faculty of Science and Technology, University of Silesia, 75 Polna Poczty Street 1A, 41-500 Chorzów, Poland; armand.cholewicka@gmail.com

² Radiotherapy Planning Department, Maria Skłodowska—Curie National Research Institute of Oncology Gliwice Branch, Wybrzeże Armii Krajowej Street 55, 44-200 Gliwice, Poland; dominika.plaza@gmail.com (D.P.), krzysztof.slonok@pau.edu.pl (K.S.)

³ Head Radiotherapy and Chemotherapy Department, Maria Skłodowska—Curie National Research Institute of Oncology Chłocim Branch, Wybrzeże Armii Krajowej Street 15, 44-102 Chłocim, Poland; barbara.lange@pau.edu.pl

⁴ Department of Radiation Oncology, University Clinical Center, Medical University of Silesia, Ceglarna Street 25, 40-014 Katowice, Poland; imichalek@ukw.edu.pl

⁵ Clinical Department of Internal Medicine, Angiology and Physical Medicine, Medical University of Silesia, Postulowska Street 15, 40-005 Katowice, Poland; astanek@pau.edu.pl

⁶ Department of Physiotherapy, School of Health Sciences, Medical University of Silesia, Modykowska Street 12, 40-702 Katowice, Poland; akowalczyk@ukw.edu.pl

* Correspondence: agniekbai@onet.pl

Abstract: The aim of the study was to evaluate thermal imaging to evaluate long-term chest temperature changes in patients who had previously been treated with radiotherapy. The examination with a thermal imaging camera involved 144 women—48 of them were patients after RT, 48 were females before breast radiotherapy and the last group of participants were 48 healthy women. All patients (before and after radiotherapy) were divided into women after mastectomy and those after conservative surgery. In addition, the first group of women, those who had received radiotherapy, were divided into three other groups: up to 1 year after RT, over 1 year and up to 5 years after RT and over 5 years after RT. Due to this, it was possible to compare the results and analyse the differences between the temperature in the healthy and treated breasts. The comparison of obtained temperature results showed that the area treated by ionizing radiation is characterized by a higher temperature even a few years after the finished treatment. It is worth mentioning that despite the fact that the difference was visible on the thermograms, the patients had no observable skin lesion or change in color at the treatment site. For the results of the study provided for the group of healthy patients, there were no significant differences observed between the average temperatures in the breasts. The use of thermal imaging in the evaluation of skin temperature changes after radiotherapy showed that the average temperature in the treated breast area can change even a long time after treatment.

Keywords: radiation therapy; thermography; breast cancer

Check for updates

Citation: Baic, A.; Plaza, D.; Lange, B.; Michalek, L.; Stanek, A.; Kowalczyk, A.; Stanek, K.; Cholewicka, A. Long-Term Skin Temperature Changes after Breast Cancer Radiotherapy. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 4891. <https://doi.org/10.3390/ijerph19104891>

Academic Editor: Abdul Zehidin

Received: 26 March 2022
Accepted: 2 June 2022
Published: 4 June 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

that are located in the vicinity of the irradiated volume, i.e., the lungs and the heart, are important in terms of the value of the deposited dose. These organs are called the critical organs or OARs (Organs at Risk) [10,11]. In general, radiation therapy in breast cancer is very well tolerated and patients can continue their normal life. Acute toxicity occurs within 3 months of radiation treatment and comprises fatigue, sore throat and radiation dermatitis. Long-term side effects of radiotherapy include an increased risk of heart or lung disease and secondary malignancy [12–17].

Nowadays, advance treatment planning techniques (IMRT—Intensity Modulated Radiation Therapy and VMAT—Volumetric Modulated Arc Therapy) allow for an essential reduction in these complications. However, the conformity of the dose distribution and protection of the surrounding tissues and organs stay the most important concerns regarding the treatment. One of the methods that may aid in the diagnosis of breast cancer is infrared thermography [18–21]. It has found wide application in many industrial fields, and is also successfully used in medicine. Thermal imaging cameras with specialized software enable the analysis of thermographic images of various diseases, in which the lesion is located on the surface of the skin or under its surface, which is both an advantage and a disadvantage of this diagnostic technique [22–25]. Thermographic imaging is based on the registration of “thermal” radiation emitted from the surface of the body as the effect of heat delivered in the surface of the skin as a result of internal tissue metabolism and vascular circulation. The main advantage of thermal imaging is the possibility of the functional evaluation of tissues, indirectly analyzing changes or the range of temperature changes in surface tissues [26–29]. Such a specific heat map can convey information about tissue metabolism, which is significantly accelerated in the case of many diseases, especially cancer [30–33].

Inspired by thermal imaging research, we decided to use its advantages, i.e., its safety and non-invasiveness, to assess the effects of radiotherapy treatment. The dose that the patient receives is not indifferent to him and often causes radiation reactions on the skin. This takes many forms, from slight reddening to a severe radiation reaction [35–37]. In current clinical practice it is only assessed visually. The application of thermal imaging may allow us to determine where it appears, how it changes over time and whether these differences are statistically significant. It may also allow us to assess how long it takes after the end of treatment for the body to return to equilibrium and whether this is possible at all.

The main aim of the study was to propose the use of thermal imaging to manage patients after radiotherapy for breast cancer. This publication sums up studies that have been conducted over the past few years.

2. Materials and Methods

2.1. Setting the control in clinics. 144 patients were examined including 48 women who had breast cancer radiotherapy, 48 women who had breast cancer surgery (conserving surgery) or mastectomy before radiotherapy and 48 healthy women. Patients received a total dose of 50 Gy at 2 Gy per day. Patients received adjuvant treatment, which is the use of radiation therapy in addition to surgery. The table (Table 1) below shows the three groups studied. The first two groups were further divided into patients after mastectomy and after conservative surgery.

This table (Table 1) includes the most important information about patient qualifications: the mean age of this group, comorbidities, other cancers, local recurrence, oncology treatment and radiotherapy technique. First group of patients (after RT) were divided into 3 groups: up to 1 year after RT, over 1 year up to 5 years after RT and over 5 years after RT. Every subgroup included 8 patients. Then, the differences between the temperature in the healthy and treated breasts were analysed. The study design was approved by the Bioethics Committee of the Oncology Center on 6 October 2016, which was confirmed by the opinion No. 38/2016.

Table 1. Summary of patient eligibility information for the research.

Groups	Patients	Amount	Age	Comorbidities	Treatment	Other Cancers	Local Recurrence	Radiotherapy Technique
Patients after RT	After mastectomy	24	56 ± 9 years	no	adjuvant	no	no	Dynamic-IMBT/VMAT
	After surgery	24	54 ± 5 years	no	adjuvant	no	no	Dynamic-IMBT/VMAT
Patients before RT	After mastectomy	24	52 ± 6 years	no	adjuvant	no	no	-
	After surgery	24	59 ± 8 years	no	adjuvant	no	no	-
Healthy	Healthy women	48	50 ± 7 years	no	-	-	-	-

All patients were examined in the same room, previously prepared for thermal imaging studies. It was characterized by a constant temperature of 22 ± 1 °C and air humidity from 40% to 45%. A FLIR System 660 thermal imaging camera was used with a detector resolution of 320 × 240 pixels, the thermal sensitivity of which is 0.05 K [21,22]. Each patient gave her written consent to participate in the study. Patients had to take off clothes and the bra and not perform any physical activity for a specified period of time (minimum 20 min) before the examination. There were no nursing or pregnant women in the study group. It should be emphasized that only a well-prepared patient, room and trained staff are allowed to obtain the reliable results and, more importantly, to analyze those results in detailed and accurate way [23–25]. The aim of the study was to assess the temperature parameters of the breast area in patients undergoing radiotherapy at various long-term intervals after treatment.

After the examination, the obtained thermograms were analyzed with the ThermoCam Researcher Pro 2.10 software (FLIR Systems AB, Daneryd, Sweden). Student's t-statistical tests were performed (the confidence interval was 0.95) using the STATISTICA 10 (StatSoft, Kraków, Poland).

The area of healthy breast and treated breast was defined for each patient. Depending on the size and structure of the breasts, it was adapted to the anatomy of each patient.

3. Results

The paper compared thermograms of patients after surgery and mastectomy up to 5 years after radiotherapy. Thermal images for example patients after surgery (A) and mastectomy (B) are presented in Figures 1–5. White frames determine the treatment area.

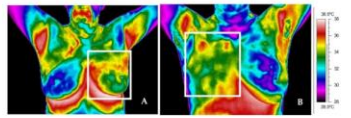


Figure 1. Thermal image of representative patient after surgery (A) and mastectomy (B) taken up to 1 year after the end of radiotherapy treatment.

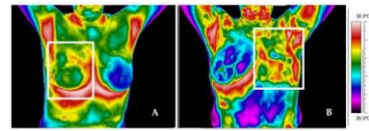


Figure 2. Thermal image of representative patient after surgery (A) and mastectomy (B) taken over 1 year and up to 5 years after the end of radiotherapy treatment.

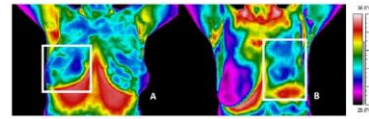


Figure 3. Thermal image of representative patient after surgery (A) and mastectomy (B) taken over 5 years after the end of radiotherapy treatment.

The thermograms (Figure 1A,B) were performed up to 1 year after the end of treatment. Figure 1A shows a thermal image for a patient after left breast surgery. The thermal asymmetry between the treatment and healthy breasts can be easily seen. The difference between the mean temperatures of the whole breast area is 1.0 °C. Figure 1B shows a thermal image for a patient after right breast mastectomy. The difference in mean temperature between the analyzed chest sides is 1.1 °C.

Figure 2A,B shows thermal images performed over 1 year and up to 5 years after RT. Figure 2A presents a thermogram of a patient after right breast surgery where the difference between the breast temperatures is 1.3 °C, and Figure 2B shows a thermogram for a patient after left breast mastectomy and the mean temperature difference in the corresponding areas is 1.7 °C. The thermal asymmetry between the breasts in the temperature distribution is clearly visible. The treated area has a higher temperature than the healthy area.

The last presented Figure 3A,B includes thermal images for patients that were taken more than 5 years after RT. Figure 3A shows a thermogram for a patient after right breast surgery for whom the mean temperature value in the left breast was 33.3 °C; however, the mean value in the treated right breast was higher by only 0.1 °C and was 33.4 °C. On the other hand, Figure 3B shows a thermogram for a patient after left breast mastectomy for whom the temperature difference between the studied sides of the chest is 0.4 °C. Below (Figure 4) are sample thermograms for a patient after mastectomy (A) and for a patient after conserving surgery (B) before RT.

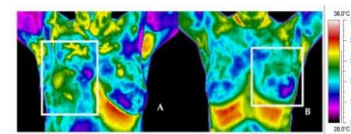


Figure 4. Thermal images for representative patient after mastectomy (A) and conserving surgery (B).

The thermogram does not show any disproportions; it resembles a thermogram of a healthy patient (Figure 5).

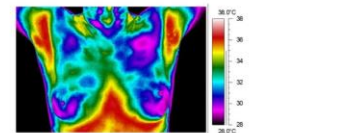


Figure 5. Thermal image for representative healthy woman.

The research group after RT was divided into three subgroups defined by the time that has passed after completed radiotherapy. In the table below (Table 2) the division into groups and the temperature difference between the irradiated area and a healthy breast are collected. The temperature differences between the breasts of healthy women, women after conserving surgery before RT and women after mastectomy before RT are also presented below.

Table 2. The average temperature difference between the irradiated area and a healthy breast depending on the irradiation time.

Patients after Surgery		Patients after Mastectomy	
Time after radiotherapy	Temperature difference between irradiated and healthy breast (°C)	Time after radiotherapy	Temperature difference between irradiated and healthy breast (°C)
Up to 1 year	0.90 ± 0.21	Up to 1 year	0.99 ± 0.14
Over 1 year up to 5 years	1.20 ± 0.25	Over 1 year up to 5 years	1.68 ± 0.27
Over 5 years	0.30 ± 0.11	Over 5 years	0.42 ± 0.13
Temperature difference between breasts for healthy women (°C)		Temperature difference between breasts for women after conserving surgery (°C)	
0.21 ± 0.05		0.30 ± 0.09	
		Temperature difference between breasts for women after mastectomy (°C)	
		0.40 ± 0.12	

It should be underlined that the highest temperature difference was observed in the patients who were irradiated over 1 year and up to 5 years after RT. The temperature differences between the groups up to 1 year after radiotherapy and over 1 year and up to 5 years after radiotherapy are not statistically significant, while in comparison with the group over 5 years after radiotherapy, statistically significant differences were obtained ($p < 0.05$) (Figures 6 and 7). Another analysis carried out in the study was the comparison of temperature differences in the skin of irradiated patients with a control group of healthy women, women after conserving surgery and women after mastectomy. Statistical significance ($p < 0.05$) was confirmed as shown in Figures 6 and 7, respectively. The arrows in the graph indicate statistical significance between the study groups.

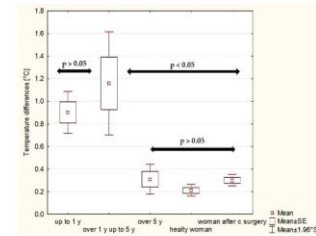


Figure 6. The average temperature difference for irradiated patients after surgery obtained between breasts in three time intervals: up to 1 year ago, over 1 year and up to 5 years ago and over 5 years ago for patients after surgery. The results for healthy women and women after conserving surgery have been added to the comparison.

It can be observed that the average temperature differences between the breasts in the group of patients irradiated over 1 year and up to 5 years after treatment were about 1.20 °C for patients after surgery and 1.68 °C for those after mastectomy. On the other hand, those differences decreased for patients over 5 years after RT to 0.30 °C and 0.42 °C, respectively. In the group of healthy patients, no disproportions between the average temperatures in the breasts were observed. The mean value of this difference was about 0.21 °C. The temperature difference was 0.30 °C for patients after conserving surgery and 0.40 °C for patients after mastectomy. It can be observed that the values in each time interval after radiotherapy are slightly higher for patients after mastectomy (Figure 8), but the values are not statistically significant.

Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6891

7 of 11

Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6891

8 of 11

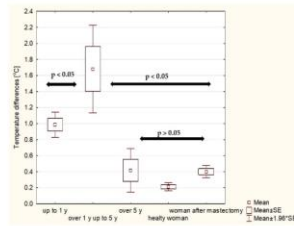


Figure 7. The average temperature difference for irradiated patients after mastectomy obtained between breasts in three time intervals: up to 1 year ago, over 1 year and up to 5 years and over 5 years ago for patients after mastectomy. The results for healthy women and women after mastectomy have been added to the comparison.

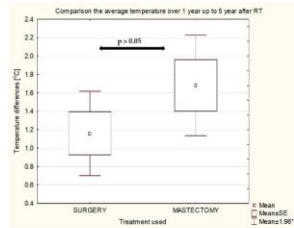


Figure 8. Comparison of mastectomy and surgery for the group of patients over 1 year up to 5 years after radiotherapy.

4. Discussion

Late skin lesions appear within a few months or years after the end of treatment with ionizing radiation. It usually takes the form of: skin hypo- or hyperpigmentation, hyperkeratosis, dryness, telangiectasia, skin atrophy and discontinuity [38–40]. Skin changes after radiotherapy for breast cancers of varying severity are found in practically 90% of women. It is not a serious complication, but sometimes its recovery takes a long time and is onerous

for the patient. The main principle in the treatment of skin complications is proper hygiene and care for the irradiated area.

The severity of acute and late skin side effects of breast cancer irradiation is dependent on many physical and clinical factors, especially the total radiation dose, fractionation, irradiated volume, patient's age, comorbidities and genetic predisposition. In the course of radiotherapy, skin toxicity remains an important clinical problem for many patients [41–47]. However, it is difficult to estimate the frequency and intensity of these adverse effects.

Various classification systems are available. The most frequently used are the RTGQ (Radiation Therapy Oncology Group)/EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) scale, the LENT (Late Effects Normal Tissue Task Force) SOMA (Subjective, Objective, Management, Analytic) scale and the Common Toxicity Criteria scale, the Dische scale, the Franco-Italian Glossary scale and the NCI (National Cancer Institute) system [3]. Radiation-induced tissue injury occurs on a functional, cellular and gross level. RT induces the generation of short-lived free radicals, irreversible breaks in cellular DNA, and an inflammatory response caused by a proinflammatory cytokine cascade (IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, TNF- α), chemokines (IL-8, eotaxin, CCR receptor), receptor tyrosine kinase and adhesion molecules (ICAM-1, VCAM, E-selectin). Tissue healing is impaired by the destruction of the basal keratinocytes and each additional exposure to RT results in further direct tissue injury, inflammation and impaired epithelial regeneration, all of which leads to the development of acute radiation injury [16,38]. Such reactions lead to metabolism changes in the treated tissue not only on the surface but also beneath the skin. Thus, it results in body temperature changes that have been observed in conducted studies and shown in results even a few years after radiotherapy. Rarely, acute radiation fails to heal and, consequently, late changes from RT may develop, which include chronic wounds and skin necrosis [16]. Differently, chronic radiation dermatitis is a true late-stage reaction that only develops months to years after exposure to RT. The condition is rare in patients who only experienced minimal acute radiation dermatitis and so may develop in near-normal-appearing skin [5]. Chronic radiation dermatitis may explain our observation of the differences in skin temperature in patients over 5 years after breast radiotherapy. However, it is difficult to define the temperature rise pathogenesis. The development of chronic radiation dermatitis is related to the cytokine TGF- β , which is a regulatory protein controlling the proliferation and differentiation of many cell types, wound healing and the synthesis of extracellular matrix proteins in the normal tissue inflammatory response and development of late radiation-induced fibrotic changes [4]. The pathogenesis of telangiectasia development is thought to be in part due to acutely damaged microvasculature and the production of platelet-derived growth factor (PDGF) and fibroblast growth factor by damaged cells [16]. The development of radiation-induced fibrosis is induced by inflammation following RT and continues for months up to years [3]. TNF- α , IL-6 and IL-1 are related to the inflammatory response, while TGF- β and PDGF stimulate fibroblast activity and enhance the production of extracellular matrix proteins [17,39]. These changes and radiation-induced alterations of the microvasculature provide significant late toxicity of RT [16]. Moreover, it influences the metabolism in tissue so its range as well as magnitude may be easily detected in thermal imaging. However, it is not specifically used for just one form of the mentioned processes but will indirectly describe most or even all of them. One way or another thermal imaging may be helpful in the estimation of the range of occurrence of processes that lead to temperature change.

It should be underlined that the obtained results confirmed that temperature changes in patients after radiotherapy are variable and dependent on time. Moreover, it can be concluded that it is an appropriate solution to divide patients into different groups defined by periods of time that have passed since their treatment. In the study group, the difference between the healthy and irradiated breast was the greatest in the studied period over 1 year and up to 5 years after the end of treatment. After this period, the temperature differences decreased. It is worth noting that in patients who were treated with radiotherapy more than 5 years ago, the difference between the treated and healthy breasts for patients after

Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6891

9 of 11

Int. J. Environ. Res. Public Health 2022, 19, 6891

10 of 11

surgery (0.30 °C) and after mastectomy (0.42 °C) were similar to the differences in healthy patients (0.21 °C). These results are consistent with the information sourced from the available literature and confirm an increase in temperature in the treated breast area with the appearance of late skin lesions from several months to several years after the end of treatment. The differences in the mean temperatures for patients after mastectomy were higher than the values for patients after surgery in each time interval. This is probably related to the differences in target volumes in postmastectomy patients (CTV includes skin). In addition, the cause could be due to the utilization of the bolus, i.e., a tissue-equivalent material placed on the postmastectomy scar in order to increase the skin dose, which may lead to a higher risk of radiation dermatitis.

Special patient care and observation with the use of a thermal imaging camera makes it more possible to define precisely the duration of a patient's recovery and to specify the exact time at which imaging the changes resulting from the action of ionizing radiation on the treated tissue is possible.

5. Conclusions

The use of thermal imaging in the evaluation of skin temperature changes after radiotherapy showed that the average temperature in breast area varies for a long time after breast cancer radiotherapy. The biggest temperature difference was observed in the period over 1 year and up to 5 years after radiotherapy. However, more than five years after the end of treatment, the differences between the thermal asymmetry (mean temperatures) between the breasts were at their lowest level. Additionally, it seems that the temperature stabilizes and is close to values obtained in the non-irradiated body side, although the values were still higher than in the examined healthy women. It is necessary to expand the research group in order to confirm the effectiveness of the use of thermovision in the control of patients after radiotherapy.

Author Contributions: Conceptualization, A.B., D.P. and B.L.; methodology, A.B. and D.P.; software, A.B., D.P. and A.C.; validation, A.S., K.S., L.M., A.C. and A.K.; formal analysis, A.B. and A.C.; investigation, K.S. and A.C.; resources, B.L. and K.S.; data curation, A.B. and D.P.; writing—original draft preparation, A.B. and D.P.; writing—review and editing, A.B., K.S., L.M. and A.C.; visualization, A.B. and D.P.; supervision, B.L., A.S., K.S., A.C. and A.K.; project administration, A.B., D.P. and B.L.; funding acquisition, K.S. and A.C. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the Bioethics Committee of the Oncology Center-Maria Skłodowska-Curie Institute in Warsaw on 6 October 2016, which was confirmed in opinion No. 38/2016.

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study. **Data Availability Statement:** Not applicable.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Niwirńska, A.; Galecki, J. Current indications and methods of postoperative radiation therapy—Repetition before the exam. *Onkol. Clin. Prax.* **2016**, *12*, 18–24.
- Censibella, S.; Claes, S.; Olandini, M.; Brackers, R.; Thijss, H.; Bulters, P. Retrospective study of radiotherapy-induced skin reactions in breast cancer patients: Reduced incidence of moist desquamation with a hydroactive colloid gel versus despanthenol. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2014**, *18*, 499–504. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Denham, J.W.; Houer-Jensen, M. The radiotherapeutic injury—A complex 'wound'. *Radiation Oncol.* **2002**, *63*, 129–145. [\[CrossRef\]](#)
- Sancho, A.G.; González, I.B.; Carazo, J.L.S.; Pitarroyo, J.C.G.; Martínez, A.E.; González, A.V.; Torrealba, J.L.L. Evaluation of acute skin toxicity in breast radiotherapy with a new quantitative approach. *Radiation Oncol.* **2017**, *12*, 54–59. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Pietz, N.B.; Brian, J.S. Acute and Chronic Cutaneous Reactions to Ionizing Radiation Therapy. *Dermatol. Ther.* **2016**, *6*, 185–206. [\[CrossRef\]](#)

- Canney, P.A.; Dean, S. Transforming growth factor beta: A promoter of late connective tissue injury following radiotherapy? *Br. J. Radiol.* **1990**, *63*, 620–623. [\[CrossRef\]](#)
- Bojakowska, U.; Kalinowski, P.; Kowalska, M.E. Epidemiologia i profilaktyka raka piersi – Epidemiology and prophylaxis of breast cancer. *J. Educ. Health Sport* **2016**, *6*, 701–710. [\[CrossRef\]](#)
- Kopans, D.B. "Early" breast cancer detection using techniques other than mammography. *AJR* **1984**, *143*, 645–646. [\[CrossRef\]](#)
- Szendecki, M. *Kryteria Rozpoznawania i Wczesnej Opisy Chorób Nowotworowych*; Via Medica: Gdańsk, Poland, 2015; ISBN 978-83-759-811-5.
- Ellis, L.M.; Fisher, I.J. Angiogenesis and breast cancer metastasis. *Lancet* **1995**, *346*, 388. [\[CrossRef\]](#)
- Gamagami, P. *Atlas of Mammography: New Early Signs in Breast Cancer*; Blackwell Science: Oxford, UK, 1986.
- Rosenberg, D.A.; Chaet, M.S.; Bass, R.C. Nitric Oxide: An Overview. *Am. J. Surg.* **1995**, *170*, 292. [\[CrossRef\]](#)
- Nakamura, Y.; Yasuda, H. Nitric Oxide in Breast Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 1201–1207. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Anbar, M. Hyperthermia of the cancerous breast: Analysis of mechanism. *Cancer Lett.* **1984**, *19*, 23. [\[CrossRef\]](#)
- Harper, J.L.; Franklin, L.E.; Jemette, J.M.; Agnoro, E.G. Skin Toxicity During Breast Irradiation: Pathophysiology and Management. *Semin. Oncol.* **2004**, *31*, 78. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Hynes, S.R.; Strom, E.A.; File, C. Radiation dermatitis: Clinical presentation, pathophysiology and treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2006**, *54*, 28–46. [\[CrossRef\]](#)
- Bentzen, S.M. Preventing or reducing late side effects of radiation therapy: Radiobiology meets molecular pathology. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, *6*, 702–713. [\[CrossRef\]](#)
- Chmielewski, L.; Kulikowski, L.J.; Nowakowski, A. *Ochronianie Biomedyczne*; Akademia Oficyna Wydawnicza EXIT: Warsaw, Poland, 2003.
- Bauer, J.; Harari, P.; Zdziński, J.; Mielczarek, W.; Podbielska, H. Thermovision and its applications in medicine. *Acta Bio Opt. Inf. Med.* **1997**, *3*, 121–131.
- Podbielska, H.; Szarek, A. *Biomedyczne Zastosowania Termowizji*; Oficyna Wydawnicza: Wrocław, Poland, 2014.
- Ring, E.F.J. Progress in the measurement of human body temperature. *IEEE Eng. Med. Biol. Mag.* **1989**, *7*, 19–24. [\[CrossRef\]](#)
- Ring, E.F.J.; Ammer, K. The Technique of Infrared Imaging in Medicine. In *Infrared Imaging*; IOP Publishing Ltd.: Bristol, UK, 2015. [\[CrossRef\]](#)
- Ring, E.F.J.; Ammer, K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol. Meas.* **2012**, *33*, R33–R46. [\[CrossRef\]](#)
- Ammer, K. The Galmorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermal. Int.* **2008**, *18*, 125–129.
- Ammer, K.; Ring, E.F.J. *The Thermal Image in Medicine and Biology*; Ulmer-Verlag: Vienna, Austria, 1995.
- Cholewicka, A.; Kajewska, J.; Kaweckie, M.; Sierost-Sloftry, K.; Saneck, A. How to use thermal imaging in venous insufficiency? *J. Therm. Anal. Calorim.* **2017**, *130*, 1317–1326. [\[CrossRef\]](#)
- Ng, E.Y.K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor. *Int. J.* **2009**, *46*, 849–859. [\[CrossRef\]](#)
- Amalric, R.; Giraud, D.; Altshuler, C.; Amalric, F.; Spitalier, J.M.; Brandone, H.; Aymé, Y.; Gardiol, A.A. Does infrared thermography truly have a role in present day breast cancer management. *Biomol. Ther.* **1982**, *197*, 269–278.
- Jones, C.H. Thermography of the female breast: A five-year study in relation to the detection and prognosis of cancer. In *Diagnosis of Breast Disease*; Parsons, C.A., Ed.; University Park Press: London, UK, 1983; pp. 214–234. [\[CrossRef\]](#)
- Head, J.F.; Lipari, C.A.; Elliot, R.L. Comparison of mammography and breast infrared imaging: Sensitivity, specificity, false negative, false positive, positive predictive value and negative predictive value. In Proceedings of the First Joint BMES/EMBS Conference, 1999 IEEE Engineering in Medicine and Biology 21st Annual Conference and the 1999 Annual Fall Meeting of the Biomedical Engineering Society, Atlanta, GA, USA, 13–16 October 1999. [\[CrossRef\]](#)
- Keyserlingk, J.R.; Abigman, F.D. Infrared imaging of the breast: Initial supranasal using high-Resolution digital technology in 100 successive cases of stage 1 and 2 breast cancer. *Breast J.* **1998**, *4*, 241–245. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Herman, C.; Cettingui, M.P. Quantitative visualization and detection of skin cancer using dynamic thermal imaging. *J. Vis. Exp.* **2011**, *51*, 2079. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Prasad, S.S.; Ramachandra, L.; Kumar, V.; Davea, A.; Mesthac, L.K.; Venkataram, K. Evaluation of efficacy of thermographic breast imaging in breast cancer: A pilot study. *Breast Dis.* **2016**, *36*, 143–147. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
- Ng, E.Y.K.; Sudharsan, N.M. Numerical computation as a tool to aid thermographic interpretation. *J. Med. Eng. Technol.* **2001**, *25*, 83–86. [\[CrossRef\]](#)
- Kennedy, D.; Lee, T.; Seely, D. A comparative review of thermography as a breast screening technique. *Integr. Cancer Ther.* **2009**, *8*, 9–16. [\[CrossRef\]](#)
- Cholewicka, A.; Saneck, A.; Klimas, A.; Sierost, A.; Drzazga, Z. Thermal imaging application in chronic venous disease: Pilot study. *J. Therm. Anal. Calorim.* **2013**, *115*, 1609–1618. [\[CrossRef\]](#)
- Head, J.F.; Wang, F.; Elliot, R.L. Breast thermography is a noninvasive prognostic procedure that predicts tumor growth rate in breast cancer patients. *Am. N.Y. Acad. Sci.* **1993**, *698*, 153–158. [\[CrossRef\]](#)
- McKinnon, F.; Hanson, W. Radiobiology of the skin. In *Physiology, Biochemistry and Molecular Biology of the Skin*; Goldsmith, L., Ed.; Oxford University Press: Oxford, UK, 1991; p. 976.

Int. J. Environ. Res. Public Health **2022**, *19*, 6891

39. Martin, M.; Lefaix, J.; Delanian, S. TGF-beta1 and radiation fibrosis: A master sw *Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2000**, *47*, 277–290. [[CrossRef](#)]
40. Maillot, O.; Leduc, N.; Atallah, V.; Escarmant, P.; Petit, A.; Belhomme, S.; Sargos, Toxicity of Breast Radiotherapy Using Thermography: Results of a Prospective Sin 205–210. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Morales-Cervantes, A.; Kolosovas-Machuca, E.S.; Guevara, E.; Reducindo, M.M.; F An automated method for the evaluation of breast cancer using infrared thermogr
42. Carmen, L.; Ambrosone, C.B.; Kropp, S.; Helmbold, I.; Schmezer, P.; von Fournie Chang-Claude, J. Predictive factors for late normal tissue complications following *Res. Treat.* **2007**, *106*, 143–150. [[CrossRef](#)]
43. Fox, S.B.; Generali, D.G. Breast tumour angiogenesis. *Breast Cancer Res.* **2007**, *9*, 211
44. Plaza, D.; Baic, A.; Lange, B.; Stanek, A.; Ślosarek, K.; Kowalczyk, A.; Cholewka, A. in Breast Cancer Radiotherapy—First Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**
45. Karthiga, R.; Narasimhan, K. Medical imaging technique using curvelet transfo diagnosis of breast cancer from thermal image. *Pattern Anal. Appl.* **2021**, *24*, 981–99
46. Macedo, M.; Santana, M.; Wellington, P.; dos Santos, W.P.; Menezes, R.; Bastos-Fil image analysis: A data-driven approach based on swarm intelligence and superv *Appl. Soft Comput.* **2021**, *109*, 107533. [[CrossRef](#)]
47. Sánchez-Cauce, R.; Pérez-Martin, J.; Luque, M. Multi-input convolutional neur thermal images and clinical data. *Comput. Methods Programs Biomed.* **2021**, *204*, 106