

INSTYTUT INŻYNIERII BIOMEDYCZNEJ, WYDZIAŁ NAUK ŚCISŁYCH I TECHNICZNYCH

mgr inż. ŁUKASZ KAPEK 8471

Termiczna ocena efektów brachyterapii i terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry

Rozprawa doktorska

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

Chorzów, 2022

Pragnę serdecznie podziękować

Promotorowi dr hab. prof. UŚ Armandowi Cholewce, za wieloletnią współpracę, wsparcie merytoryczne, poświęcony czas oraz wszelką pomoc okazaną w trakcie studiów, Zakładzie Brachyterapii Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach za liczne konsultacje i pomoc w realizacji badań, w szczególności kierownikowi dr. Piotrowi Wojcieszkowi Profesor Agacie Stanek za wsparcie merytoryczne i pomoc w badaniach. Zakładowi Fizyki Medycznej Narodowego Instytutu Onkologii w Gliwicach za cierpliwość i wsparcie w trakcie przeprowadzania badań i pisania pracy

> Żonie Katarzynie za wsparcie i motywacje podczas pisania tej pracy. Rodzicom za wsparcie w każdym możliwym aspekcie.

Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW	6
STRESZCZENIE	7
ABSTRACT	8
WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ	9
WSTĘP	33
1. Wprowadzenie	33
2. Cel pracy	34
II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA	35
1. Podstawy fizyczne	35
1.1. Promieniowanie podczerwone	35
1.2. Ciało doskonale czarne	36
1.3. Prawa opisujące promieniowanie ciała czarnego	38
1.4. Emisyjność ciał	39
1.5. Prawa opisujące wymianę ciepła	40
1.6. Detekcja promieniowania podczerwonego	42
2. Podstawy medyczne	47
2.1 Rak podstawnokomórkowy skóry	47
2.2 Terapia fotodynamiczna	51
2.2.2 Selektywność PDT	54
4. Brachyterapia	55
4.1. Brachyterapia skóry HDR	56
4.2. Obliczanie dawki zadanej przez źródło w punkcie	58
III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA	59
5. Monitorowanie efektów terapii fotodynamiczne w leczeniu	raka
podstawnokomórkowego za pomocą termowizji	60
5.1. Materiał i metodyka	60

5.2. Wyniki
5.3. Dyskusja
5.4. Wnioski
6. Parametry fizyczne w obrazowaniu termicznym raka podstawnokomórkowego
leczonego za pomocą HDR w brachyterapii71
6.1. Materiał i metodyka71
6.2. Wyniki72
6.3. Dyskusja76
6.4. Wnioski
7. Podsumowanie
LITERATURA
SPIS RYCIN
SPIS TABEL

WYKAZ SKRÓTÓW

AAPM - American Association of Physicists in Medicine - Amerykańskie Stowarzyszenie Fizyków w Medycynie

- ALA Aminolevulinic Acid kwas aminolewulinowy
- BCC Basal Cell Carcinoma rak podstawnokomórkowy
- BT Brachytherapy
- IR -- Infrared -- podczerwień
- HDR BT High Dose Rate Brachytherapy brachyterapia wysokodawkowa
- UV światło ultrafioletowe
- ICWG Interstitial Collaborative Working Group
- LDL Low Density Lipoproteins lipoproteiny o małej gęstości
- PDT Photodynamic Therapy terapia fotodynamiczna
- $PS-Photosensitizer\mbox{--}fotouczulacz$
- ROS Reactive Oxygen Species reaktywnych form tlenu

STRESZCZENIE

W XXI wieku termografia gwałtownie zyskuje na popularności w wielu dziedzinach, w szczególności w medycynie. Obrazowanie termiczne jest metodą bezpieczną oraz nieinwazyjną, dająca duży potencjał na uzyskanie dodatkowych informacji w diagnostyce i obserwacji zmian nowotworowych (w szczególności zmian agresywnych). Zmiany te charakteryzują się wzmocnionym metabolizmem co przekłada się na zwiększenie temperatury w obszarze zmiany. Niniejsza praca dotyczy analizy termicznej zmian skórnych wywołanych przez raka podstawnokomórkowego (ang. Basal Cell Carcinoma - BCC) wraz z efektami termicznymi spowodowanymi leczeniem przy użyciu terapii fotodynamicznej oraz brachyterapii. W przypadku badań nad oceną efektów termicznych PDT w leczeniu BCC analizy temperaturowe zostały przeprowadzone dla obszaru zmiany nowotworowej. Uzyskano istotny statystycznie kilkukrotny wzrost pola powierzchni określonego za pomocą izotermy już w 5 minucie od rozpoczęcia leczenia w stosunku do obszaru pierwotnie uznanego za zmianę nowotworową. Uzyskane wyniki mogą sugerować większy zakres procesów kancerogennych niż zakładany. W przypadku badań nad oceną efektów termicznych brachyterapii, analizy temperaturowe zostały przeprowadzone dla obszaru zmiany nowotworowej wraz z otaczającą go zdrową tkanką oraz obszarem referencyjnym, który został zdefiniowany jako obszar umieszczony symetrycznie względem linii pośrodkowej ciała. Analiza danych ukazała istnienie dwóch rodzajów odpowiedzi termicznej tkanek. Obecnie nie ma odpowiedzi jak uzyskane dane mogą wpłynąć na praktykę kliniczną. Wykorzystanie termografii w podczerwieni jako szybkiej i bezpiecznej metody obrazowania dla pacjentów z zmianami nowotworowymi na powierzchni ciała daje możliwość uzyskania dodatkowym informacji, które mogą być pomocne w planowaniu terapii. Obrazowanie termiczne daje również możliwość w pewnym stopniu do kontroli miejscowej zmian nowotworowych.

Słowa kluczowe: termografia, terapia fotodynamiczna, brachyterapia HDR, rak podstawnokomórkowy

ABSTRACT

In the 21st century, thermography is rapidly gaining popularity in many fields, particularly in medicine. Thermal imaging is a safe and non-invasive method that offers great potential for obtaining additional information in the diagnosis and observation of cancerous lesions (particularly aggressive lesions). These lesions are characterised by enhanced metabolism which translates into increased temperature in the lesion area. This thesis is concerned with the thermal analysis of skin lesions caused by basal cell carcinoma (BCC) together with the thermal effects caused by treatment with photodynamic therapy and brachytherapy. For the study to evaluate the thermal effects of PDT in the treatment of BCC, temperature analyses were performed for the area of the tumour lesion. A statistically significant increase of several times the area determined by isotherms was obtained as early as 5 minutes after the start of treatment in relation to the area originally considered as a cancerous lesion. The results obtained may suggest a greater extent of carcinogenic processes than assumed. For the study to evaluate the thermal effects of brachytherapy, temperature analyses were carried out for the area of the cancerous lesion together with the surrounding healthy tissue and a reference area, which was defined as an area placed symmetrically with respect to the midline of the body. Analysis of the data showed the existence of two types of thermal response of the tissues. At present, there is no answer as to how the data obtained may affect clinical practice. The use of infrared thermography as a fast and safe imaging method for patients with cancerous lesions on the surface of the body offers the possibility of obtaining additional information that can assist in therapy planning. Thermal imaging also provides the opportunity to some extent for local control of cancerous lesions.

Keywords: thermography, photodynamic therapy, HDR brachytherapy, basal cell carcinoma

WYKAZ PUBLIKACJI WCHODZĄCYCH W SKŁAD ROZPRAWY DOKTORSKIEJ

Na niniejszą rozprawę składa się cykl dwóch publikacji

Publikacja 1.

Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging, Kapek Łukasz, Cholewka Armand, Szurko Agnieszka Maria, Sieroń Karolina, Sieroń Aleksander, Kwiatek Sebastian, Stanek Agata Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, nr 101845, 2020, s. 1-20, DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101845. IF: 3.631 MEN: 70

Publikacja 2

Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy – first study.

Kapek Łukasz, Cholewka Agnieszka, Szurko Agnieszka, Stanek Agata, Szlag Marta, Ślosarek Krzysztof, Wojcieszek Piotr, Cholewka Armand; Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022 DOI: 10.5603/RPOR.a2022.0114 MEN: 100

Oświadczenie o wkładzie pracy – publikacja nr 1

Publikacja:

Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging.

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, nr 101845, 2020, s. 1-20, DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101845.

Autorzy publikacji

Łukasz Kapek, Armand Cholewka, Agnieszka Szurko, Karolina Sieroń, Aleksander Sieroń, Sebastian Kwiatek, Agata Stanek

Oświadczenie o wkładzie pracy w wyżej wymienioną publikację i wyrażenie zgody na wykorzystanie pracy w rozprawie doktorskiej mgr inż. Łukasza Kapka

Lp.	Autor	Zakres wkładu w pracę	Udział %	Podpis
1	Lukasz Kapek	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, analiza wyników, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, wykonanie rysunków/ tabel	45	Leiph
2	Armand Cholewka	koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, analiza wyników, nadzór merytoryczny, przygotowanie oryginalnego projektu, nadzór nad projektem,	15	J. Cell
3	Agnieszka Szurko	pisanie – recenzja i redakcja pracy	10	Sucho
4	Karolina Sieroń	nadzór merytoryczny	5	Kalderie
5	Aleksander Sieroń	nadzór merytoryczny, recenzja i redakcja pracy	5	
6	Sebastian Kwiatek	zebranie pomiarów	5	Shutch
7	Agata Stanek	koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, recenzja i redakcja pracy, nadzór nad projektem,	15	later

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 31 (2020) 101845



Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging



Łukasz Kapek^{a,b}, Armand Cholewka^a, Agnieszka Szurko^a, Karolina Sieroń^c, Aleksander Sieroń^{d,e}, Sebastian Kwiatek^d, Agata Stanek^{f,}

⁶ Faculty of Science and Technology, University of Silesia, Katowice, Bankowa Street, 40-007 Katowice, Poland
¹⁰ Department of Medical Physics, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Wybrzeie Armii Krajowej 15, Gliwice, Poland
⁶ Faculty of Health Sciences in Katowice, Medical University of Silesia, Chair of Physiotherapy, Department of Physical Medicine, Medyków Street 12, 40-752 Katowice,

¹ Pacifity of Instants Oceanics in Noteman, Instants, Instant

ARTICLE INFO

ABSTRACT

20	
Keywords:	Background: One of the most frequent type of malignant skin lesion (almost 95 percent of all skin tumours) is
Thermal imaging	basal cell carcinoma (BCC). It is often treated by radiotherapy using ionizing radiation as well by photodynamic
Temperature Basal cell carcinoma Thermovision Diagnostic	therapy (PDT) which is a selective method directed only on cancer cells and well tolerated by patients.
	Materials and methods: Eight male patients of the Department and Clinic of Internal Diseases, Angiology and
	Physical Medicine in Bytom, Medical University of Silesia, in Katowice, Poland suffering from basal cell carci- noma were monitored by thermovision during the photodynamic therapy. All lesions were diagnosed as su- perficial were confirmed by histopathological examination.
	Results: The dynamics of changes observed in the isotherm area during the therapy can provide physicians with additional information. The significant increase of observed isotherm area in comparison to the lesion area diagnosed by a physician was confirmed, which may be connected with the increased metabolism processes occurring in the tissue surrounded the lesion.
	Conclusion: The obtained results based on the temperature gradient changes in the lesion vicinity area may bring some new information describing the range of biochemical and physiological processes occurring during pho- todynamic therapy.

1. Introduction

There are different types of skin lesions that can be seen on the body surface but the most serious are malignancies. There are three major types of skin cancers: basal cell carcinoma (BCC), squamous cell carcinoma (SCC), and melanoma. The first two skin cancers are grouped together as non-melanoma skin cancers (NMSC). 95 % of all the skin tumours is basal cell carcinoma (BCC) [1,2].

Basal cell carcinoma is located mainly in sun-exposed areas such as arms, head and neck [1,2]. Because life expectancy affects the duration of exposure to sunlight, with age, the likelihood of BCC is greater, affecting primarily middle-aged and older people, as well as I and II skin phenotypes [3]. The patients with superficial BCC show a complete response rate of 92 % in the treatment with topical ALA-PDT, whereas

nodular BCC patients, only 71 % [4].

There is nowhere a greater need for complementary and successful detection methods than among the applications to the skin tumours in particular the morpheiform BCC type which has shown to be extremely difficult to treat [2]. Early diagnosis of BCC gives very good prognosis and treatment results as well as satisfactory cosmetic effects [5,6]. Therefore, patients need very fast, cheap and publicly available diagnostic methods. In everyday dermatological practice differentiation between malignant and benign tumour requires biopsy and microscopic examination. The possibility of saving the patient stress, pain and time associated with biopsy, which can be avoided by implementing a reliable diagnostic method, is not to be neglected [7]. First of all, however, the biopsy does not provide information about the margins of lesions, which is important for treatment planning and surgical resection [3].

* Corresponding author. E-mail address: astanek@tlen.pl (A. Stanek).

https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2020.101845

Received 8 March 2020; Received in revised form 25 May 2020; Accepted 26 May 2020 Available online 31 May 2020 1572-1000/ © 2020 Elsevier B.V. All rights reserved.

Effective photodiagnosis would also contribute to reducing the costs of evaluating tissue. Thus, the activities of photodiagnostic techniques are focused primarily on demarcating normal from diseased tissue, assessing the response to treatment, but also on enabling the distinction between benign and malignant lesion without using a histological biopsy [6].

Photodynamic (PDD) or Fluorescence (FD) diagnostics use exogenous compounds, usually photosensitizers like δ -5 aminolevulinic acid (ALA) or methyl-5-aminolevulinic acid (MAL) considered as prodrugs, which increase cancer-specific accumulation of porphyrins such as uroporphyrin, coproporphyrin and protoporphyrin PpIX [8,9]. While ALA is a non-fluorescent endogenous compound that is involved in the heme biosynthesis cell pathway, the intermediate stage of which leads to the formation of fluorescent protoporphyrin IX, Intensity of autofluorescence signal from normal tissue is higher in a tumour in the range 450-550 nm, but lower in the range 600-700 nm, therefore higher protoporphyrin IX level in the tumour increase the fluorescence contrast between healthy and pathological tissue and facilitate accurate location of the lesion [10]. Tumour may also show an increased fluorescent signal for several other reasons, such as increased blood volume due to thickening of the epithelial layer or a dense microvasculature in advanced stages. It is also known that tumours often have a highly heterogeneous structure and some of them may show inflammation and hyperplasia as well as a proliferation of connective tissue, which significantly increases green and blue fluorescence [11].

The treatment of BCC involves the use of surgical methods, such as excision of the lesion with a healthy tissue margin, curettage, electrocoagulation, as well as cryosurgery and a CO₂ laser, but also non-surgical ones, such as radiotherapy (especially brachytherapy), photodynamic therapy or topical treatment with imiquimod. Among them, photodynamic therapy (PDT) is a selective method directed only on cancer cells, and therefore causing slight side effects and high tolerance in patients. [4–6]. There are many papers about BCC treatment considering the PDT [12–14].

Oncology still needs selective active and quick methods to treat different types of cancers. It seems that PDT possessed such advantages. PDT gives a possibility to destroy tumour only by using photosensitizer selectively gathered in the pathological tissue and the light with optimal wavelength which trigger the photochemical effects in cancer cells.

So, the major goal of PDT is to destroy the tumour cells, leaving healthy tissue safe as much as possible. After a photosensitizer administration to the tumour cells the lesion region is irradiated by higher power light source (red light) than used in Photodynamic Diagnosis (PDD) causing the activation of chemical processes leading to destroy the tumour cells in two different ways what was widely described in literature [1–9].

All the mentioned processes have significant influence on the tissue metabolism and therefore also change the temperature. It should be also noted that PDT requires applying light to the target tissue, either directly or using fibre optics. That means that PDT as well as PDD are mainly used for the body/skin surface, which is the main limitation of this method. However, the advantages of PDT are beneficial due to its impact only on cancer cells when the photosensitizer is accumulated in the tumour and selectively irradiated.

This is also the reason why the effects of the PDT can be evaluated by using thermal imaging, which is the main goal of this paper. We are presenting our own experiences and unpublished yet results in thermovision evaluation of the PDT effects in BCC treatment. It was earlier reported that the distribution of skin temperature can dynamically change as a result of internal processes, as well as under the influence of external physical conditions [15,16]. Such phenomenon allows to use the thermal imaging to describe obtained skin temperature gradient changes. It was confirmed that PDT and reactions that take place during the treatment can have influence on tissue metabolism and physiology processes leading to differentiation of body temperature map. Thermovision diagnostics can easily be used in PDD as a quick and non-invasive tool for examining skin lesions, which has been proven in differentiating between benign and malignant skin lesions, characterized by lower and higher average temperatures, respectively, compared to healthy skin temperatures [17–21]. It should be emphasized that thermal imaging can easily detect and visualize skin tumours due to the strong metabolism of their cells, increased energy production in the area and consequently increased body temperature. Another phenomenon which can be seen using thermovision is change in the system of blood vessels, which may be apparent much earlier than a visible lesion due to increased blood flow. Such thermal behavior of tissues was showed in earlier authors' paper where performed studies were carried out for the group of patients in which the presence of BCC was confirmed through biopsy and histopathology methods [18,21].

On the other hand, it should be noted that the ratio imaging and threshold imaging are the basic image processing methods used in diagnostics to visualize the pathological area of the tissue or verify the effects of treatment [1]. However, many factors affect the correctness of the results obtained with their help. When fluctuations in the fluorescence signal intensity occur, threshold-based methods may provide erroneous results, similarly imaging of areas with large curvatures where ratio imaging method become unreliable [1]. Meanwhile, the use of thermography as a method of providing information about the distribution and temperature gradient in the patient's body, and thus also about changes in metabolism or blood flow, can significantly facilitate correct diagnosis [18].

Therefore, in this paper we present a previously unpublished examples where thermography has proven to be useful for demarcating the margin of healthy and pathological tissues and facilitated the interpretation of results obtained by standard methods.

2. Material and methods

Eight male patients of the Department and Clinic of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine in Bytom, Medical University of Silesia, in Katowice, Poland suffering from BCC were monitored by thermovision during the PDT. All lesions were diagnosed as superficial and located on foreheads, cheeks and around the nose. All the skin lesions were confirmed by histopathological examination.

The PDT was performed four hours after the administration of 20 percent ALA (aminolevulinic acid) on the skin lesions. Illumination was performed by a diode laser light source (Diomed) with 630 nm visible red light, with a dose 100 J/cm^2 .

Thermal imaging was performed before and immediately after illumination, as well as after 5, 15, and 30 min during the first session of PDT. Moreover, the control group (8 healthy men) was included in the study but the results were presented earlier [18,22]. In the control group, the irradiation areas were selected so that they were not surrounded by large vessels and were approximately 1 cm diameter circle.

The results consider the research on patients with BCC treated by the PDT within last five years in the Department and Clinic of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine in Bytom. Additional two patients were included into the study group and performed studies complement the trial. A small size of the study group is strongly dependent on payable PDT treatment and selection of the homogenous group of patients.

Just before the therapy all the patients were examined by a physician. They were requested not to smoke, drink alcohol or hot drinks for at least 3 h before thermovision diagnosis which was performed by using a Thermovision Camera E60 Flir Systems, with sensitivity of 50 m K. The skin emissivity was set as 0.98. Measurements were made in a room with a stable temperature (23.0 \pm 1 [°C]) and a humidity of 50 %. Moreover, thermal camera was set perpendicular to the body surface and the distance between camera and body was fixed at 0.5 m according to the standards of thermal imaging diagnostics in medicine [23]. Each patient was at rest before the examination in order for them



Fig. 1. A. The thermograms (left column) and relative images with marked isotherm area (right column) described by temperature threshold equal of mean temperature derived from the lesion area before the therapy for representative patient with BCC treated, (a) before photosensitizer administration, (b) just after illumination, (c) 5 min after illumination, (d) 15 min after illumination. B. Mean temperature of isotherm area for representative patient with BCC treated by PDT.

to acclimatize to the ambient temperature.

During the analysis of thermal images, the isotherm area threshold has been chosen as a mean lesion temperature measured before the therapy. The field of light irradiation was equal to lesion area diagnosed and marked by a physician before the therapy.

It should be underlined that the area taken for temperature threshold reference has been chosen by designated a physician (area was described by a physician as a proper lesion before photosensitizer administration and was marked by making "dots" in several places on the edge of the lesion using a marker). It is a proposal of a new PDT effects evaluation method.

The thermograms were analyzed by a ThermaCAM TM Researcher Pro 2.8 SR-3. Statistical analyses were done in Statistica 10 using a nonparametric Mann-Whitney U test

3. Results

The Fig. 1 shows how isotherm area characterized by a higher temperature that threshold temperature is significantly changing during PDT. To see this problem more clearly the Fig. 1 presents thermal images (A) and the mean temperature time changes of isotherm area (B) before photosensitizer administration (a), just after illumination (b), 5 (c), 15 (d) and (e) 30 min after illumination. It can be seen that area of diagnosed lesion marked before the therapy significantly increased after the illumination (after administering the photosensitizer and using the proper laser light). It can be observed that isotherm area in comparison to the lesion area was more than three times larger. What is more, the area is little increasing even before illumination but after photosensitizer administered.

The strong influence of PDT on the mean isotherm area for the patient group can be seen in Fig. 2. Mean isotherm areas were calculated before start of illumination, and then 5, 15, and 30 min after illumination.

To clearly see the differences in isotherm area between healthy subjects and patients after photosensitizer administration statistical analysis were performed 5 and 15 min after laser illumination. It was confirmed that isotherm area 5 and 15 min after laser illumination is significantly bigger in the patients than in the healthy subjects what was presented in the Fig. 3. Statistical significance level was 0.002 after 5 min and p < 0.0001 in the case of differences obtained after 15 min of the therapy.

The Fig. 4 presents the thermograms of the representative from the control group, which is characterized by smaller area with temperature above threshold level than from BCC group after 5 min mark from



Fig. 2. Mean isotherm area changes calculated for the whole studied group of patients obtained before photosensitizer administration (a), as well as 5 (b), 15 (c) and 30 (d) minutes after illumination, where isotherm area ratio is defined as ARi/AR01, where AR01 is a lesion area diagnosed by a physician before therapy and the AR1 is the area derived from thermal image in therapy time by using the temperature threshold which was equal to the mean lesion temperature measured before the therapy.



Fig. 3. Changes in isotherm area from pre-illumination area to 5 min after laser illumination for healthy subjects and for patients.

illumination.

4. Discussion

It was presented in the previous papers that thermal imaging can show areas connected with increased metabolism and the temperature range observed in the images can be enhanced by different physical factors i.e. low temperature [24,25]. Therefore, thermal imaging may aid the differentiation of benign and malign skin lesions as well as monitoring PDT. The preliminary results with lesions treated by PDT showed wide ranged changes of the temperature gradient in comparison to the thermograms performed in stabilized conditions before the photosensitizer administration and the illumination. It is connected with biochemical and physiological processes related to PDT. The observed tissue thermal behavior after administered as well as illumination of the lesion with photosensitizer showed a significant local increase of temperature suggesting strong increase of metabolism in lesion and its vicinity. The described phenomenon is presented in the Fig. 1. It should be noted that the isotherm area threshold has been chosen as a mean lesion temperature measured before the therapy. It is a proposal of a new PDT effects evaluation method in comparison to the earlier studies presented in literature [18,21,22].

The observed isotherm area changes suggest the range of metabolism processes taking place during PDT. This may be indirectly connected with accumulation of photosensitizer not only in the diagnosed lesion but perhaps around it suggesting a larger range of tumour cells than was presumed before the therapy. Such result may be interesting from the diagnostic as well as therapeutic point of view. However, it should be underlined that the range of increase temperature is undoubtedly larger due to heat transfer occurring between tissue where the photosensitizer was administered and where the therapy started different biochemical reactions connected with increased metabolism and lead to the death of tumour cells.

It should be pointed out that papers concerning effects of PDT indicate that induction of local inflammatory response depends on the antitumor effects of therapy and facilitates development of systemic immunity. However, thermal response depends on multiple parameters, chemical processes, concentration and subcellular localization of the photosensitizers, the spectral characteristics of the light source and its fluence rate, oxygenation level, and tumour type [3,23]. Moreover, the resulting strong inflammatory reaction is one of the major processes in the mechanism of PDT tumour destruction. So, increase of the area characterized by higher temperature may be also connected with metabolism changes due to PDT and inflammatory state changes, which should lead to intense heat transfer.

That is why it was expected that during PDT widening of the



Fig. 4. The thermograms performed for representative subject from the control group with marked designated area for illumination. The temperature threshold has been applied to equal of mean temperature derived from designated area before illumination, (a) before illumination, (b) 5 min after illumination.

isotherm area would occur. However, studies performed on the healthy volunteers showed that isotherm area did not increase by more than median of isotherm area did not increase by more than 50 percent of the area where photosensitizer was administered and illuminated [20]. This phenomenon is presented in the Fig. 4.

This might lead to a conclusion that the significant increase of the isotherm area might be connected to the area of occurring of the tumour cells being larger than expected. However, it should be also considered that many other processes take place during PDT i.e. inducing reactive oxygen species that cause lipid peroxidation, crosslinking of proteins and damaging to multiple cellular sites, including: membranes, DNA, and cytoskeleton [26]. In addition, PDT shrinks tumour microvasculature and stimulates immune responses against the tumour [27,28]. Illuminated and excited photosensitizer leads to the generation of singlet oxygen and other reactive oxygen species, which results in the oxidative damage of intracellular macromolecules, which consequently leads to necrosis of tumour cells [28]. PDT causes cell death usually by a mixture of few different processes i.e. apoptosis, necrosis and autophagy, with the dominance of a particular process depending on the photosensitizer (mainly its subcellular localization) as well as light fluence rate. Moreover, apart from the direct cellular cytotoxicity, two other important factors contribute to the overall PDT effect: the vascular shutdown and the local inflammatory reaction [26,28]. Such reactions may have influence on metabolism inside soft tissues, due to blood supply changes what is manifested by skin temperature differentiation

According to performed analysis it seems that thermal monitoring of temperature gradient changes due to PDT brings additional information for a physician. In addition, the observed increase of isotherm area in comparison to diagnosed lesion before the therapy may suggest the range of processes occurring during the treatment. The most important advantages of thermal imaging are real-time measurements and the ability to see the temperature distribution in the examined area on the camera screen, while being completely non-invasive to the patient. It may have important meaning for early diagnosis and be helpful in preliminary decision whether found lesion should be presumed as cancer [17].

5. Conclusions

The performed analysis showed significant changes in treated skin area determined by temperature threshold set by using the mean temperature of the lesion. It should be underlined that it is a new PDT effects evaluation method proposal.

The tumour pre-treatment areas diagnosed by thermography show differences from clinical evaluation, however, based on current research, the differences do not appear to be sufficient to make a firm statement about the extent of the tumour. Nonetheless, the significant increase of observed isotherm area in comparison to lesion area diagnosed by physician within 5 min from illumination was confirmed. It seems that it can be connected with larger area of tumour than was previously predicted through diagnosis.

The obtained results based on the temperature gradient changes in the lesion vicinity area may bring some new information describing the range of chemical and physiological processes occurring during PDT.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest, and all authors have read and approved the final draft.

References

- I. Kopriva, A. Peršin, N. Puizina-Ivic, L. Miric, Robust demarcation of basal cell carcinoma by dependent component analysis-based segmentation of multi-spectral fluorescence images, J. Photochem. Photobiol. B 100 (2010) 10–18, https://doi. org/10.1016/j.jphotobiol.2010.03.013.
 M.B. Ericson, C. Sandberg, F. Gudmundson, A. Rosén, O. Larkö, A.M. Wennberg, T. B. Barden, C. Sandberg, F. Gudmundson, A. Rosén, O. Larkö, A.M. Wennberg,
- Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma, J. Photochem. Photobiol. B 69 (2003) 121-127, https:// 2)00413
- [3] C. T. Andrade, J.D. Volle-Filho, A.G. Salvio, V.S. Bagnato, C. Kurachi, Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 11 (2014) 409–415, https://doi.org/10.1016/j.
- popdf.2014.05.0006.
 [4] J. Dobson, G.F. de Queiroz, J.P. Golding, Photodynamic therapy and diagnosis: principles and comparative aspects, Vet. J. 233 (2018) 8–18, https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.11.012.
 [5] M. Fernández-Guarino, A. Harto, B. Pérez-García, A. Royuela, P. Jaén, Six years of experience in photodynamic therapy for basal cell carcinoma: results and fluorescence diagnosis from 191 lesions, J. Skin Cancer (2014) 849248, https://doi.org/10.1014/97.014497 014/849248 7.
- 10.1155/2014/849248 7.
 [6] A. Sieroń, A. Kawczyk-Krupka, M. Adamek, W. Cebula, W. Zieleźnik, K. Niepsuj, G. Niepsuj, A. Pietrusa, M. Szygula, T. Biniszkiewicz, S. Mazur, J. Małyszek, A. Romańczyk, A. Ledwoń, A. Frankiewicz, A. Zybura, E. Koczy, B. Birkner, Photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic therapy (PDT) in dermatology: "How we do it", Photodiagnosis Photodyn. Ther. 3 (2006) 132–133, https://doi.org/10.1016/j.ardmid.2006.021
- R.R. Allison, C.H. Sibata, Photodiagnosis for cutaneous malignancy: a brief clinical and technical review, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 5 (2008) 247–250, https:// doi.org/10.1016/j.pddt.2009.01.002.
 S. Yano, S. Hirohara, M. Obata, M.Y. Hagiya, S. Ogura, A. Ikeda, H. Kataoka,
- M. Tanaka, T. Joh, Current states and future views in photodynamic therapy, J. Photochem. Photobiol. C Photochem. Rev. 12 (2011) 46–67, https://doi.org/10. 011.06.001.
- [9] P. Vereecken, C. Marques Da Costa, E. Steels, O. De Lathouwer, M. Heenen, A. De

Mey, Fluorescence diagnosis of face-located basal cell carcinomas: a new dermatological procedure which may help the surgeon, Acta Chir. Belg. 107 (2007) 205-207. https://doi.org/10.1080/00015458.2007.11680041.

- 205-207, https://doi.org/10.1080/00015458.2007.11680041.
 [10] I. Kopriva, A. Peršin, H. Zorc, A. Pašić, J. Lipozenčić, K. Kostović, M. Lončarić, Visualization of basal cell carcinoma by fluorescence diagnosis and independent component analysis, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 4 (2007) 190-196, https:// g/10.1016/j lpdt.2007.03.004.
- doi.org/10.1016/j.pdpdt.2007.03.004.
 [11] Y. Lin, Y. Hsiao, Y. Chiang, C. Chang, Topical application of Photofrin * for photodynamic diagnosis of malignant cutaneous neoplasms, J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 71 (2018) 1487–1495, https://doi.org/10.1016/j.bjps.2018.05.051.
 [12] D. Cao, W. Zhu, Y. Kuang, S. Zhao, A safe and effective treatment: surgery combined with photodynamic therapy for multiple basal cell carcinomas, Photodignosis Photodyn. Ther. 28 (2019) 133–135, https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.09.
- [13] M.J. Suárez Valladares, J. Vega, M.A. Rodriguez Prieto, Comparison of treatment of basal cell carcinoma between surgery and intralesional photodynamic therapy: a cross-sectional study, Photodiagnosis Photodyn, Ther. 21 (2018) 312–315, https://
- [14] S. Xu, L. Zhang, M. Zhang, Photodynamic therapy for basal cell carcinoma of ex-

- S. Xu, L. Zhang, M. Zhang, Photodynamic therapy for basal cell carcinoma of external auditory canal: a case report, Photodiagnosis Photodyn. Ther, 28 (2019) 102–104, https://doi.org/10.016/j.pddt.2019.08.008.
 A. Nowakowski (Ed.), Thermography Progresses, Medical Applications, Wydawnictwo Gdańskie, 2001 Gdański.
 A. Cholewka, Z. Drzazga, A. Michnik, A. Sieroń, B. Wiśniowska, Temperature effects of whole cryotherapy determined by thermography. Thermol. Int. 14 (2004) 57–63.
 M.D. Stringasci, A.G. Salvio, L.T. Moriyama, J.D. Vollet-Filho, T.C. Fortunato, V.S. Bagnato, C. Kurachi, Energy analysis of PDT using thermography during the treatment of basal cell carcinoma, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 29 (2020), https://doi.org/10.1016/j.pddt.219.101586.
 A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Sieroń, Z. Drzazga, Does the temperature gradient corrylae with the photodynamic diagnosis patrameter numetral colour value (NCV)P Photodiagnosis Photodyn. Ther. 20 (2013) 33–38, https://doi.org/10.1015/j.pddt.2013)
- value (NCV)? Photodiagnosis Photodyn. Ther. 10 (2013) 33-38, https://doi.org/10. 1016/j.pdpdt.2012.07.001.

6

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 31 (2020) 101845

- [19] A. Baic, T. Kasprzyk, M. Rżany, A. Stanek, K. Sieroń, K. Suszyński, W. Marcol, A. Baic, T. Kasprzyk, M. Rżany, A. Stanek, K. Sieroń, K. Suszyński, W. Marcol, A. Cholewka, Can we use thermal imaging to evaluate the effects of carpal tunnel syndrome surgical decompression? Medicine 96 (39) (2017), https://doi.org/10. 1097/ML.0000000000000000000282 96/39(c7982).
 A. Cholewka, A. Stanek, A. Klimas, A. Sieroń, Z. Drzazga, Thermal imaging appli-cation in chronic venous disease, J. Therm. Anal. Calorim. 115 (2014) 1609–1618, https://doi.org/10.1007/s10973-013-3356-0.
 A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Sieroń, Z. Drzazga, Application of thermo-vision to diagnosis of chosen skin cancer changes - preliminary studies, PAK 10 (2011) 1142–1145.
- (2011) 1142-1145
- (2011) 1142–1145.
 [22] A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Cholewka, G. Cieślar, D. Straszak, J. Gibińska, K. Sieron-Stoltny, Proposal of thermal imaging application in photo-dynamic therapy—preliminary report, Photodiagnosis Photodyn. Ther. 14 (2016) 34–39, https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.12.003.
 [23] E.F.J. Ring, K. Ammer, The technique of infrared imaging in medicine, Thermology International 10 (1) (2000) 7–14.
- [24] A. Cholewka, Z. Drazga, A. Sieroń, A. Stanek, Thermovision diagnostics in chosen spine diseases treated by whole body cryotherapy, J. Therm. Anal. Calorim. 102 (2010) 113–119, https://doi.org/10.1007/s10973-010-0873-y.
- (2010) 113–119, https://doi.org/10.1007/s10973-010-0873-y.
 [25] A, Stanek, A. Cholewka, J. Gadula, Z. Drzzuga, A. Sieroń, K. Sieroń-Stottny, Can whole-body cryotherapy with subsequent kinesiotherapy procedures in closed type cryogenic chamber improve BASDAI, BASH, and some spine mobility parameters and decrease pain intensity in patients with ankylosing spondylitis? Biomed Res. Int. (2015) 404259, https://doi.org/10.1155/2015/404259 11 pages.
 [26] H. Poddielska, A. Sieroń, W. Strek (Eds.), Photodynamic Diagnosis and Photodynamic Therapy, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, 2004 Wrocław.
 [27] A. Sieroń, M. Strek (Washe, Z. Marun, J. Hawier, M. Bartin, M. Anger, M. Bartin, M. Anger, M. Marun, J. Marin, M. Marun, M. Marin, M. Marin, M. Marun, M. Marin, M.
- A. Sierovi, M. Adamek, A. Kawezyk-Krupka, S. Mazur, L. Lewicz, Photodynamic Therapy (PDT) Using Topically Applied & aminolevulinic acid (ALA) for the Treatment of Oral Leukoplakia, J. Oral Pathol. Med. 32 (2003) 330–336, https:// doi.org/10.1034/j.16000714.2003.0066s. 32
 L. Xiang, D. Xing, H. Gu, D. Yang, S. Yang, L. Zeng, W.R. Chen, Real-time optoa-
- coustic monitoring of vascular damage during photodynamic therapy treatment of tumor, J. Biomed. Opt. 12 (2007), https://doi.org/10.1117/1.2437752 014001-8.

Oświadczenie o wkładzie pracy – publikacja nr 2

Publikacja:

Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-doserate brachytherapy – first study.

Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022, DOI: 10.5603/RPOR.a2022.0114

Autorzy publikacji

Łukasz Kapek, Agnieszka Cholewka, Agnieszka Szurko, Agata Stanek, Marta Szlag, Krzysztof Ślosarek, Piotr Wojcieszek, Armand Cholewka

Oświadczenie o wkładzie pracy w wyżej wymienioną publikację i wyrażenie zgody na wykorzystanie pracy w rozprawie doktorskiej mgr inż. Łukasza Kapka

Lp.	Autor	Zakres wkładu w pracę	Udział %	Podpis	
1	Łukasz Kapek	zebranie pomiarów, przechowywanie danych, analiza wyników, przygotowanie oryginalnego projektu, wykonanie rysunków/ tabel	45	dance	
2	Agnieszka Cholewka	zebranie pomiarów, metodologia, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu	10 🤇	Tolete	
3	Agnieszka Szurko	recenzja i redakcja pracy	10	Busho	
4	Agata Stanek	nadzór merytoryczny, pisanie – recenzja i redakcja pracy	5	latur	B
5	Marta Szlag	zebranie pomiarów	5	May	
6	Krzysztof Ślosarek	redakcja pracy, nadzór nad projektem	5	0	
7	Piotr Wojcieszek	zatwierdzenie wykonanych badań, nadzór merytoryczny, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, recenzja i redakcja pracy	5	Wing	
8	Armand Cholewka	koncepcja pracy, zatwierdzenie wykonanych badań, analiza wyników, nadzór merytoryczny, pisanie – przygotowanie oryginalnego projektu, nadzór nad projektem,	15	HCull	L

ONLINE FIRST

This is a provisional PDF only. Copyedited and fully formatted version will be made available soon.

REPORTS OF PRACTICAL ONCOLOGY AND RADIOTHERAPY

ISSN: 1507-1367 e-ISSN: 2083-4640

Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy — first study

Authors: Łukasz Kapek, Agnieszka Cholewka, Agnieszka Szurko, Agata Stanek, Marta Szlag, Krzysztof Ślosarek, Piotr Wojcieszek, Armand Cholewka

DOI: 10.5603/RPOR.a2022.0114

Article type: Research paper

Published online: 2022-11-02

This article has been peer reviewed and published immediately upon acceptance. It is an open access article, which means that it can be downloaded, printed, and distributed freely, provided the work is properly cited.

Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy — first study

Running title: Physical parameters in thermal imaging of BCC patients treated with HDR brachytherapy

10.5603/RPOR.a2022.0114

Łukasz Kapek^{1, 2}, Agnieszka Cholewka³, Agnieszka Szurko¹, Agata Stanek⁴, Marta Szlag³, Krzysztof Ślosarek³, Piotr Wojcieszek⁵, Armand Cholewka¹

¹Faculty of Science and Technology, University of Silesia, Chorzów, Poland

²Department of Medical Physics, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland

³Radiotherapy Planning Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland

⁴Department and Clinic of Internal Diseases, Angiology and Physical Medicine, School of Medicine with the Division of Dentistry in Zabrze, Medical University of Silesia, Bytom, Poland

⁵Brachytherapy Department, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch, Poland

Correspondence to: Łukasz Kapek, Faculty of Science and Technology, University of Silesia, 75 Pułku Piechoty 1A, 41–500 Chorzów, Poland; e-mail: <u>lukaszkapek@gmail.com</u>

Abstract

Background: The basal cell carcinoma (BCC) is often treated by surgery or radiotherapy using ionizing radiation. While there is an established diagnostic path before treatment and also for the follow-up there are no good noninvasive methods objectifying irradiated

area evolution during treatment. The main goal of preliminary studies was to try to answer if there are any useful information that can be derived from temperature effects of high-dose-rate (HDR) brachytherapy in treatment of BCC. Moreover, the temperature gradient was introduced as a physical parameter characterizing the thermal map of the lesion, its surroundings and reference area, which provided information about cancer tissue thermal reaction to brachytherapy.

Materials and methods: Thirty-three patients suffering from BCC were monitored with thermovision during the brachytherapy treatment. All lesions were diagnosed as superficial and were confirmed with histopathology examination.

Results: Results of the study showed two groups of patients characterized with two thermal maps and temperature gradient describing the lesion and surrounding area of BCC. The first group was characterized by higher temperature of the lesion than the surrounding tissue temperature (mean $dT = 0.41^{\circ}$) whereas the other one, with lower lesion temperature (mean $dT = -0.42^{\circ}$). It seems that the temperature changes observed in designated areas before and after therapy may provide physicians with additional information which could be useful in planning the treatment process, especially when considering temperature gradient changes during therapy.

Conclusions: Although the data obtained indicate the possibilities of temperature distribution in pre-irradiation cases, further research is required for estimation of clinical effects of treatment.

Keywords: thermal imaging, basal cell carcinoma, thermovision diagnostics

Introduction

Non-melanoma skin cancers are the most common malignant neoplasms in Caucasians [1, 2]. This type of lesions rarely leads to metastases and patient death [3–7]. The exception are people undergoing chronic immunosuppression or with genetic predisposition to develop skin cancer induced by ultraviolet radiation. Probability of aesthetic defects, such as infiltration and destruction of adjacent tissues, is also a significant clinical problem. Such occurrences can significantly reduce the quality and comfort of patient's life. Basal cell carcinoma (BCC) is the most common skin cancer, accounting for approximately 80% of all non-melanoma skin cancers [3, 4, 8]. It arises from the cells of the basal layer

of the epidermis and is characterized by slow growth and local malignancy. Most often, BCCs are located in the head and neck area [7–10]. In 90% of cases, cancer occurs between the hairline and the upper lip [11]. It can also affect the arms, back, and back of the hands. It shows an increasing tendency with the age of patients, and most disease cases are observed in the eighth decade of life, but they are also reported in younger patients, even adolescents [5].

There are various guidelines available that describe diagnostic evaluation, treatment possibilities and follow-up [12, 13]. Surgery, particularly Mohs surgery, remains the standard of care for skin cancer patients; however, interest in radiation therapy increases. One of the irradiation techniques used in the treatment of basal cell carcinoma is high-dose-rate brachytherapy (HDR BT). It is effective in either primary, adjuvant or recurrence treatment. It is an alternative for patients who cannot undergo surgery due to comorbidities, age or lack of consent [12, 14]. Brachytherapy provides a radiation dose precisely due to the positioning of the radioactive isotope inside (interstitial brachytherapy) or near the tumour (surface brachytherapy) [14, 15]. High conformity of this method allows better protection of healthy tissues surrounding the tumor. However, acute and late complications are observed, including itching, redness, peeling, ulceration, bleeding, telangiectasia or fistula.

Tumour growth is affected by cells' division and microenvironmental changes, mainly growing vasculature; hence local metabolism rises [16]. Such processes increase the temperature in soft tissue and may reflect on the skin surface as a specific thermal map. That is why thermovision may be helpful in imaging skin lesions as a quick and non-invasive tool for examination. As many publications show, thermal imaging may indicate potentially cancerous areas characterized by different average temperatures compared to healthy skin temperatures. Thermal imaging seems to be a good technique to evaluate the energy administered to the tissue due to radiation therapy due to increased energy production in the affected and then irradiated area and, consequently, increased body temperature [10, 17–22]. However, at present, thermovision cannot be used as the sole diagnostic method. Therefore, research is needed to confirm the usefulness of using thermal imaging.

Materials and methods

The Bioethics Committee approved the study at the Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology in Warsaw. All patients gave their informed written consent. The study was carried out by the Faculty of Science and Technology, University of Silesia, Chorzów, in cooperation with the Department of Brachytherapy, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, Gliwice Branch.

Patients

The analyzed group included 33 patients (17 female and 16 male) with histopathologically confirmed BCC in the head area. Every patient was treated using a custom-made mould applicator based on the individual anatomic features. A three-dimensional HDR-BT CT-based treatment plan was prepared. A total dose of 45 Gy in 9 fractions was prescribed 5 mm from the applicator surface; however, dose optimization was used depending on anatomy or organs at risk, e.g., eyeball, bones, a curvature of the area. Fractions were delivered twice a week. During the treatment and one month afterwards, each patient was requested to avoid physical exercise, stimulants, smoking, alcohol or hot drinks for at least 3 hours before thermal imaging diagnosis [22].

Methodology

Before thermovision, the examined patient should rest a minimum of 15 minutes under controlled conditions. Any physical activity may increase blood flow and metabolism's processes affecting the thermovision. The examined areas should not be covered with clothes or bandage while waiting for the exam to get accustomed to the surrounding temperature [23].

The thermal imaging examination was carried out twice: up to two weeks before treatment start and a month after the delivery of the last treatment fraction.

It should be noted that the researchers tried to avoid of different undesirable skin reactions. That is why directly or several days after treatment, due to exudate, radiation reaction, ulceration, or other effects of BT, it was difficult to clearly define the area that should be subjected to thermal imaging measurements. Therefore, we focused on the temperature effects occurring in the treated tissues before and one month after the brachytherapy.

Every time thermal and digital photos of the treated area with its surrounding healthy tissue and the reference area were taken. Reference area was defined as the symmetric area to the neoplastic lesion, with the axis of symmetry defined as the sagittal axis of human body. A similar methodology was used by J.H. Flores Sahagun et al. [24]. According to the protocol, the irradiated area was marked as the T area, the area approximately 2cm around (depending on the place of lesion) the T area as the S area. The reference area was marked as the R area.

Each thermal image was correlated with a digital photo of the examined area. The T and the R areas were identified in the thermal image and outlined with the help of a physician.

The tests were carried out using a Flir Systems E60 thermal imaging camera with the following parameters: sensitivity $< 0.05^{\circ}$ C, refreshing sensitivity 60 Hz, detector resolution 320 x 240 pixels. Measurements were made in a room with a stable temperature (23.0 ± 1°C) and a humidity of 50%. Moreover, thermal camera was set perpendicular to the body surface and the distance between the camera and body was fixed at 0.5 meter according to the standards of thermal imaging diagnostics in medicine [22, 24].

Data analysis

ThermaCAMResearcher Professional 2.10 program was used to analyze the thermograms. The obtained thermal images were presented using the Medical scale.

Statistical analysis was performed in Microsoft Office Excel 2013 and Statistica.

During data analysis corresponding differences has been calculated:

$dT_{TS} = T_{Target} - T_{Surroundings}$	(1)
$dT_{TR} = T_{Target} - T_{Refference}$	(2)

 $dT_{SR} = T_{Surroundings} - T_{Refference}$ (3)

Results

Figure 1 presents the patient's thermal images with delineated analysed areas, T, S and R. Figura 1A was obtained before, while figure 1B was taken one month after brachytherapy treatment.



Figure 1. Thermal imaging of one of analysed patient delineated areas. T area of the neoplastic lesion (T) and surrounding area — S performed before (**A**) and 1 month (**B**) after treatment. Also marked reference (R) areas performed before (**A**) as well as 1 month after treatment (**B**)

 Table 1. Temperature values derived from regions of interest for all studied group of patients

Temperature before treatment [°C]		Tempera	ture after treat	ment [°C]	Difference	e in tempera treatment [°	tures before C]	Differenc	e in tempera treatment [%	tures after []	
Target	Surrounding	Reference	Target	Surrounding	Reference	Target- Surrounding	Target- Reference	Surrounding - Reference	Target- Surrounding	Target- Reference	Surroundin Reference
35,3	35	36,2	36,7	36,6	35,7	0,3	-0,9	-1,2	0,1	1	0,9
34	33,6	30,4	36,6	36,3	34,2	0,4	3,6	3,2	0,3	2,4	2,1
37,3	36,4	36,9	36,9	36,5	37	0,9	0,4	-0,5	0,4	-0,1	-0,5
34,5	34,3	35	36,8	36,4	36,8	0,2	-0,5	-0,7	0,4	0	-0,4
36,4	36,5	36,5	35,1	35,6	35,9	-0,1	-0,1	0	-0,5	-0,8	-0,3
34,2	33,7	34,8	32,1	31,7	33,2	0,5	-0,6	-1,1	0,4	-1,1	-1,5
34,1	34,2	34,3	36,7	36,5	36,3	-0,1	-0,2	-0,1	0,2	0,4	0,2
35,7	36	35,3	34,8	34,9	34,4	-0,3	0,4	0,7	-0,1	0,4	0,5
36,1	35,9	36,6	37	36,9	36	0,2	-0,5	-0,7	0,1	1	0,9
36,2	35,5	34,3	nd	nd	nd	0,7	1,9	1,2	0,2	0,2	0
34,9	35,4	35,3	35	35,3	34,9	-0,5	-0,4	0,1	-0,3	0,1	0,4
35,2	35	34,6	33,9	33,5	33,7	0,2	0,6	0,4	0,4	0,2	-0,2
35,7	35,1	35,5	36,6	36,4	35,2	0,6	0,2	-0,4	0,2	1,4	1,2
36,4	36,3	35,5	36,5	36,4	35,8	0,1	0,9	0,8	0,1	0,7	0,6
34,9	34,5	34,5	35,1	34,9	35	0,4	0,4	0	0,2	0,1	-0,1
35,6	35,4	34,3	36	36,1	34,7	0,2	1,3	1,1	-0,1	1,3	1,4
34,8	34,9	36	34,5	33,8	36	-0,1	-1,2	-1,1	0,7	-1,5	-2,2
34,7	32,9	33,9	32,9	30,9	34,5	1,8	0,8	-1	2	-1,6	-3,6
35,3	35	34,9	36,8	35,3	35,8	0,3	0,4	0,1	1,5	1	-0,5
34,2	34,3	34,2	36,4	35,7	36	-0,1	0	0,1	0,7	0,4	-0,3
33,4	34,9	32,9	36,8	35,9	36,3	-1,5	0,5	2	0,9	0,5	-0,4
35,9	36	35,8	32,4	32,3	35	-0,1	0,1	0,2	0,1	-2,6	-2,7
33,6	32,4	31,9	34,5	35,7	33,3	1,2	1,7	0,5	-1,2	1,2	2,4
35,5	35,1	35,1	37,2	36,8	36,6	0,4	0,4	0	0,4	0,6	0,2
33,8	34,1	34,3	31,7	30	33,1	-0,3	-0,5	-0,2	1,7	-1,4	-3,1
35	35,5	35,5	37,9	37,7	37,5	-0,5	-0,5	0	0,2	0,4	0,2
36,7	36,5	36,5	36	35,5	35,1	0,2	0,2	0	0,5	0,9	0,4
35,3	36	36,1	37,4	37,3	37,4	-0,7	-0,8	-0,1	0,1	0	-0,1
35,4	35,3	35,7	36	35,9	36,7	0,1	-0,3	-0,4	0,1	-0,7	-0,8
35,3	34,7	34	36	35,7	34,7	0,6	1,3	0,7	0,3	1,3	1
36,2	36,5	36,5	36	36,3	35,1	-0,3	-0,3	0	-0,3	0,9	1,2
34,5	35,5	35,8	36,8	37,4	35,7	-1	-1,3	-0,3	-0,6	1,1	1,7
35,1	35,3	35	35,9	36,2	35,8	-0,2	0,1	0,3	-0,3	0,1	0,4

Table 2. Analysis of obtained results from study group

æ

	Before ti	reatment		After treatment		
	Targe	Surro	Refer	Targe	Surro	Refer
Average	35.19	35.08	34.97	35.66	35.39	35.42
SD	0.93	1.01	1.37	1.60	1.86	1.17
SE	0.15	0.16	0.22	0.26	0.30	0.19
Temperature	Targe	Targe	Surro	Targe	Targe	Surro
differences	t —	t —	undin	t —	t —	undin
	Surro	Refer	g —	Surro	Refer	g —
	undin	ence	Refer	undin	ence	Refer
	g		ence	g		ence

Average	0.11	0.22	0.10	0.27	0.24	-0.03
SD	0.61	0.98	0.84	0.62	1.03	1.29
SE	0.10	0.16	0.14	0.10	0.17	0.22
	22 Y 22 22 2	N (121) 33				

SD — standard deviation; SE — standard error

All collected data is presented in Table 1. Initial analysis (data from Tables 1 and 2) yielded no statistically significant results.

In the next step, we classified patients into two subgroups according to obtained temperature gradient between lesion and its surroundings (dT_{TS}).

The first group included 23 patients with positive dT_{TS} recorded before HDR-BT (the temperature of the lesion was higher than its surroundings). One month after HDR-BT, the temperature of the lesion significantly decreased (p = 0.038) (Fig. 2). The other group of 14 patients had negative dT. In those patients, T area temperature raised significantly after HDR-BT (p = 0.008) (Fig. 3).



Figure 2. The temperature changes calculated as $dT_{TS} = T_{Target} - T_{surroundings}$ obtained in the group of patients with positive dT performed before and after brachytherapy (BT)



Figure 3. The temperature changes calculated as $dT_{TS} = T_{Target} - T_{surroundings}$ obtained in the group of patients with dT negative before and after brachytherapy (BT)

Discussion

The main goal of performed pre-studies was to try answer if there are any useful information that can be derived from temperature effects of HDR brachytherapy in the treatment of basal cell carcinoma. Moreover, a physical parameter taking into account the temperature of the lesion, its surrounding as well as reference area was introduced.

All studied patients suffering from BCC were examined using Infrared Thermography during the brachytherapy. The neoplastic lesion itself was drawn each time before and after BT.

Treatment effects monitoring is essential in cancer care as well as calculating possible side-effects (NTCP0). Patients with BCC who are non-surgical candidates may profit from a method that brings valuable data on the treatment efficacy at an early stage.

Thermovision has features that may provide these. It is non-invasive, easy and reliable. The main issue is which data have an impact on different clinical decisions. Our initial analysis performed on the whole studied group (all studied patients as one group) did not find any significance in the temperature changes in the treated area. The significant changes in temperature parameters were only obtained when the specific and characteristic (as was shown) temperature gradient behavior between the tumour and surrounding tissues was considered. It should be noted that there are patients with positive dT_{TS} with an average temperature difference of 0.3°C and those with negative dT_{TS} of 0.6°C. In the case of the first group, HDR-BT leads to the decrease of the temperature gradient. On the other hand, the temperature behavior in the other group rises. It should be noted that observed temperature differences in both groups result in the alignment of studied areas temperature, which may suggest a healing process.

Trying to explain the origins of such different temperature responses, we should consider the effects of ionizing radiation and the clinical and morphological characteristics of the tumour itself. Ionizing radiation damages cells, causing radiolysis of water and the avalanche production of extremely reactive free radicals. Although direct death of a cell is possible through necrosis, apoptosis or autophagy, irradiation does not usually destroy the cell immediately. A damaged cell may appear morphologically unchanged. It may continue to function for some time or even perform cell division (i.e., mitotic death). Thus, the process of tumour disappearance after the application of HDR-BT may take place at a different time rate. There are different paths of cancer cell death and different biochemical mechanisms which vary among individuals.

Moreover, inflammatory reactions may occur in the case of tissue necrosis [25,26,27]. This reaction may lead to a specific temperature map of the body surface. Clinically, BCC has four main variants: superficial spreading, nodular, sclerosing and pigmented. BCC lesions may contain dilated vessels (telangiectasia) or melanin. Advanced tumors may ulcerate. Different structures and specificity of growth may also contribute to the occurrence of positive and negative temperature gradients in the analyzed group.

Even though our data are unique and pioneering, there is no clear answer to what dT may provide in everyday clinical practice, which requires further investigation. This method should be added to dermoscopy and included in the HDR-BT prospective trial to correlate its features with different variants of BCC and local control.

Conclusions

Thermal imaging may provide new quantitative information about thermal reactions of skin to ionizing radiation that were differentiated by temperature gradient between the lesion and its surrounding which may yield positive and negative values. The possibilities of temperature distribution in pre-irradiation cases might become one of parameters for estimation of clinical effects of standard treatment although this subject requires further research.

The results obtained from the study should be prospectively correlated with local control and dermoscopy and confirmed on bigger group of patients.

Institutional Review Board Statement

Approval of the Polish Bioethics Committee number 38/2016.

Conflict of interests

None declared.

Funding

None declared.

References

- Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. Mol Carcinog. 2017; 56(12): 2543–2557, doi: <u>10.1002/mc.22690</u>, indexed in Pubmed: <u>28574612</u>.
- Wang H, Diepgen TL. The Epidemiology of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma. In: Reichrath J. ed. Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas. Medical Intelligence Unit. Springer, Boston 2006.
- Kopriva I, Persin A, Puizina-Ivić N, et al. Robust demarcation of basal cell carcinoma by dependent component analysis-based segmentation of multi-spectral fluorescence images. J Photochem Photobiol B. 2010; 100(1): 10–18, doi: <u>10.1016/j.jphotobiol.2010.03.013</u>, indexed in Pubmed: <u>20409729</u>.

- Ericson M, Sandberg C, Gudmundson F, et al. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma. J Photochem Photobiol B: Biology. 2003; 69(2): 121–127, doi: <u>10.1016/s1011-1344(02)00413-x</u>.
- Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society. Dermatol Rev. 2019; 106(2): 107-126, doi: <u>10.5114/dr.2019.85572</u>.
- Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR. Podręcznik onkologii klinicznej. PWN, Warszawa– Kraków 1994: 202–2046.
- Lo JS, Snow S, Reizner G, et al. Metastatic basal cell carcinoma: Report of twelve cases with a review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1991; 24(5): 715-719, doi: <u>10.1016/0190-</u> <u>9622(91)70108-e</u>, indexed in Pubmed: <u>1869642</u>.
- Cao D, Zhu Wu, Kuang Y, et al. A safe and effective treatment: Surgery combined with photodynamic therapy for multiple basal cell carcinomas. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2019; 28: 133-135, doi: <u>10.1016/j.pdpdt.2019.09.001</u>, indexed in Pubmed: <u>31521714</u>.
- Feller L, Khammissa RAG, Kramer B, et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. Head Face Med. 2016; 12: 11, doi: <u>10.1186/s13005-016-0106-0</u>, indexed in Pubmed: <u>26850723</u>.
- Lanoue J, Goldenberg G. Basal Cell Carcinoma A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies; J Clin Aesthet Dermatol. J Clin Aesthet Dermatol. 2016; 9(5): 26–36, indexed in Pubmed: <u>27386043</u>.
- 11. Dika E, Scarfi F, Ferracin M, et al. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. Int J Mol Sci. 2020; 21(15), doi: 10.3390/ijms21155572, indexed in Pubmed: 32759706.
- 12. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, et al. GEC ESTRO. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. Radiother Oncol. 2018; 126(3): 377–385, doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.013, indexed in Pubmed: 29455924.
- 13. Frometa-Castillo T, Pyakuryal A, Narayanasamy G, et al. The use of the normal tissue noncomplication probability (NTCP0) methodology as a new alternative of assessing side-effects in brachytherapy treatments. Rep Pract Oncol Radiother. 2022; 27(4): 602–609, doi: <u>10.5603/RPOR.a2022.0063</u>, indexed in Pubmed: <u>36196423</u>.
- Jamora KE, Cereno RE, Inocencio ET, et al. Dermatofibrosarcoma protuberans of the upper eyelid treated with surface mould high-dose-rate brachytherapy. Rep Pract Oncol Radiother. 2022; 27(1): 182–187, doi: <u>10.5603/RPOR.a2021.0110</u>, indexed in Pubmed: <u>35402039</u>.

- 15. Alam M, Nanda S, Mittal BB, et al. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. J Am Acad Dermatol. 2011; 65(2): 377–388, doi: <u>10.1016/j.jaad.2010.03.027</u>, indexed in Pubmed: <u>21496952</u>.
- Hosseini M, Kasraian Z, Rezvani HR. Energy metabolism in skin cancers: A therapeutic perspective. Biochim Biophys Acta Bioenerg. 2017; 1858(8): 712–722, doi: 10.1016/j.bbabio.2017.01.013, indexed in Pubmed: 28161328.
- Kapek Ł, Cholewka A, Szurko A, et al. Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 31: 101845, doi: 10.1016/j.pdpdt.2020.101845, indexed in Pubmed: 32492520.
- 18. Stringasci MD, Salvio AG, Moriyama LT, et al. Energy analysis of PDT using thermography during the treatment of basal cell carcinoma. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2020; 29: 101586, doi: 10.1016/j.pdpdt.2019.101586, indexed in Pubmed: <u>31683031</u>.
- Cholewka A, Stanek A, Kwiatek S, et al. Does the temperature gradient correlate with the photodynamic diagnosis parameter numerical colour value (NCV)? Photodiagnosis Photodyn Ther. 2013; 10(1): 33–38, doi: <u>10.1016/j.pdpdt.2012.07.001</u>, indexed in Pubmed: <u>23465370</u>.
- 20. Baic A, Kasprzyk T, Rżany M, et al. Can we use thermal imaging to evaluate the effects of carpal tunnel syndrome surgical decompression? Medicine (Baltimore). 2017; 96(39): e7982, doi: <u>10.1097/MD.00000000007982</u>, indexed in Pubmed: <u>28953619</u>.
- 21. Cholewka A, Stanek A, Klimas A, et al. Thermal imaging application in chronic venous disease. J Thermal Anal Calorimetry. 2013; 115(2): 1609–1618, doi: <u>10.1007/s10973-013-3356-0</u>.
- Cholewka A, Stanek A, Kwiatek S, et al. Application of thermovision to diagnosis of chosen skin cancer changes — preliminary studies. Pomiary Automatyka Kontrola. 2011; 10: 1142– 1145.
- Ammer K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. Thermology Int. 2008; 18(4): 125–129.
- Flores-Sahagun JH, Vargas J, Mulinari-Brenner FA. Analysis and diagnosis of basal cell carcinoma (BCC) via infrared imaging. Infrared Phys Technol. 2011; 54(5): 367–378, doi: 10.1016/j.infrared.2011.05.002.
- Frączak M. Podstawy diagnostyki i terapii nowotworów. 1 ed. Alfa-Medica Press, Bielsko-Biała 2008.
- 26. Hrynkiewicz A. Człowiek i promieniowanie jonizujące. 1st ed. PWN, Warszawa 2001.

27. Kumar V, Cotran RS, Robbins S. Basic Pathology. 7th ed. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2011.

WSTĘP

1. Wprowadzenie

Obrazowanie termiczne (termografia w podczerwieni) wykorzystywane jest do bezkontaktowego powierzchniowego pomiaru temperatury badanego obiektu. Termografia wykorzystuje promieniowanie podczerwone (IR – ang. Infrared), czyli promieniowanie elektromagnetyczne w zakresie długości fali od 780nm do 1mm. Promieniowanie podczerwone jest emitowanie przez każde ciało o temperaturze powyżej 0K (zera absolutnego), a wynika z ruchów cząsteczek oscylacyjno - rotacyjnych [1,2].

Skóra człowieka jest bardzo dobrym obiektem do obrazowania termicznego, dzięki dużej zdolności emisyjnej, a jej współczynnik mieści się w przedziale 0,94-0,98. Narząd ten jest obiektem bardzo zbliżonym w swych właściwościach do ciała czarnego [3].

Dynamiczny rozwój technologii kamer termowizyjnych w ostatnich dwóch dekadach przyczynił się do tego, iż obrazowanie w podczerwieni obecnie znajduje zastosowanie w szerokim zakresie: w technologiach wojskowych, budownictwie, przemyśle oraz medycynie [4,5].

W medycynie diagnostyka termowizyjna jest wykorzystywana obecnie w onkologii, szczególnie w nowotworach powierzchniowo zlokalizowanych, choć pojawiają się prace pokazujące przydatność termowizji w szeroko rozumianej diagnostyce medycznej jak i w ocenie termicznych efektów radioterapii nowotworów piersi [6-12]. Ponadto można znaleźć w literaturze prace, w których autorzy podkreślają możliwości zastosowania termowizji w neurologii, dermatologii, diagnostyce i ocenie efektów terapii owrzodzeń, stomatologii, kardiologii i chirurgii oraz w medycynie sportowej [13-29] Należy jednak zwrócić uwagę, iż obrazowanie termiczne ma swoje ograniczenia wynikające z praw opisujących transport ciepła w organizmach żywych, jednakże aspektami przemawiającymi za coraz szerszym stosowaniem termowizji w badaniach medycznych jest wiedza, iż czynniki środowiskowe jak i procesy zachodzące wewnątrz organizmu mają wpływ na mapę termiczną ciała. Należy podkreślić, że z jednej strony jest to zarówno atutem jak i może stanowić trudność w obrazowaniu. Prowadzi to również do wniosku, iż obrazowanie w medycynie, a w przypadku niniejszej pracy - obrazowanie termiczne skóry wymaga przestrzegania odpowiednich protokołów oraz zaleceń [22-34].

W niniejszej pracy skupiono się na pokazaniu przydatności obrazowania termicznego w ocenie efektów termicznych zachodzących podczas leczenia raka podstawnokomórkowego (BCC – ang. Basal Cell Carcinoma) przy użyciu brachyterapii oraz zdecydowanie mniej

powszechni stosowanej techniki - terapii fotodynamicznej (PDT - ang. Photodynamic Therapy).

Możliwość wykorzystania termowizji jako metody ewaluacyjnej efekty termiczne w leczeniu nowotworów ma szansę dostarczyć dodatkowych informacji, które można uznać za funkcjonalne ze względu na to, iż dynamika zmian temperatury tkanek, wskutek zastosowanego leczenia, pośrednio niesie informacje o aktywności metabolicznej tkanek i może dostarczyć informacji zarówno o zakresie potencjalnego występowania zmian nowotworowych lub też zachodzących wczesnych procesów prowadzących do zmian o charakterze nowotworowym a także o procesach regeneracyjnych i ich zakresie występowania po leczeniu np. z wykorzystaniem radioterapii.

2. Cel pracy

Niniejsza praca skupia się na analizie termicznej efektów brachyterapii i terapii fotodynamicznej w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry.

Analiza termograficzna była skupiona na próbie oceny:

- 1. mapy termicznej zdiagnozowanej zmiany oraz tkanek ją otaczających,
- zmian temperatury obszarów leczonych za pomocą terapii fotodynamicznej i radioterapii obserwowanych przed i po zastosowanej terapii oraz znaczenia dynamiki i zasięgu obserwowanych zmian map termicznych w ocenie efektów danej terapii

II. CZĘŚĆ TEORETYCZNA

1. Podstawy fizyczne

1.1. Promieniowanie podczerwone

Równania Maxa Planck'a pozwoliły na ilościowy opis widma promieniowania elektromagnetycznego. Energia fotonu E wyrażona została poprzez częstotliwość fali \boldsymbol{v} . Zależność tę pokazuje równanie (1.1):

$$E=hv \tag{1}$$

gdzie:

E – energia fotonu, **u**- częstotliwość fali, h – stała Plancka, jej wartość wynosi 6,626 ·10 ⁻³⁴ Js

Charakterystykę fali elektromagnetycznej określa się poprzez jej długości λ , prędkość rozchodzenia się *c* oraz częstotliwość *v*, co pokazuje zależność (1.2) [1]:

$$\lambda = c/v \tag{2}$$

Spektrum promieniowania elektromagnetycznego podzielone zostało na zakresy o poszczególnych długościach fali. Zmiana parametru λ związana jest ze zmianą częstotliwości, co w konsekwencji zmienia jej energię. Na Rysunku 1 został przedstawiony schemat podziału widma promieniowania elektromagnetycznego. Granice poszczególnych zakresów nie są sztywne, a przynależność danej długości fali może być również definiowana na podstawie źródła promieniowania.



Rys 1 Schemat widma promieniowania elektromagnetycznego [źródło własne]

Z punktu widzenia przeprowadzonych badań istotny jest zakres promieniowania podczerwonego, który można podzielić na poniższe podzakresy w zależności od długości fali [4]:

- podczerwień bliska [dla $\lambda = (0,72; 1,50) \mu m$]
- podczerwień pośrednia [dla $\lambda = (1,5; 5,6) \mu m$]
- podczerwień daleka [dla λ = (5,6; 1000,0) μm]
 Z punktu widzenia diagnostyki termowizyjnej największe znaczenie odgrywa zakres podczerwieni dalekiej [5]

Kolejnym istotnym parametrem charakteryzującym promieniowanie elektromagnetycznej jest natężenie promieniowania *I*. Jest to wielkość określająca strumień promieniowania $d\Phi$ emitowany w kąt bryłowy półpełny $d\Omega$ w dowolnym kierunku i ma znaczenie nie tylko z punktu widzenia np. terapii, ale także, a może przede wszystkim w kontekście prowadzonych badań z punktu widzenia analizy termograficznej (3):

$$\mathbf{I} = d\Phi / d\Omega \tag{1.3}$$

1.2. Ciało doskonale czarne

Ciało doskonale czarne to wyidealizowany obiekt o doskonałych właściwościach absorpcyjnych i emisyjnych. Jego modele powstają w wyniku wykorzystania wielokrotnych wewnętrznych odbić w niewielkich rozmiarów wnęce przez co można otrzymać warunki całkowitego pochłaniania.



Rys. 2. Model ciała doskonale czarnego [źródło własne]
Na rysunku 2 przedstawiony jest szkic modelu ciała doskonale czarnego. Jest ono niezbędne w celu opisu promieniowania podczerwonego. Promieniowanie padające na powierzchnię ciała doskonale czarnego zostaje przez nie całkowicie pochłonięte, dlatego współczynnik absorbcji dla ciała idealnie czarnego wynosi 1. Przy założeniu, że występują warunki równowagi termicznej, temperatura ciała jest stała, całkowita absorbcja oznacza, że ilość promieniowania zaabsorbowanego jest równa ilości promieniowania wyemitowanego z powierzchni ciała doskonale czarnego w danym czasie (Prawo Kirchoffa)[1]. Ciało, które zdolne jest do zaabsorbowania całego padającego na niego promieniowania o dowolnej długości fali, jest także zdolne do wyemitowania tego promieniowania [4].

Dla ciała rzeczywistego definiuje się współczynniki pochłaniania α oraz emisyjności ε , gdzie jako współczynnik absorpcji rozumie się stosunek mocy pochłoniętej M_a do mocy padającej na powierzchnię ciała M_p (4), natomiast współczynnik emisyjności to stosunek mocy emitowanej $M_{e,c}$ do padającej (5) [1]:

$$\alpha = \frac{M_a}{M_p} \tag{4}$$

$$\varepsilon = \frac{M_e}{M_c} \tag{5}$$

Dla ciała doskonale czarnego współczynnik pochłaniania i emisyjności wynosi jeden.

W przypadku ciał rzeczywistych definiuje się współczynniki pochłaniania α , odbicia *r* oraz transmisji τ , ze względu na fakt, że promieniowanie padające zostaje w pewnym stopniu pochłonięte, odbite i przepuszczone. Powyższe parametry są zdefiniowane jako stosunek promieniowania pochłoniętego, odbitego lub przepuszczonego do całkowitego promieniowania padającego na obiekt. Powyższe współczynniki spełniają zależność tzw. prawa Kirchoffa dla promieniowania (6) [1]:

$$\alpha + r + \tau = 1 \tag{6}$$

Rozpatrując równanie (6) można wyróżnić przypadki skrajne, gdy [34]:

α = 1, natomiast τ = r = 0, jest to ciało czarne, które pochłania całkowicie padające na nie promieniowanie;

- r = 1, natomiast τ = α = 0, jest to ciało białe, odbijające całkowicie padające na nie promieniowanie;
- $\tau = 1$, natomiast $r = \alpha = 0$, jest to ciało przezroczyste, przepuszczające całkowicie padające nie promieniowanie.

1.3. Prawa opisujące promieniowanie ciała czarnego

Prawo Plancka jest używane do opisu gęstości widmowej egzytancji ciała doskonale czarnego w funkcji długości fali oraz temperatury. Jest to podstawowa zależności promieniowania podczerwonego nazywane widmowym natężenie promieniowania. [35]:

$$M_{e,\lambda,c} = \frac{2\pi h c^2}{\frac{hc}{\lambda^5 (e^{\lambda kT} - 1)}}$$
(7)

gdzie:

$$\begin{split} h-stała \mbox{ Plancka}, h &= 6,626 \cdot 10^{-34} \mbox{ Js}, \\ c-prędkość światła w próżni, \\ k-stała \mbox{ Boltzmanna}, k &= 1,38 \cdot 10^{-23} \mbox{ J/K} \end{split}$$

T – temperatura ciała doskonale czarnego [K].

Gęstość widmowej egzytancji $M_{e,\lambda,c}$ w zależności od długości fali może być przedstawiona za pomocą równania (8) lub w postaci graficznej (Rys. 3) [1].

$$M_{e,\lambda,c} = \frac{dM_{e,c}(\lambda)}{d\lambda}$$
(8)



Rys. 3. Gęstość widmowa egzytancji ciała doskonale czarnego wyrażona za pomocą prawa Plancka [26].

Z zależności przedstawionej w równaniu (7) oraz (8) można wnioskować, że maksimum gęstości widmowej egzytancji promieniowania przesuwa się wraz ze wzrostem temperatury obiektu w stronę mniejszych długości fali (prawo przesunięć Wiena przedstawione w równaniu 9).

$$\lambda_{max} = \frac{b}{\tau} \tag{9}$$

Na podstawie prawa Plancka (7) oraz prawa przesunięć Wiena (9) oraz zakładając, że ciało znajduje się w próżni, można wyliczyć maksymalną wartość natężenia promieniowania podczerwonego, emitowanego z ciała o temperaturze T, która wynosi [35]:

$$I(\lambda_{max}, T) = 1,286 * 10^{-11} * T^5$$
(10)

- h stała Plancka, h = 6,626 10^{-34} Js,
- c prędkość światła w próżni,
- k stała Boltzmanna, k = 1,38 10^{-23} J/K
- b stała Wiena
- T temperatura badanego obiektu [K].
 - 1.4. Emisyjność ciał

Emisyjność danego ciała ε jest funkcją kąta obserwacji β , długości fali λ , temperatury *T* oraz czasu τ (τ = 1s) [34]. Parametr ten świadczy o jego zdolności do wypromieniowania energii [4]. Emisyjność całkowitą określamy jako emisyjność dla całego zakresu promieniowania i zapisuje następująco (11):

$$\varepsilon = \frac{M(T)}{M_B(T)} \tag{11}$$

gdzie:

M(T) – egzytancja powierzchni ciała o temperaturze T

 $M_B(T)$ – egzytancja ciała czarnego, znajdującego się w tej samej temperaturze T.

Można wyróżnić trzy główne przypadki [4]:

- ciało czarne, $\boldsymbol{\epsilon}_{\boldsymbol{\lambda}} = \boldsymbol{\epsilon} = 1$,

- ciało szare, gdy $\boldsymbol{\varepsilon}_{\lambda} = \boldsymbol{\varepsilon} = const. < l$,

- ciało promieniujące selektywnie, dla którego ε nie zależy od długości fali.

Współczynnik emisyjności zależy od powierzchni badanego obiektu, dodatkowych źródeł oświetlenia materiału. Ogólnie im powierzchnia bardziej matowa, chropowata tym emisyjność jest większa.

1.5. Prawa opisujące wymianę ciepła

Proces wymiany ciepła wymaga zaistnienia różnicy temperatury pomiędzy dwoma ciałami ewentualnie między ciałem a jego otoczeniem.

Druga zasada termodynamiki mówi, że układ o wyższej temperaturze oddaje energię układowi o niższej temperaturze [36]. Należy podkreślić, że sama wielkość ciepła Q jest wielkością skalarną, a wartość Q odniesiona do jednostki czasu t nazywane jest strumieniem ciepła $\boldsymbol{\Phi}$ (12) [2,36]:

$$\Phi = \frac{dQ}{dt} \tag{12}$$

Możemy wymienić trzy podstawowe sposoby wymiany ciepła: przewodzenie, konwekcję i promieniowanie [2].

1.5.1. Przewodzenie ciepła

Przewodzenie ciepła to transfer energii wewnętrznej poprzez mikroskopijne zderzenia cząstek i ruch elektronów w ciele. Zderzające się cząstki, które obejmują cząsteczki, atomy i elektrony, po połączeniu ciał o różnej temperaturze przenoszą zdezorganizowaną mikroskopijną energię kinetyczną i potencjalną, znaną jako energia wewnętrzna zawsze w

kierunku od ciała o temperaturze wyższej do ciała o temperaturze niższej. Przewodnictwo zachodzi w większości faz: stałej, ciekłej i plazmowej [2,36].

Zgodnie z teorią Fouriera strumień ciepła przechodzący przez pewną powierzchnię jest wprost proporcjonalny do gradientu temperatury pola tej powierzchni, co ukazuje wzór (13) [35]:

$$\overrightarrow{(\Phi)} = -\lambda * \overrightarrow{(\nabla T)}$$
(13)

gdzie:

∇T – gradient temperatury, [Km-1]

 λ – współczynnik przewodzenia ciepła, W · m-1 · K-1.

1.5.2. Konwekcja

Konwekcja jest przepływem cząsteczek w gazie, cieczy lub plazmie, który występuje spontanicznie z powodu połączonego wpływu niejednorodności, właściwości materiału i sił działających na obiekt. Gdy przyczyna konwekcji nie jest określona, można założyć konwekcję spowodowaną skutkami rozszerzalności cieplnej i wyporu. Jeżeli ruch ten powodują lokalne zmiany ośrodka spowodowane różnicą temperatur to mówimy o konwekcji naturalnej. Przy użyciu zewnętrznych źródeł, które powodują wymuszony przepływ ośrodka określa się jako konwekcję wymuszoną [2].

Strumień ciepła Φ , który wymieniany jest pomiędzy powierzchnią ciała stałego z przepływającym płynem, gdzie temperatura ciała stałego T_{CS} oraz temperatura cieczy lub gazu T₀ spełniają zależność: T_{CS} > T₀, wyraża równanie Newtona (14):

$$\Phi = \alpha_k \left(T_{CS} - T_0 \right) \tag{14}$$

gdzie:

 α_k – konwekcyjny współczynnik przejmowania ciepła, [W · m-2 · K-1].

 T_{CS} –temperatura ciała

 T_O – temperatura otoczenia (np. powietrza lub wody, które ma bezpośredni kontakt z ciałem)

1.5.3. Radiacyjna wymiana ciepła

Promieniowanie podczerwone występuje tylko w przypadku, kiedy potencjalne ciało promieniujące posiada temperaturę większą od zera bezwzględnego. Jako zakres długości fal dla promieniowania podczerwonego przyjęto $0.7 < \lambda < 1000 \ \mu m$ [35].

Radiacyjna wymiana ciepła bezpośrednio polega na przekształceniu energii wewnętrznej w energię fal elektromagnetycznych z zakresu IR, które transmitowane jest przez ośrodek pierwotny do innego ośrodka, gdzie to promieniowanie jest przekształcane w energię wewnętrzną. W ujęciu statystycznym radiacyjna wymiana ciepła rozumiana jest przez przenoszenie energii przez nośnik (fotony), które są tworzone przez wzbudzone atomy i przemieszczają się do momentu pochłonięcia jej przez inne atomy. Zgodnie z prawem Kirchoffa promieniowanie padające na obiekt zostaje w części zaabsorbowane α , odbite r oraz przepuszczone τ , co sumuje się do jedności zgodnie ze wzorem (6) [2].

Każda fala elektromagnetyczna niesie pewną energię, która opisana jest wzorem (1), a jej rozkład widmowy opisany jest poprzez zależność Plancka (7)

1.6. Detekcja promieniowania podczerwonego

Każde ciało o temperaturze powyżej zera bezwzględnego emituje energię w zakresie podczerwieni [1,4]. Za najistotniejszy element kamery termowizyjnej można uznać detektor czy też całą ich matrycę. Detektory zamieniają energie transferowaną poprzez promieniowanie podczerwone na inną wielkość, przeważnie prąd, zmianę rezystancji lub napięcie [4]. Zaabsorbowaną energię poprzez odpowiednie procesy przetwarzania sygnału przekształca się na obraz, w którym każdy kolor (z wybranej skali tzw. pseudokolorów) odpowiada wartości temperatury.

Podstawowymi parametrami detektorów są:

- Moc równoważna szumowi (angl. Noise Equivalent Power, NEP) Ekwiwalent mocy szumu (NEP) to powszechna miara określająca ilościowo czułość fotodetektora lub moc generowaną przez źródło szumu [35].
- Czułość temperaturowa Parametr określający wartość sygnału w wyniku jednostkowej zmiany temperatury dla temperatury obiektu [34].

- Próg czułości (wykrywalność D, znormalizowana wykrywalność D*) zdefiniowany jest jako odwrotność wartości mocy równoważnej szumowi i zależna jest od długości fali promieniowania [35].
- Rozdzielczość termalna definiuje minimalną różnicę temperatur, pomiędzy dwoma punktami, jaką jest w stanie zaobserwować kamera termowizyjna Tych parametrów jest znacznie więcej jednak przedstawianie i opisywanie wszystkich wykracza poza ramy pracy

W zależności od kryterium, możemy rozróżnić kilka rodzajów detektorów. Detektory fotonowe oraz termiczne są rozróżnialne w kontekście występujących przemian w materiale detektora pod wpływem promieniowania padającego na dany detektor. Różnica w budowie oraz zależności termiczne odpowiedzi powodują, że powyższe detektory posiadają odmienną charakterystykę pracy i czułość (Rys. 4) [35]. Kolejnym podziałem są detektory matrycowe, linijkowe lub pojedyncze, rozróżnia się je na podstawie swojej budowy, ostatnim podziałem jest możliwość podzielenia na detektory chłodzone i niechłodzone [35].



Rys. 4. Czułość widmowa dla detektorów fotonowych i termicznych [1].

Na przedstawionym powyżej rysunku 4 widoczna jest zależność czułości poszczególnych detektorów od padającej fali. Detektory termiczne mają stała czułość nie zależnie od padającej długości fali, natomiast w detektorach fotonowych widoczny jest wzrost czułości do określonej długości fali, a następnie mocny spadek czułości.

Zasada działania detektorów termicznych opiera się na absorpcji promieniowania padającego na powierzchnię detektora. Absorbcja ta powoduje zmianę temperatury detektora co przekłada się na zmianę jego właściwości elektrycznych [2].

Wartość zmiany energii wewnętrznej detektora przy zmianie wartości temperatury o 1K jest definicją pojemności cieplnej i dana jest wzorem:

$$C_{th} = n\frac{3}{2}kT \tag{16}$$

gdzie:

n – liczba molekuł,

k - stała Boltzmanna = 1,38 * 10⁻²³//K

Wzrost temperatury detektora T_D – Ta jest wprost proporcjonalny do wartości mocy P jaką on pochłonie, a dla stanu równowagi można zapisać:

$$(T_D - T_a) = R_{th}P \tag{17}$$

gdzie:

Ta – początkowa wartość temperatury detektora [K],

Td- końcowa wartość temperatury detektora [K]

 R_{th} – rezystancja termiczna detektora, $R_{th}=1/\alpha_r S_D$ [K/W], gdzie jako α_r rozumiany jest radiacyjny współczynnik przenikania ciepła, a S_D to powierzchnia detektora. P – moc zaabsorbowana [W].



Rys. 5. Schemat blokowy układu przetwarzania sygnału [34].

Detektory termiczne można podzielić na:

Detektory bolometryczne

Są to rezystory o znikomej pojemności cieplnej i wysokim ujemnym współczynniku temperaturowym zmian rezystancji. Stosuje się także detektory bolometryczne półprzewodnikowe, nadprzewodzące oraz ferroelektryczne. Detektory mikrobolometryczne pracują w temperaturze pokojowej (~ 300 K) stabilizowanej za pomocą elementu Peltiera. Są to tzw. detektory niechłodzone.

Detektory termoelektryczne

Są zbudowane na bazie termostosu (układ szeregowo połączonych termoelementów).

Detektory piroelektryczne

Są zbudowane z półprzewodników, w których może wystąpić tzw. zjawisko piroelektryczne. Tego typu detektory są czułe na szybkość zmian temperatury a nie na jej wzrost.

1.6.2. Detektory fotonowe

Detektory fotonowe opierają się na oddziaływaniu fotonów z półprzewodnikiem, z którego wykonany jest detektor. Absorbcja fotonu powoduje wytworzenie swobodnego elektronu, co

zmienia wartość prądu elektrycznego przepływającego przez detektor, a wartość powstałego napięcia odzwierciedla moc padającego promieniowania. Zasada działania detektorów fotonowych opiera się na pasmowej teorii przewodnictwa elektrycznego.

Elektrony o energii $E \neq E_G$ (gdzie E jest energią elektronu, a E_G jest energią pasma zabronionego) związane są w paśmie walencyjnym i oddzielone są od pasma przewodnictwa pasmem zabronionym o energii E_G . W przypadku pochłonięcia fotonu, wskutek czego $E > E_G$ dojdzie do przejścia elektronu do pasma przewodnictwa. Jeżeli do detektora w takim stanie zostanie przyłożone zewnętrzne napięcie to zaistnieje zjawisko przewodzenie prądu w półprzewodniku, które będzie rosło wprost proporcjonalnie do liczny pochłoniętych fotonów [1,35].

W przypadku detektorów fotonowych problematycznym jest prawdopodobieństwo generacji swobodnych nośników poprzez wzrost temperatury układu co może skutkować fałszywym odczytem. Natomiast w temperaturze 77K, liczba nośników generowanych poprzez układ optyczny znacznie przekracza te wytwarzane termicznie [35].

Detektory fotonowe można podzielić na:

Detektory fotoemisyjne

Są to detektory z tzw. zewnętrzną emisją fotowoltaniczną. Emisja elektronów z materiału na zewnątrz przebiega w wyniku wybicia go przez padający foton, który jest następnie absorbowany w materiale fotokatody.

Detektory fotoprzewodzące

Tak zwane detektory z wewnętrzną emisją fotoelektryczną. Padające promieniowanie podczerwone powoduje zmianę rezystancji fotorezystora co wywołuje zmianę natężenia prądu elektrycznego w jego obwodzie.

 Detektory na studniach kwantowych o strukturze cienkich warstw AlGaAs oraz GaAs. Dla zapewnienia optymalnych warunków pracy muszą być chłodzone do temperatury -203°C za pomocą chłodziarki Sterlinga zabudowanej w naczyniu Dewara. Obecnie są to najczulsze detektory (w paśmie długofalowym 8-9 µm) o temperaturowej zdolności rozdzielczej 20-40 mK.

2. Podstawy medyczne

2.1 Rak podstawnokomórkowy skóry

Nieczerniakowe raki skóry są najczęstszymi nowotworami złośliwymi u rasy kaukaskiej [33,37]. Stosunkowo rzadko prowadzą do przerzutów i śmierci pacjenta [38-43]. Wyjątkiem są osoby przechodzące przewlekłą immunosupresję lub posiadające predyspozycje genetyczne do zachorowania na raka skóry wywołanego promieniowaniem ultrafioletowym. Istotnym problemem klinicznym jest również prawdopodobieństwo wystąpienia wad estetycznych, takich jak naciekanie i niszczenie sąsiednich tkanek. Takie zdarzenia mogą znacznie obniżyć jakość i komfort życia pacjenta. Rak podstawnokomórkowy (ang. Basal Cell Carcinoma - BCC) jest najczęstszym rakiem skóry, stanowiącym około 80% wszystkich nieczerniakowych raków skóry [39,40,44]. Powstaje z komórek warstwy podstawnej naskórka i charakteryzuje się powolnym wzrostem oraz lokalną złośliwością. Najczęściej BCC zlokalizowany jest w okolicy głowy i szyi, w obszarach nasłonecznionych [43-46]. W 90% przypadków rak ten pojawia się między linią włosów a górną wargą. Może również pojawiać się na ramionach, plecach i grzbiecie dłoni. Wykazuje tendencję rosnącą wraz z wiekiem pacjentów, a większość przypadków chorobowych obserwuje się w ósmej dekadzie życia, ale odnotowuje się je również u młodszych pacjentów, nawet nastolatków [42].

Dostępne są różne wytyczne opisujące ocenę diagnostyczną, możliwości leczenia i obserwację zmian skórnych [47]. Chirurgia, zwłaszcza operacja Mohsa, pozostaje standardem opieki nad pacjentami z rakiem skóry, jednak zainteresowanie radioterapią wzrasta. Jedną z technik napromieniania stosowanych w leczeniu raka podstawnokomórkowego jest brachyterapia wysokodawkowa (ang. High Dose Rate Brachytherapy - HDR BT). Należy podkreślić, iż brachyterapia w leczeniu raka podstawnokomórkowego jest skuteczna zarówno w leczeniu pierwotnym, uzupełniającym, jak i nawrotowym. Jest alternatywą dla pacjentów, którzy nie mogą poddać się operacji z powodu chorób współistniejących, wieku lub braku zgody [48]

Istnieje duże zapotrzebowanie na komplementarne i skuteczne metody wczesnej diagnostyki nowotworów skóry, w szczególności morfokształtnego typu BCC, który okazał się niezwykle trudny w leczeniu [40]. Wczesne rozpoznanie BCC daje bardzo dobre rokowanie i wyniki leczenia oraz zadowalające efekty kosmetyczne [48, 49]. Dlatego pacjenci potrzebują bardzo szybkich, bezpiecznych, tanich i publicznie dostępnych metod diagnostycznych, które będą w

stanie choćby w przesiewowej diagnostyce dać informacje o zagrożeniu, iż dana zmiana może być zmianą nowotworową i którą należy natychmiast i dokładnie diagnozować. W codziennej praktyce dermatologicznej różnicowanie guza złośliwego od łagodnego wymaga wykonania biopsji i badania mikroskopowego. Nie należy lekceważyć możliwości zaoszczędzenia pacjentowi stresu, bólu i czasu związanego z biopsją, czego można by uniknąć stosując inną wiarygodną i najlepiej bezkontaktową metodę diagnostyczną [50]. Należy także zwrócić uwagę, iż biopsja nie dostarcza informacji o marginesach zmian, co ma znaczenie przy planowaniu leczenia i resekcji chirurgicznej [51].

Dlatego już w tym miejscu należy wspomnieć, iż wykorzystana na potrzeby niniejszej pracy termografia w podczerwieni (termowizja) ma pewne zalety polegające na tym, iż jest to metoda całkowicie bezpieczna, bezkontaktowa, pokazująca zmiany temperatury na powierzchni ciała, które mogą świadczyć o zakresie występowania procesów metabolicznych np. rozwoju nowotworu oraz ich dynamice. Takie wykorzystanie termowizji może w przyszłości okazać się przydatne w diagnostyce zmian nowotworowych jak również ocenie efektów zastosowanego leczenia i to nie tylko w perspektywie dni, ale miesięcy czy nawet lat.

2.1.1 Patogeneza

Głównym egzogennym czynnikiem rozwoju BCC jest ekspozycja na światło ultrafioletowe (UV). Uważa się, że promieniowanie UVB (290–320 nm) odgrywa większą rolę w rozwoju BCC niż promieniowanie UVA (320–400 nm). UVB bezpośrednio uszkadza DNA i RNA, podczas gdy UVA jest 10 000 razy mniej mutagenne niż UVB. Jednak UVA jest obecne w naturalnym promieniowaniu UV w znacznie większej ilości i wywołuje "stres fotooksydacyjny", co wytwarza reaktywne formy tlenu [52,53].

Zgodnie z literaturą prawdopodobne jest, iż przewlekła ekspozycja na słońce wydaje się być ważna w rozwoju BCC [53,54]. Choć ekspozycja na światło UV jest głównym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi BCC, to nie jest wystarczająca samodzielnie do rozwoju BCC u określonej osoby. W rzeczywistości około 20% BCC powstaje na skórze nienaświetlonej słońcem [56,57]. Możliwe, że indukcja tego typu nowotworu wynika ze złożonej interakcji między czasem trwania i intensywnością ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, a określonymi genami. Poza dawką skumulowaną, ekspozycja na promieniowanie UV w różnych okresach życia, zwłaszcza ekspozycja na słońce w dzieciństwie i okresie

dojrzewania, jak i typ oraz ilość promieniowania ultrafioletowego wydają się być jeszcze bardziej krytyczne dla rozwoju nowotworu [52,58-60].

Do rozwoju BCC przyczyniają się także środowiskowe czynniki ryzyka poza UV, predysponujące do BCC. Jest to spożycie kwasu arsenowego (leki, pestycydy), promieniowanie jonizujące w niskich dawkach. W szczególności skóra narządów płciowych jest podatna na rozwój BCC. Blizny również mogą być obszarem o zwiększonym prawdopodobieństwie rozwoju BCC jak i miejsca po oparzeniach termicznych [61].

Sugerowano również leczenie immunosupresyjne jako czynnik zwiększonego ryzyka pochodzenia BCC. Rak podstawnokomórkowy po raku płaskonabłonkowym jest drugim najczęstszym nowotworem skóry i u tych pacjentów może mieć bardziej agresywny przebieg. Częstość występowania BCC wzrasta u pacjentów po transplantacji. Jest około 10 do 100 razy wyższy niż w populacji ogólnej [62-64].

Historia wcześniejszego rozwoju BCC u tego samego pacjenta jest ważna dla oceny ryzyka dalszego rozwoju BCC. Metaanaliza siedmiu badań wykazała 10-krotne zwiększenie ryzyka rozwoju kolejnego BCC po upływie trzech lat od pierwszego rozpoznania BCC w porównaniu porównywalną populacją [65]. Dodatni wywiad rodzinny jest kolejnym czynnikiem prognostycznym zwiększonego ryzyka rozwoju BCC [52,66].

Na podstawie kryteriów kliniczno-patologicznych BCC dzieli się na kilka typów [67] określonych jako guzkowe i powierzchowne BCC. Guzkowe typy BCC występują częściej na wystawionych na słońce obszarach głowy, a histopatologia wykazuje agregację komórek. Powierzchowne typy BCC charakteryzują się małymi pączkami bazaloidalnych komórek nowotworowych wystającymi z naskórka.

Zmiany torbielowate BCC zawierają przestrzenie torbielowate w obrębie guza, zwykle spowodowane martwicą lub produkcją mucyny, potencjalnie naśladując łagodne zmiany torbielowate. Typy morfokształtne, zwane również twardniejącymi lub włókniejącymi, infiltrują podtypy BCC, które są bardziej agresywne. Inna forma BCC, metatypowy typ BCC, wykazuje połączone cechy raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego.

Typ włóknisto-nabłonkowy ma siateczkowy wzór cienkich zespalających się komórek bazaloidowych zlokalizowanych w luźnym zrębie. Rzadsze warianty BCC, tj. typ migdałka gardłowego, infundibulocystic lub przydatków, stanowią mniej niż 10% wszystkich BCC. W literaturze opisano także występujące mieszane typy wszystkich tych wariantów

histologicznych. Wszystkie z nich rosną powoli i charakteryzują się niską śmiertelnością [60], ale mogą agresywnie przenikać do otaczającej tkanki, prowadząc w ten sposób do rozległego zniszczenia tkanki. Zmiany pojawiające się na twarzy mogą w szczególności wykazywać agresywny naciek tkankowy, w szczególności u tych pacjentów, którzy przez długi czas zaniedbywali wzrost guza lub byli niewystarczająco leczeni, co prowadziło do wysokiego ryzyka nawrotu guza [52,68].

Dzięki temu, że opisywane wariantu raka skóry charakteryzują się powolnym wzrostem a występowanie zmian jest powierzchowne jest to czynnik przemawiający za wykorzystaniem do oceny a nawet badania progresu schorzenia z wykorzystaniem obrazowania termicznego, które przy obecnej technologii daje możliwość wykorzystania kamer termowizyjnych z detektorami o czułości sięgającej nawet 0,02K.

2.1.2 Czynniki ryzyka progresji guza

Jako markery agresywnego fenotypu BCC decydującą rolę mogą odgrywać czynniki egzogenne, w tym wielkość guza > 2 cm, długotrwały czas trwania, obraz histologiczny i rozsiew okołonerwowy. BCC są w stanie regulować interakcje molekularne adhezji komórkowej, metaloproteinazy macierzy lub jądrową b-kateninę [68], które mogą być odpowiedzialne za rozwój guza, zwiększoną proliferację, progresję i zdolność do naciekania tkanki. W zdrowej skórze poziomy tych cząsteczek są niskie, w agresywnym BCC są znacznie wyższe, co również przejawia się podwyższoną temperaturą wynikającą z intensywnych procesów metabolicznych.

Zręb otaczających komórek nowotworowych wydaje się być ważny nie tylko w indukcji i przeżywalności komórek BCC, ale także w progresji. W warunkach eksperymentalnych, tj. w hodowli tkankowej, BCC zazwyczaj tracą swój potencjał złośliwy [70].

BCC rośnie powoli, a przerzuty BCC są bardzo rzadkie. W światowej literaturze opisano <300 przypadków przerzutów [71]. Czynniki ryzyka rozwoju przerzutowego BCC są podobne do czynników ryzyka rozwoju agresywnego BCC. Obejmują one wieloletni wywiad przetrwałego BCC, opornego na konwencjonalne metody leczenia, naciekanie okołonerwowe, pojedynczy guz większy niż 10 cm2, mnogi pierwotny BCC oraz obraz histologiczny BCC podstawno-płaskonabłonkowego, metatypowego i morfopostaciowego [72]. Odsetek

przerzutów został określony na mniej niż 0,1% [73] wśród których najczęstszymi miejscami przerzutów są płuca i kości [52,74].

Podstawową techniką wykorzystywaną w leczeniu BCC jest obecnie HDR BT ale są ośrodki, które do dzisiaj stosują terapię fotodynamiczną PDT i to ta metoda zostanie omówiona najpierw. Obie metody prowadzą do zmian metabolizmu w tkankach powierzchniowych zatem efekty lecznicze czy też wynik oddziaływania promieniowania jonizującego z tkanką w przypadku BT HDR oraz uruchomione reakcje chemiczne i wydzielana w trakcie leczenia za pomocą PDT energia wydają się być bardzo dobrym materiałem do badań za pomocą wysokoczułych kamer termowizyjnych, co było przedmiotem badań opisanych w ramach niniejszej pracy.

2.2 Terapia fotodynamiczna

Terapia fotodynamiczna (ang. Photodynamic therapy - PDT) to nowoczesna i w przypadku powierzchniowego stosowania nieinwazyjna forma terapii, stosowana w leczeniu chorób nieonkologicznych oraz nowotworów różnego typu i lokalizacji. Dobre wyniki terapeutyczne oraz możliwość równoległego stosowania PDT z innymi procedurami terapeutycznymi sprawiają, że jest ona stosowana w wielu dziedzinach medycyny. PDT jest z powodzeniem stosowany w dermatologii, onkologii, ginekologii i urologii [75, 76].

Terapia fotodynamiczna polega na miejscowym lub ogólnoustrojowym podaniu związku światłoczułego – fotouczulacza, który intensywnie gromadzi się w komórkach nowotworowych. Cząsteczki fotosensybilizatora absorbują światło o odpowiedniej długości fali, inicjując procesy aktywacji reakcji prowadzących do selektywnej destrukcji komórek w których się zgromadziły. Terapia fotodynamiczna jest dobrze tolerowana przez pacjentów ze względu na jej selektywne działanie. Terapia fotodynamiczna jest bezbolesna, a prostota jej stosowania pozwala na zastosowanie ambulatoryjne. Terapia fotodynamiczna znajduje również zastosowanie w leczeniu przewlekłych stanów zapalnych i stanowi ciekawą alternatywę w leczeniu lekoopornych infekcji bakteryjnych [77,78].

2.2.1 Mechanizm PDT

Molekularny mechanizm terapii fotodynamicznej opiera się na trzech nietoksycznych składnikach, które dają pożądane efekty w tkankach patologicznych tylko przez wzajemne

interakcje między fotouczulaczem (ang. Photosensitizer - PS), światłem o odpowiedniej długości fali oraz tlenem rozpuszczonym w komórkach [79].

Istnieją dwa główne mechanizmy reakcji fotodynamicznej. Oba są ściśle zależne od zawartości tlenu wewnątrz komórek. Pierwszy etap obu mechanizmów jest podobny. Fotosensybilizator, po wejściu do komórki, jest napromieniany światłem o długości fali pokrywającej się z widmem absorpcji PS i jest przekształcany z podstawowego stanu singletowego S° we wzbudzony stan singletowy S1 wskutek absorpcji fotonów. Część energii jest wypromieniowana w postaci fluorescencji, a pozostała energia kieruje cząsteczkę fotosensybilizatora do wzbudzonego stanu tripletowego T1 – właściwej, terapeutycznej postaci związku [72,73,79]

Typ I mechanizmu reakcji fotodynamicznej

$$PS + h\nu \to {}^{1}PS^* \to {}^{3}PS^* \tag{18}$$

$${}^{3}PS^{*} + M \to 2PS^{+} + {}^{2}M^{-}$$
 (19)

$${}^{2}M^{-} + 3O_{2} \rightarrow M + O_{2}^{-}$$
 (20) [80,81]

Opis reakcji:

(18) absorpcja fotonu i przejście fotouczulacza do stanu wzbudzonego (PS*)

(19) przeniesienie elektronu z fotouczulacza na biomolekułę (M), z uzyskaniem anionu biomolekuły (M⁻)

(20) przeniesienie elektronu z anionu biomolekuły na cząsteczkę tlenu i wytworzenie anionorodnika ponadtlenkowego

We wzbudzonym stanie tripletowym T1 fotosensybilizator może przekazywać energię do biomolekuł z otoczenia. Pomiędzy fotosensybilizatorem w stanie T1 a tkanką nowotworową (substratem) przenoszony jest wodór lub elektron, co prowadzi do powstania wolnych rodników i anionowych rodników fotosensybilizatora i substratu. Elektrony oddziałują z cząsteczkami tlenu, które pozostają w swoim podstawowym stanie energetycznym. Proces ten prowadzi do produkcji reaktywnych form tlenu (ang. reactive oxygen species - ROS) – początkowo w postaci anionorodnika ponadtlenkowego (O2•–), co powoduje dalsze

wytwarzanie ROS wewnątrz komórek. Zainicjowana kaskada reakcji prowadzi do stresu oksydacyjnego skutkującego zniszczeniem komórek nowotworowych [80,81].

Typ II mechanizmu reakcji fotodynamicznej

$$PS + h\nu \to {}^{1}PS^* \to {}^{3}PS^* \tag{21}$$

$${}^{3}PS^{*} + {}^{3}O_{2} \rightarrow {}^{1}PS + {}^{1}O_{2}$$
 (22)[80,81]

Opis reakcji:

(21) Absorpcja fotonu i przejście fotouczulacza do stanu wzbudzonego (PS*)

(22) Przekazanie energii z fotouczulacza na cząsteczkę tlenu i powstanie tlenu singletowego

W wyniku przejścia fotosensybilizatora we wzbudzony stan tripletowy energia jest przekazywana bezpośrednio do cząsteczki tlenu w podstawowym stanie energetycznym (zasadowym stanie tripletowym). Bezpośredni transfer energii między cząsteczkami (PS \rightarrow O₂) jest możliwy, ponieważ mają one te same spiny. W ten sposób powstają wzbudzone cząsteczki tlenu – tzw. tlen singletowy, które charakteryzują się niezwykle silnymi właściwościami utleniającymi [82,84].

Wysoce reaktywne formy tlenu powodują fotouszkodzenia białek, tłuszczów i innych cząsteczek w obszarze fotouczulanym. Prowadzi to do bezpośredniej śmierci komórek nowotworowych w procesie apoptozy i/lub martwicy [83]. Wzajemny udział różnych rodzajów śmierci komórkowej zależy od wewnątrzkomórkowej lokalizacji fotouczulacza. Uszkodzenie mitochondriów może prowadzić do apoptozy, destrukcji błony komórkowej i utraty integralności, co może wywołać martwicę, a uszkodzenie lizosomów lub retikulum endoplazmatycznego może wywołać autofagię [84-87].

Warto podkreślić, że w przypadku dwóch opisanych mechanizmów oddziaływania PDT w tkance wydzielana jest pewna ilość energii, co musi prowadzić do zmiany temperatury tkanki. Ponadto obrazowanie termiczne powierzchni ciała może wskazać nie tylko intensywność efektu w postaci amplitudy wzrostu temperatury, ale być może zasięg występowania wymienionych reakcji chemicznych, zatem być może to w pewnym sensie, pośrednio określać też zasięg występowania komórek nowotworowych w których zgromadził się

fotouczulacz. Stąd też próba monitorowania efektów PDT w terapii raka podstawnokomórkowego.

2.2.2 Selektywność PDT

Opisane w poprzednim rozdziale reakcje fotocytotoksyczne zachodzą wyłącznie w obrębie tkanek patologicznych, w obszarze dystrybucji fotouczulacza, umożliwiając selektywną destrukcję [87].

Przyczyną takiej biodystrybucji może być tendencja fotouczulaczy do preferencyjnego łączenia się z lipoproteinami o małej gęstości (LDL). Rolą LDL jest dostarczanie tkankom niezbędnego cholesterolu do tworzenia błon podczas podziału komórek. Gwałtownie dzielące się komórki nowotworowe wykazują zwiększony wychwyt lipoprotein LDL, które pełnią rolę "transportera" fotouczulacza do tkanek nowotworowych [90].

Ponadto tkanki o zwiększonej aktywności mitotycznej wykazują nadmierną ekspresję receptorów lipoprotein LDL na powierzchni komórki. Powinowactwo fotouczulaczy do lipoprotein surowicy, w szczególności LDL, odgrywa ważną rolę w dostarczaniu tych leków do tkanki nowotworowej [74,90,91].

Obecnie wiadomo, że PDT prowadzi do ogólnoustrojowej odpowiedzi przeciwnowotworowej. Terapia fotodynamiczna wpływa na układ naczyniowy guza i stymuluje układ odpornościowy. Uzupełnieniem procesu niszczenia niewłaściwej tkanki jest aktywacja procesów krzepnięcia (zamknięcie naczyń nowotworowych) oraz miejscowe nagromadzenie komórek zapalnych [91].

Komórki rakowe, które uniknęły śmierci dzięki bezpośrednim fotocytotoksycznym efektom PDT, mogą nadal zostać zniszczone przez pośredni wpływ PDT na naczynia krwionośne guza. Uszkodzenie komórek śródbłonka naczyń przez reaktywne formy tlenu aktywuje procesy krzepnięcia, agreguje płytki i blokuje naczynia poprzez tworzenie skrzeplin. W wyniku niedrożności naczyń uporczywe niedotlenienie tkanki nowotworowej prowadzi do śmierci komórki [67,81,91].

Te procesy również prowadzą do odpowiedzi termicznej tkanki, nie tylko w związku uruchomieniem reakcji chemicznych prowadzących do śmierci komórki nowotworowej, ale również poprzez wpływ na unaczynienie guza. Zatem zastosowanie termowizji może być

wręcz wskazane do oceny efektów terapeutycznych poprzez ocenę zmiany mapy termicznej powierzchni ciała, która pośrednio będzie opisywała wpływ terapii na zmiany metabolizmu tkanek.

4. Brachyterapia

Brachyterapia (określana również jako "curietherapy") to termin używany do opisania leczenia raka z wykorzystaniem źródła promieniotwórczego wprowadzonego do wewnątrz pacjenta. Zatem jest to leczenie zachodzące "w niewielkiej odległości" od źródła za pomocą promieniowania pochodzącego z małych, zamkniętych źródeł radionuklidów. Jest zabiegową formą radioterapii. Jest skuteczna zarówno w leczeniu pierwotnym, uzupełniającym, jak i nawrotowym. Jest alternatywa dla pacjentów, którzy nie moga poddać się operacji z powodu chorób współistniejących, wieku lub braku zgody na inne rodzaje terapii [40,47,90]. Polega na podaniu dawki promieniowania poprzez umieszczanie źródła promieniotwórczego w obrębie guza nowotworowego (brachyterapia śródmiąższowa), w jego bezpośrednim sąsiedztwie (brachyterapia powierzchniowa) lub w miejscu, z którego został on chirurgicznie usunięty. Tkanka znajdująca się w okolicy wprowadzonego izotopu pierwiastka promieniotwórczego otrzymuje zaplanowaną wysoką dawkę promieniowania z wysokim gradientem dawki. Wysoka konformalność tej metody pozwala na lepszą ochronę zdrowych tkanek otaczających guz. Negatywnym aspektem brachyterapii są pojawiające się jednak ostre i późne powikłania, takie jak świąd, zaczerwienienie, łuszczenie, owrzodzenie, krwawienie, teleangiektazje czy przetoki [40,47-49,92].

Ważnym aspektem leczenia jest możliwość ocenienia wstępnych efektów, związanych z pochłoniętą dawką (czyli efektów leczenia), obecnie metodą weryfikacyjną może być ponowne wykonanie badania histopatologicznego co wiąże się z kolejnym wycięciem fragmentu skóry, lecz metoda ta nie należy ani do szybkich, ani do komfortowych. Dlatego też, w tej pracy skupiono się na sprawdzeniu możliwości wykorzystania termografii w podczerwieni w ocenie temperaturowych efektów brachyterapii raka podstawnokomórkowego.

Podczas brachyterapii istotny jest sposób, w jaki źródła są pozycjonowane w stosunku do objętości, która ma zostać napromieniania. Leczenie nie osiąga swoich celów, jeśli źródło nie trafia w zamierzone pozycje. To znaczy, jeśli istnieją poważne błędy geograficzne w umieszczeniu źródeł w stosunku do ich zamierzonych pozycji, ze względu na stromy gradient dawki, który charakteryzuje brachyterapię, takie odchylenia położenia mogą być poważnie szkodliwe dla zamierzonego leczenia (odsunięcie się o 2mm może spowodować różnice w dawcę powyżej 5%) [93].

Moc dawki brachyterapii odnosi się do "intensywności", z jaką promieniowanie jest dostarczane do otaczającego środowiska i jest wyrażona w Grey'ach na godzinę (Gy/h) [94].

- Brachyterapia małymi dawkami (LDR) polega na wszczepieniu źródeł promieniowania, które emitują promieniowanie do 2 Gy/h
- Brachyterapia ze średnią dawką (MDR) charakteryzuje się średnim tempem dostarczania dawki, mieszczącym się w zakresie od 2 Gy/h do 12 Gy/h.
- Brachyterapia wysokimi dawkami (HDR) ma miejsce, gdy szybkość dostarczania dawki przekracza 12 Gy/h.

4.1. Brachyterapia skóry HDR

Początki leczenia raka skóry poprzez brachyterapię rozpoczynają się krótko po odkryciu radu w 1898 roku. W 1901 roku paryski lekarz zastosował siarczan radu do skutecznego leczenia raka podstawnokomórkowego [93-97]. Istotną zaletą brachyterapii jest szybki spadek dawki poza guzem, co umożliwia leczenie zmian skórnych dawkami przeciwnowotworowymi, przy jednoczesnym zachowaniu wrażliwych struktur leżących poniżej.

Technika leczenia polega na wykonaniu formy pobranej z wycisku miejsca leczenia. Stosując odpowiednią metodykę do umieszczania kateterów(cewników), które układa się w formie w szereg równoległych prowadnic z tworzywa sztucznego, rozmieszczonych w odstępach od 10 do 15 mm, w zależności od obszaru, który ma być pokryty. Aby poprawić gradient dawki na i poza obszarem napromienianym, cewniki mocuje się w odległości około 5–20 mm od powierzchni pacjenta. Wybór odległości będzie zależał od takich czynników, jak krzywizna

powierzchni, grubość oraz obszar zmiany. Duże obszary leczenia np. skóry głowy, gdzie występuje znaczna krzywizna w dwóch kierunkach, wymagają bardziej złożonych technik planowania 3D (na podstawie tomografii komputerowej), w których istnieje możliwość optymalizacji, w celu dostarczenia przepisanej dawki na powierzchnię (lub głębokość referencyjną) przy użyciu serii punktów obliczeniowych [93-98].



Przykładowy plan leczenia z widocznymi izodozami jest przedstawiony na rysunku 6 oraz 7.

Rys. 6. Przykładowy plan leczenia. Na lewym obrazie widoczne izodozami dla wycisku powierzchniowego, na prawym model 3D pacjenta wraz z indywidualnym aplikatorem z naniesionymi kateterami.



Rys. 7. Przykładowy plan leczenia. Na lewym obrazie widoczne izodozami dla wycisku powierzchniowego, na prawym model 3D pacjenta wraz z indywidualnym aplikatorem z naniesionymi kateterami.

Na obu rysunkach lewy obraz pokazuje wykonany plan leczenia na jednej z płaszczyzn. W obszarze przynosowym widoczne są czterokolorowe obrysy – izodozozy. Gdzie niebieska izodoza pokazuje obszar objęty dwukrotnością dawki przepisanej podczas leczenia, jednakże jest to obszar, gdzie przemieszczają się ziarna izotopu. Izodoza oznaczona kolorem czerwonym określa obszar, dla którego jest planowana dawka frakcyjna 5Gy. Natomiast na prawym obrazie rysunku 6 oraz 7 widoczny jest model 3D pacjenta (wykonany na podstawie tomografii) z indywidualnym aplikatorem z kateterami, w których przemieszcza się źródło podczas sesji terapeutycznej. W przypadku rysunku 7 wartość izodoz przedstawiona jest w postaci procentowej zadanej dawki frakcyjnej.

4.2. Obliczanie dawki zadanej przez źródło w punkcie.

W 1995 r. Amerykańskie Stowarzyszenie Fizyków w Medycynie (AAPM) opublikowało raport TG-43 wprowadzający nową metodę obliczania dawki brachyterapii, opartą w dużej mierze na ustaleniach Interstitial Collaborative Working Group (ICWG). Poprzednie metody nie uwzględniały różnic w budowie czy kształcie źródła. Parametry wejściowe do poprzednich algorytmów zależały tylko od użytego izotopu, a sama metoda obliczeniowa traktowała źródło jako punkt [93]. Natomiast, TG-43 wykorzystuje wiele parametrów, które zależały od konkretnego źródła (2D) i były bezpośrednio mierzone lub obliczane dla każdego typu radionuklidu i jego kapsułki. Wprowadzenie raportu do praktyki klinicznej umożliwiło dokładne obliczenie zadawanej dawki co przekłada się na wyniki terapii.

III. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

Podstawą pracy jest cykl dwóch publikacji:

- Kapek Łukasz, Cholewka Armand, Szurko Agnieszka Maria, Sieroń Karolina, Sieroń Aleksander, Kwiatek Sebastian, Stanek Agata Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, nr 101845, 2020, s. 1-20, DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101845. IF: 3.631 MEN: 70
- 2. Kapek Łukasz, Cholewka Agnieszka, Szurko Agnieszka, Stanek Agata, Szlag Marta, Ślosarek Krzysztof, Wojcieszek Piotr, Cholewka Armand
 Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy first study.
 Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022
 DOI: 10.5603/RPOR.a2022.0114
 MEN: 100

5. Monitorowanie efektów terapii fotodynamiczne w leczeniu raka podstawnokomórkowego za pomocą termowizji

5.1. Materiał i metodyka

Ośmiu pacjentów z Zakładu i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach cierpiących na BCC zostało poddanych obserwacji termowizyjnej podczas PDT. Wszystkie zmiany rozpoznano jako powierzchowne i zlokalizowane na czole, policzkach oraz wokół nosa. Wszystkie zmiany skórne potwierdzono badaniem histopatologicznym.

PDT przeprowadzono cztery godziny po miejscowym podaniu 20% ALA (kwasu aminolewulinowego) na zmiany skórne. Naświetlanie wykonano diodowym źródłem światła laserowego (Diomed) z widzialnym światłem czerwonym o długości fali 630 nm, z dawką 100 J/cm2.

Obrazowanie termiczne wykonano przed i bezpośrednio po naświetleniu, a także po 5, 15 i 30 minutach od naświetlania. Ponadto do badania włączono grupę kontrolną (8 zdrowych mężczyzn). W grupie kontrolnej obszary napromieniane zostały wybrane tak, aby nie były otoczone dużymi naczyniami a obszar zainteresowania tworzył okrąg o średnicy 1 cm.

Tuż przed terapią wszyscy pacjenci zostali przebadani przez lekarza. Jednocześnie poproszeni zostali o niepalenie tytoniu, nie picia alkoholu ani gorących napojów przez co najmniej 3 godziny przed badaniem za pomocą kamery termowizyjnej Flir Systems E60 o parametrach: czułość <0,05°C, czułość odświeżania 60 Hz, rozdzielczość detektora 320x240 pikseli. Pomiary wykonano w pomieszczeniu o stabilnej temperaturze ($23,0 \pm 1$ [°C]) i wilgotności 50%. Emisyjność skóry została ustawiona na 0,98. Ponadto kamerę termowizyjną ustawiono prostopadle do powierzchni obrazowanej, a odległość między kamerą a korpusem ustalono na 0,5 metra zgodnie ze standardami diagnostyki termowizyjnej w medycynie [34]. Każdy pacjent przed badaniem odpoczywał w celu zaaklimatyzowania się do temperatury otoczenia (minimalny czas aklimatyzacji wynosił minimum 15min).

Podczas analizy obrazów termicznych próg izotermy określony był jako średnia temperatura zmiany zmierzona przed terapią. Pole naświetlania odpowiadało obszarowi zmiany rozpoznanej i oznaczonej przez lekarza przed terapią.

Należy podkreślić, że obszar brany jako punkt odniesienia temperatury został wybrany przez lekarza radioonkologa (obszar został opisany przez lekarza jako zmiana prawidłowa przed podaniem fotouczulacza i zaznaczony poprzez naniesienie "kropek" w kilku miejscach na

krawędzi zmiany za pomocą znacznika). Jest to propozycja nowej metody oceny efektów termicznych terapii fotodynamicznej.

Termogramy zostały przeanalizowane w ThermaCAM TM Researcher Pro 2.8 SR-3. Analizy statystyczne przeprowadzono w programie Statistica 10 przy użyciu nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya dla rozkładów niespełniających normalności lub jednorodności wariancji oraz t-testach dla danych spełniających założenia normalności.

5.2. Wyniki

Wyniki badań otrzymano w ramach wieloletniej współpracy Zakładu Fizyki Medycznej, a później Instytutu Inżynierii Biomedycznej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach ze Szpital Specjalistycznym nr 2 w Bytomiu oraz Szkołą Medyczną z Oddziałem Stomatologii w Zabrzu Katedrą i Kliniką Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego

Otrzymane wyniki otrzymane w badaniach prowadzonych w Szpitalu Specjalistycznym Nr 2 w Bytomiu zostały opublikowane w oryginalnej pracy pt. "*Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging.*, **Ł Kapek**, Cholewka A, Szurko A, Sieroń K, Sieroń A, Kwiatek S, Stanek A. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy 2020. Rysunek 8 przedstawia termogramy twarzy pacjenta z obszarem leczonym (lewa kolumna), oraz obrazy z zaznaczonym obszarem izotermy (prawa kolumna), gdzie próg izotermy określa wartość średnia temperatury zmiany przed zabiegiem PDT. Wyraźnie widać jak obszar izotermy charakteryzujący się wyższą temperaturą niż temperatura progowa a powierzchnia zmienia się podczas PDT. Dla dokładniejszej analizy na Rysunku 8 przedstawiono mapy termiczne (A) i średnie zmiany obszaru izotermy (B) przed podaniem fotouczulacza (a), tuż po naświetleniu (b), 5 (c), 15 (d) oraz (e) 30 minut po naświetleniu.

Widać, że obszar rozpoznanej zmiany (zaznaczony na termogramach A) i scharakteryzowany izotermą, zaznaczony przed terapią znacznie się zwiększył po rozpoczęciu terapii (po podaniu fotouczulacza i zastosowaniu odpowiedniej długości fali światła laserowego). Można zaobserwować, że obszar izotermy w porównaniu do obszaru zmiany był ponad trzykrotnie większy w czasie 5 minut po naświetlaniu. Obszar ten nieznacznie się powiększa nawet przed naświetleniem, ale po podaniu fotouczulacza wyraźnie widać wzrost obszaru scharakteryzowanego wyższą temperaturą (Rysunek 8A-C oraz Rysunek 9)

Wpływ PDT na zmiany pola izoterm, gdzie obliczono średnią powierzchnię zmiany dla całej badanej grupy pacjentów uzyskaną przed leczeniem oraz 5, 15 i 30 minut po naświetlaniu, przedstawiono na rysunku 9.

Aby wyraźnie zobaczyć różnice w obszarze izoterm pomiędzy osobami zdrowymi a pacjentami po podaniu fotouczulacza przeprowadzono analizę statystyczną w odpowiednich interwałach czasowych po naświetleniu laserem. Potwierdzono, że pole izotermy 5 i 15 minut po naświetleniu laserem jest istotnie większe u pacjentów, niż w grupie kontrolnej, co przedstawiono na rysunku 10.

Poziom istotności statystycznej wyniósł 0,002 po 5 minutach i p<<0,0001 w przypadku różnic uzyskanych 15 minut po terapii.



Rys.8A. Termogramy (po lewej) i obrazy termiczne z zaznaczonym obszarem izotermy (z prawej) wyznaczone przez próg temperatury równy średniej temperaturze uzyskanej z obszaru zmiany przed terapią dla reprezentatywnego pacjenta z BCC leczonego, (a) przed podaniem fotouczulacza, (b) od razu po naświetleniu, c) 5 minut po naświetleniu, d) 15 minut po naświetleniu. [13]



Rys. 8B. Średnia temperatura z obszaru izotermy dla reprezentatywnego pacjenta. (a) przed podaniem fotouczulacza, (b) od razu po naświetleniu, c) 5 minut po naświetleniu, d) 15 minut po naświetleniu [13].



Rys. 9. Średnie zmiany powierzchni izoterm obliczone dla całej badanej grupy pacjentów uzyskane przed podaniem fotouczulacza (a) oraz 5 (b), 15 (c) i 30 (d) minut po naświetleniu, gdzie stosunek izoterm powierzchni zdefiniowano jako ARi/ AR01, gdzie AR01 to obszar zmiany zdiagnozowany przez lekarza przed terapią, a ARi to obszar uzyskany z obrazu termicznego w czasie terapii przy użyciu progu temperatury, który był równy średniej temperaturze zmiany zmierzonej przed terapią [13].



Rys.10. Różnice w obszarze izoterm między osobami zdrowymi a pacjentami po podaniu fotouczulacza i 5 minut po naświetleniu laserem [13].

Rysunek 11 przedstawia reprezentatywne termogramy z grupy kontrolnej wykonane na ochotnikach zdrowych w Zakładzie i Klinice Chorób Wewnętrznych, Angiologii i Medycyny Fizykalnej w Bytomiu. Widać wyraźnie, iż podanie fotouczulacha bez uruchomienia reakcji za pomocą źródła energii nie wywołuje wzrostu, a nawet znaczących zmian powierzchni (5 minut po podaniu fotouczulacz) scharakteryzowanej wyższą temperaturą niż średnia zaznaczonej powierzchni – dla grupy kontrolnej była to powierzchnia, gdzie aplikowano fotouczulacz.



Rys.11. Termogramy z zaznaczonym obszarem do podświetlenia. Próg temperatury został zastosowany do równej średniej temperatury uzyskanej z wyznaczonego obszaru przed naświetleniem. (a) przed naświetleniem, (b) 5 minut po naświetleniu. [13]

5.3. Dyskusja

Fakt, iż obrazowanie termiczne może pokazać obszary związane ze zwiększonym metabolizmem, a zakres temperatur obserwowany na obrazach może być wzmocniony różnymi czynnikami fizycznymi został szeroko opisany w literaturze [99-103]. W związku z tym, termografia została wykorzystana w różnicowaniu łagodnych i złośliwych zmian skórnych oraz w monitorowaniu efektów terapii fotodynamicznej. Wstępne wyniki, które zawierały zmiany leczone przy użyciu PDT wykazały szeroki zakres zmian gradientu temperatury w porównaniu z termogramami wykonanymi w ustabilizowanych warunkach przed podaniem fotouczulacza i naświetlaniem. Może się to wiązać z procesami biochemicznymi i fizjologicznymi wynikającymi z reakcji uruchamianych podczas PDT.

Termogramy wykonane po podaniu fotouczulacza oraz naświetleniu zmiany wykazały reakcję termiczną tkanek i znaczny lokalny wzrost temperatury, co sugerować może silny wzrost metabolizmu nie tylko w obszarze leczonej zmiany, ale w miarę upływu czasu także w jej otoczeniu. Opisane zjawisko przedstawiono na rysunku 8. Należy zauważyć, że jako wyjściowy obszar izotermy przyjęto średnią temperaturę zmiany zmierzoną przed terapią. Jest to propozycja nowej metody oceny efektów PDT w porównaniu z wcześniejszymi badaniami prezentowanymi w literaturze [101-105].

Obserwowane czasowe zmiany pola powierzchni wyznaczone określoną izotermą sugerują zróżnicowany i dynamicznie zmieniający się zakres występowania wzmożonych procesów metabolicznych zachodzących podczas PDT. Może to być pośrednio związane z nagromadzeniem fotouczulacza nie tylko w zdiagnozowanej zmianie neoplastycznej, ale być może wokół niej, co może sugerować większy zakres występowania komórek nowotworowych niż przewidywany i zaznaczony wstępnie podczas diagnostyki prowadzonej przez lekarza przed terapią. Takie wyniki mogą być interesujące zarówno z diagnostycznego, jak i terapeutycznego punktu widzenia. Należy jednak podkreślić, że zakres wzrostu temperatury może być zdecydowanie większy ze względu na wymianę ciepła zachodzącą pomiędzy otoczeniem a badaną tkanką, do której podawano fotouczulacz i w której terapia uruchamiała różnego rodzaju reakcje biochemiczne prowadzące do zwiększonego metabolizmu i śmierci komórkowej.

Należy podkreślić, że prace dotyczące efektów PDT wskazują, iż indukcja miejscowej odpowiedzi zapalnej zależy od przeciwnowotworowego działania terapii. Co więcej,

powstawanie silnej reakcji zapalnej jest jednym z głównych procesów w mechanizmie niszczenia komórek nowotworowych z wykorzystaniem PDT. Zatem powiększenie obszaru charakteryzującego się wyższą temperaturą może być również związane ze zmianami metabolizmu wywołanymi PDT oraz zmianami stanu zapalnego, co w konsekwencji również prowadzić do intensywnej produkcji i transportu ciepła do okolicznych tkanek. Reakcja termiczna zależy również od wielu parametrów, procesów chemicznych, stężenia i subkomórkowej lokalizacji fotouczulacza, poziomu utlenowania tkanki oraz typu nowotworu [104].

Zniszczenie guza w wyniku PDT może nastąpić zarówno przez zaprogramowane (apoptotyczne) jak i nieprogramowane (nekrotyczne) szlaki [105-107]. Na poziomie komórkowym i subkomórkowym, fotouczulacz jest przenoszony na komórki nowotworowe poprzez różne mechanizmy, w tym: fagocytozę/endocytozę za pośrednictwem receptora [102-105], wiązanie receptora lipoprotein o małej gęstości, wiązanie lipidów, wychwyt przez kinazę tyrozynową/receptor naskórkowego czynnika wzrostu, dyfuzję, biodystrybucję i być może wiele innych jeszcze nieodkrytych szlaków [106-113]. Ponadto tlen singletowy pochodzący z reakcji fotodynamicznych ma promień zniszczenia mierzony w nanometrach, choć nie jest to duży zasięg to pozwala on na znaczną i złożoną kaskadę zdarzeń skutkującą lokalną, regionalną i ogólnoustrojową zmianą zarówno guza, jak i odpowiedzi immunologicznej [105].

Zastosowanie odpowiedniej długości fali światła w PDT wiąże się z uruchomieniem reakcji fotodynamicznych, które w efekcie prowadzą do redukcji liczebności komórek nowotworowych poprzez martwicę [114], gdzie destrukcja błony komórkowej i subkomórkowej jest stosunkowo szybka. Najprawdopodobniej w procesie tym uwalniany jest wapń [115] i produkty uboczne metabolizmu [116], które nie są kompatybilne z funkcją komórki, a funkcje naprawcze są przeciążone, co prowadzi do ablacji komórki nowotworowej. Prowadzi to również do uwalniania cytokin i toksycznych związków, na przykład z mitochondriów [81] co powoduje następnie śmiertelne uszkodzenia w pobliskich komórkach [13,81,105], a także wywołuje reakcję regionalną i systematyczną. W przeciwieństwie do martwicy, śmierć apoptotyczna może być inicjowana przez PDT, na ogół przy stosowaniu niskich dawek [117]. Podczas apoptozy komórki przestają funkcjonować i przechodzą uporządkowane i zaprogramowane rozpuszczanie. Nie oczekuje się efektu przechodnia ani odpowiedzi immunologicznej, ponieważ nie dochodzi do uwolnienia

toksycznych związków [13, 81]. Dlatego też w zależności od sposobu przebiegu śmierci komórkowej wyzwalana będzie energia, która będzie większa i przebiegała w sposób bardziej dynamiczny z dodatkowymi aspektami stanów zapalnych w procesie nekrozy. Z kolei w procesie apoptozy uwalniana energia będzie mniejsza i z mniej dynamicznym przebiegiem. Każda z form wyzwolenia i zdeponowania tej energii z towarzyszącymi im procesami wewnętrznymi będzie odzwierciedlona przez zwiększenie temperatury w konkretnym obszarze, co z kolei będzie skutkowało zmianą mapy termicznej powierzchni ciała [105].

Spodziewanym efektem podczas PDT było poszerzenie obszaru izotermy, jednak badania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że powiększenie obszaru izotermy nie przekraczało kilkudziesięciu procent względem obszaru, w którym zaaplikowano i naświetlono fotouczulacz [101]. Zjawisko to przedstawia rysunek 11.

Z powyższych informacji można wnioskować, że uzyskany wzrost pola izotermy odpowiadającej powierzchni leczonej może być związany z większym obszarem występowania komórek nowotworowych, jednakże należy również pamiętać, że w czasie PDT zachodzi wiele innych procesów, m.in. indukowanie reaktywnych form tlenu, które powodują peroksydację lipidów, sieciowanie białek i uszkadzanie wielu miejsc komórkowych, w tym: błon komórkowych, DNA i cytoszkieletu [118,119] co może przekładać się na powstanie dodatkowych efektów termicznych. Ponadto PDT zmniejsza mikrokrążenie guza i stymuluje odpowiedź immunologiczną przeciwko guzowi [119,120]. Naświetlony i wzbudzony fotosensybilizator prowadzi do wytwarzania tlenu singletowego i innych reaktywnych form tlenu, co powoduje oksydacyjne uszkodzenie makrocząsteczek wewnatrzkomórkowych, konsekwencji prowadzi martwicy komórek co W do nowotworowych [118]. PDT powoduje śmierć komórki zwykle przez połączenie kilku różnych procesów, tj. apoptozy, martwicy i autofagii, z przewagą konkretnego procesu zależnego od dystrybucji (i rodzaju) fotouczulacza (głównie jego lokalizacji subkomórkowej) oraz fluencji światła. Ponadto, poza bezpośrednią cytotoksycznością komórkową, na ogólny efekt PDT składają się dwa inne ważne czynniki: zamknięcie naczyń i miejscowa reakcja zapalna [119-122]. Takie reakcje mogą mieć wpływ na metabolizm w tkankach miękkich, ze względu na zmiany ukrwienia objawiające się różnicowaniem temperatury skóry.

W przypadku badań nad oceną efektów termicznych PDT w leczeniu BCC uzyskano istotny statystycznie kilkukrotny wzrost pola powierzchni określonego za pomocą izotermy już w 5 minucie od rozpoczęcia leczenia. Wartość izotermy wyznaczona została jako średnia temperatura powierzchni leczonej przed rozpoczęciem leczenia Obserwowany wzrost pola powierzchni określonej wyższą niż temperatura izotermy może być związany z większym obszarem występowania komórek nowotworowych. Należy również pamiętać, że w czasie PDT zachodzi wiele innych procesów, m.in. indukowanie reaktywnych form tlenu, uszkadzanie wielu miejsc komórkowych, w tym: błon, DNA i cytoszkieletu, co może skutkować powstaniem dodatkowych efektów termicznych. Wzbudzony fotosensybilizator prowadzi do wytwarzania tlenu singletowego oraz innych reaktywnych form tlenu. Cząsteczki te powodują oksydacyjne uszkodzenia wewnątrzkomórkowe, co w następnie prowadzi do martwicy komórek nowotworowych. PDT nie wywołuje śmierć komórki jednego konkretnego typu śmierci komórkowej, a kilka, tj. apoptozy, martwicy i autofagię.

Uzyskane wyniki badań pokazały, że obrazowanie termiczne zmian nowotworowych pod wpływem terapii fotodynamicznej może dostarczyć lekarzowi dodatkowych informacji na temat zasięgu procesów, które ogólnie można zaliczyć do efektów terapeutycznych. Obserwowany wzrost pola powierzchni określonego izotermą w porównaniu ze zmianą zdiagnozowaną przed terapią może sugerować większy zakres procesów neoplastycznych obserwowanych w trakcie leczenia. Najważniejszymi zaletami termowizji są bezpieczne i proste w wykonaniu pomiary w czasie rzeczywistym oraz możliwość zobaczenia na ekranie kamery rozkładu temperatury w badanym obszarze, przy zachowaniu całkowitej nieinwazyjności dla pacjenta. Może to mieć istotne znaczenie dla wczesnej diagnozy jak również, może pomóc we podjęciu wstępnej decyzji w wyznaczaniu obszaru terapeutycznego.

Z przeprowadzonej analizy wynika, że monitoring termiczny zmian gradientu temperatury pod wpływem PDT dostarczyć może klinicyście dodatkowych informacji terapeutycznych. Ponadto wzrost pola izotermy w porównaniu ze zmianą zdiagnozowaną przed terapią może sugerować obszerniejszy zakres procesów neoplastycznych obserwowanych w trakcie leczenia. Najważniejszymi zaletami termowizji są pomiary w czasie rzeczywistym oraz możliwość zobaczenia na ekranie kamery rozkładu temperatury w badanym obszarze, przy zachowaniu całkowitej nieinwazyjności dla pacjenta. Może to mieć istotne znaczenie dla wczesnej diagnozy i może być pomocne we wstępnej decyzji, czy wskazany obszar terapeutyczny zmiany neoplastycznej powinien być dodatkowo poszerzony [120].

5.4. Wnioski

Przeprowadzona analiza wykazała istotne zmiany w leczonym obszarze skóry, określone progiem temperatury wyznaczonym na podstawie średniej temperatury zmiany. Należy podkreślić, że jest to nowa propozycja metody oceny efektów PDT.

Obszary guza przed leczeniem zdiagnozowane za pomocą termografii wykazują różnice w porównaniu z oceną kliniczną, jednak na podstawie aktualnych badań różnice nie wydają się być wystarczające do sformułowania jednoznacznego stwierdzenia o rozległości guza. Potwierdzono jednak istotny wzrost obserwowanego obszaru izotermy w porównaniu z obszarem zmiany zdiagnozowanym przez lekarza w ciągu 5 minut od naświetlenia. Wydaje się, że może to być związane z większym zasięgiem występowania komórek nowotworowych, niż przewidywano wcześniej na podstawie diagnozy.

Uzyskane wyniki badań pokazały, że obrazowanie termiczne zmian nowotworowych pod wpływem terapii fotodynamicznej może dostarczyć lekarzowi dodatkowych informacji na temat zasięgu procesów, które ogólnie można zaliczyć do efektów terapeutycznych. Obserwowany wzrost pola powierzchni określonego izotermą w porównaniu ze zmianą zdiagnozowaną przed terapią może sugerować większy zakres procesów neoplastycznych obserwowanych w trakcie leczenia.

Najważniejszymi zaletami termowizji są pomiary w czasie rzeczywistym oraz możliwość zobaczenia na ekranie kamery rozkładu temperatury w badanym obszarze, przy zachowaniu całkowitej nieinwazyjności dla pacjenta. Może to mieć istotne znaczenie dla wczesnej diagnozy jak również, może pomóc we podjęciu wstępnej decyzji w wyznaczaniu obszaru terapeutycznego.

Zatem wydaje się, iż uzyskane wyniki, oparte na zmianach gradientu temperatury w okolicy zmiany chorobowej, mogą przynieść nowe informacje opisujące pośrednio poprzez pomiar temperatury powierzchni ciała zakres procesów chemicznych i fizjologicznych zachodzących podczas PDT.

6. Parametry fizyczne w obrazowaniu termicznym raka podstawnokomórkowego leczonego za pomocą HDR w brachyterapii

6.1. Materiał i metodyka

Grupa badawcza stanowiła 33 pacjentów (17 kobiet i 16 mężczyzn) z potwierdzonym histopatologicznie BCC w okolicy głowy. Każdy pacjent był leczony za pomocą indywidualnego aplikatora zrobionego w oparciu o indywidualne cechy anatomiczne. Całkowitą dawkę stanowiło 45 Gy w 9 frakcjach, dawka została zadana 5 mm od powierzchni aplikatora. Zastosowano została metoda optymalizacji dawki w zależności od anatomii lub zagrożonych narządów, np. gałki ocznej. Frakcje dostarczano dwa razy w tygodniu. Pacjenci zostali poproszeni o unikanie wysiłku fizycznego, używek, palenia tytoniu, alkoholu lub gorących napojów przez co najmniej 3 godziny przed diagnostyką termowizyjną [30,99].

Przed obrazowaniem termicznym pacjent odpoczywał minimum 15 minut w kontrolowanych warunkach. Spoczynek był istotnym elementem, ponieważ aktywność fizyczna może zwiększyć przepływ krwi i procesy przemiany materii wpływające na termowizję. W oczekiwaniu na aklimatyzacje badanego pacjenta do temperatury otoczenia badane miejsca nie były zakrywane ubraniem ani bandażem [30].

Badanie termowizyjne zostało wykonane dwukrotnie: do dwóch tygodni przed rozpoczęciem leczenia oraz do miesiąca po dostarczeniu ostatniej frakcji zabiegowej.

Ze względu na wysięk, reakcję popromienną, owrzodzenie lub inne skutki BT występujące podczas i kilka dni po zakończeniu leczenia, skupiono się na efektach temperaturowych występujących w leczonych tkankach przed i miesiąc po brachyterapii.

Każdorazowo wykonywano zdjęcia termiczne i cyfrowe leczonego obszaru wraz z otaczającą go zdrową tkanką oraz obszarem referencyjnym. Obszar odniesienia zdefiniowano jako obszar symetryczny do zmiany nowotworowej. Podobną metodologię zastosował J.H. Flores Sahagun et al [33]. Zgodnie z protokołem napromieniany obszar oznaczono jako obszar T, obszar około 2 cm wokół obszaru T (w zależności od miejsca występowania zmiany) jako S. Obszar odniesienia oznaczono jako obszar R.

Każdy obraz termowizyjny został skorelowany z cyfrowym zdjęciem badanego obszaru. Obszary T i R zostały zidentyfikowane na obrazie termowizyjnym i okonturowane z pomocą lekarza.

Do badań wykorzystano kamerę termowizyjną Flir Systems E60 o parametrach: czułość $<0,05^{\circ}$ C, czułość odświeżania 60 Hz, rozdzielczość detektora 320x240 pikseli. Pomiary wykonano w pomieszczeniu o stabilnej temperaturze (23,0 ± 1 [°C]) i wilgotności 50%. Emisyjność skóry została ustawiona na 0,98. Zgodnie z protokołem obrazowania termicznego w medycynie kamerę termowizyjną ustawiono prostopadle do powierzchni ciała, a odległość kamery od ciała ustalono na 0,5 metra zgodnie ze standardami diagnostyki termowizyjnej w medycynie [23,91].

Do analizy termogramów wykorzystano program ThermaCAMResearcher Professional 2.10. Analizę statystyczną przeprowadzono w programach Microsoft Office Excel 2013 i Statistica.

Dla potrzeb analizy wpływu BT HDR na efekty termiczne powierzchni ciała wprowadzono następujące parametry termiczne:

$$dT_{TS} = T_{zmiany} - T_{otoczenia}$$
(23)

$$dT_{TR} = T_{zmiany} - T_{referenceji}$$
(24)

$$dT_{SR} = T_{otoczenia} - T_{referenceji}$$
(25)

6.2. Wyniki

Wyniki badań otrzymano w ramach wieloletniej współpracy Instytutu Fizyki a następnie Instytutu Inżynierii Biomedycznej Uniwersytetu Śląskiego w Katowicach z Narodowym Instytutem Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym Oddziale w Gliwicach.

Otrzymane wyniki otrzymane w badaniach prowadzonych w Narodowym Instytutem Onkologii im Marii Skłodowskiej-Curie Państwowym Instytucie Badawczym Oddziale w Gliwicach w Zakładzie Brachyterapii zostały opublikowane w oryginalnej pracy pt. "Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-
rate brachytherapy – first study." Kapek Łukasz, Cholewka Agnieszka, Szurko Agnieszka, Stanek Agata, Szlag Marta, Ślosarek Krzysztof, Wojcieszek Piotr, Cholewka Armand; Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022,

Rysunek 12 przedstawia przykładowe obrazy termiczne pacjenta z zaznaczonymi analizowanymi obszarami, T, S i R. Rycina 1A została uzyskana przed leczeniem, natomiast rycina 1B przedstawia termogramy wykonane miesiąc po zabiegu brachyterapii. Na podstawie tej ilustracji możemy zaobserwować obniżenie temperatury obszaru leczonego po terapii jak i jego temperaturowe ujednolicenie.



Rys. 12. Termogramy i zdjęcia cyfrowe przykładowego pacjenta z wyznaczonymi obszarami. A). Obszar zmiany nowotworowej (T) i okolica – S wykonane przed (A) i 1 miesiąc (B) po leczeniu. Zaznaczono również obszary referencyjne (R) wykonane przed (A) oraz 1 miesiąc po zabiegu (B).[15]

Parametry termiczne dla reprezentatywnego pacjenta przestawionego na Rys. 12 zebrano w Tabeli 1.

	Przed leczeniem			Po leczeniu		
	Target	Otoczenie	Referencja	Target	Otoczenie	Referencja
Średnia temperatura [°C]	35,19	35,08	34,97	35,66	35,39	35,42
SD	0,93	1,01	1,37	1,60	1,86	1,17
SE	0,15	0,16	0,22	0,26	0,30	0,19
Różnice w temperaturach	T _{TS}	T _{TR}	T _{SR}	T _{TS}	T _{TR}	T _{SR}
Średnia różnica w temperaturach	0,11	0,22	0,10	0,27	0,24	-0,03
SD	0,61	0,98	0,84	0,62	1,03	1,29
SE	0,10	0,16	0,14	0,10	0,17	0,22

Tabela I. Parametry termiczne otrzymane w analizie termogramów wszystkich badanych pacjentów. SD – odchylenie standardowe, SE – błąd standardowy. $T_{TS} = T_{zmiany} - T_{otoczenia}$; $T_{TR} = T_{zmiany} - T_{referencji}$; $T_{SR} = T_{otoczenia} - T_{referencji}$ [15]

Analizując tabelę 1 można zauważyć, że dla ogółu grupy badawczej, średnia różnica temperatur zmiany nowotworowej i jej otoczenia jest dodatnia oraz że różnica w średniej temperaturze pomiędzy targetem, a obszarem referencyjnym jest dodatnia. Jest to uzasadnione, jeżeli weźmiemy pod uwagę fakt zwiększonej metaboliki nowotworu [45,46].

Analizy statystyczne wykonane dla parametrów przedstawionych w tabeli 1 dla całości grupy badawczej nie przyniosły żadnych statystycznie istotnych różnic przed jak i po brachyterapii. Dlatego też w głębszej analizie otrzymanych wyników pacjenci zostali podzieleni na dwie podgrupy na podstawie gradientu temperatury pomiędzy zmianą a jej otoczeniem (dT_{TS}).

Pierwsza podgrupa obejmowała 23 pacjentów i charakteryzowała się dodatnim parametrem dT_{TS} zarejestrowanym przed HDR-BT (temperatura zmiany była wyższa niż jej otoczenia). Miesiąc po HDR-BT różnica temperatur znamiennie statystycznie obniżyła się (p = 0,038) (ryc. 13).



Rysunek 13. Zmiany temperatury obliczone jako $dT_{TS} = T_{Target} - T_{otoczenia}$ uzyskane w grupie pacjentów z dodatnim dT wykonanym przed i po BT. [15]

Z kolei druga podgrupa składała się z 14 pacjentów, u których zaobserwowano ujemny gradient temperatury między obszarem leczonym, a jego otoczeniem. W tej podgrupie temperatura w obszarze T znamiennie wzrosła po HDR-BT (p=0,008) (ryc. 14).



Rysunek 14. Zmiany temperatury obliczone jako d $T_{TS} = T_{Target}$ - Totoczenia uzyskane w grupie pacjentów z dT ujemnym przed BT.[15]

6.3. Dyskusja

Głównym celem przeprowadzonych badań była próba odpowiedzi, czy istnieją przydatne informacje, które można uzyskać na podstawie wpływu brachyterapii HDR na temperaturę leczonej zmiany (raka podstawnokomórkowego) oraz jej otoczenia.

Monitorowanie efektów leczenia jest niezbędne w opiece onkologicznej. Pacjenci z BCC, którzy są kandydatami niechirurgicznymi, mogą odnieść korzyści z metody, która może dostarczyć pewnych danych dotyczących efektów leczenia. Generalnie efekty obserwowane za pomocą termowizji to efekty termiczne – zmiana temperatury średniej, maksymalnej czy też minimalnej obszaru zainteresowanie, ew. zmiana pewnych wprowadzonych parametrów. temperaturowych, które mogą odnosić się np. do obszarów referencyjnych względem ocenianej zmiany. Zmiany te czy też obserwacje temperatury ciała niosą informacje dotyczące zmian metabolizmu czy też ukrwienia co może być związane z procesem

chorobowym -niekoniecznie nowotworowym, ale pośrednio możemy na podstawie zmian temperatury wnioskować o pewnych efektach funkcjonalnych tkanki. Dlatego też w leczeniu wykorzystującym promieniowanie jonizujące dostarczane do tkanki zastosowanie termowizji wydaje się wyjątkowo trafione. Jej niewątpliwą zaletą jest nieinwazyjność jak i łatwość w pozyskaniu informacji – rozkładu temperatury powierzchni ciała, który jest wynikiem oddziaływania środowiska wewnętrznego pacjenta (głównym powodem może tutaj być rozwój nowotworu) oraz w tym konkretnym przypadku dostarczana energia w postaci promieniowania jonizującego do tkanek. Podstawowym problemem jest to, jakie dane mają wpływ na różne decyzje kliniczne. Wstępna analiza otrzymanych danych nie wykazała żadnych istotnych zmian temperatury w leczonym obszarze. Zaobserwowaliśmy istotność tylko wtedy, gdy uwzględniono gradient temperatury między zmianą a otaczającymi tkankami. Wyłoniono dwie podgrupy pacjentów. Pierwsza grupa charakteryzowała się dodatnią różnicą średniej temperatury zmiany i otoczenia a druga grupa – ujemną, przy czym otrzymane różnice średnie dla grup to odpowiednio, +0,4°C oraz -0,42°C.

Próbując wyjaśnić pochodzenie tak różnych reakcji temperaturowych, powinniśmy wziąć pod uwagę skutki promieniowania jonizującego oraz kliniczne i morfologiczne cechy samego nowotworu. Promieniowanie jonizujące uszkadza komórki, powodując radiolizę wody i lawinową produkcję niezwykle reaktywnych wolnych rodników. Chociaż bezpośrednia śmierć komórki jest możliwa poprzez martwicę, apoptozę lub autofagię, napromienianie zwykle nie niszczy komórki natychmiast. Uszkodzona komórka może wyglądać na niezmienioną morfologicznie. Może nadal funkcjonować przez jakiś czas lub nawet dokonywać podziału komórek (tj. śmierci mitotycznej). Zatem proces zanikania guza po zastosowaniu HDR-BT może przebiegać w różnym tempie. Istnieją różne ścieżki śmierci komórek rakowych i różne mechanizmy biochemiczne, które różnią się u poszczególnych osób.

Ponadto reakcje zapalne mogą wystąpić w przypadku martwicy tkanek [122-124]. Ta reakcja może prowadzić do określonej mapy temperaturowej powierzchni ciała. Klinicznie BCC ma cztery główne warianty: powierzchowne rozprzestrzenianie się, guzkowate, stwardniające i pigmentowane. Zmiany BCC mogą zawierać rozszerzone naczynia (teleangiektazje) lub melaninę. Zaawansowane nowotwory mogą owrzodzić. Różne struktury i specyfika wzrostu mogą również przyczyniać się do występowania dodatnich i ujemnych gradientów temperatury w analizowanej grupie.

Obserwacja zmian termicznych obszarów miesiąc po zakończeniu leczenia ukazuje w obu podgrupach zmniejszenie różnicy temperaturowej pomiędzy obszarem tkanki leczonej i jej otoczenia. W przypadku obu grup, temperatura obszaru leczonego jest wciąż nieco wyższa niż temperatura otoczenia. Może to świadczyć o dalszych procesach naprawczych po terapii jednakże zwraca uwagę iż zmiany temperatury otrzymane po miesiącu od zakończenia terapii zmierzają parametrycznie w tą samą stronę tzn. w pierwszej podgrupie terapia HDR wpłynęła na obniżenie temperatury T względem O i otrzymano wartość w granicy 0,2 C a w drugiej podgrupie terapia HDR wpłynęła na podwyższenie temperatury T względem O ale otrzymana końcowa wartość jest również w granicy 0,2 C. Zatem efekt końcowy w obu grupach jest zbliżony.

Otrzymane dane i wyniki ich analizy nie wskazują jednoznacznej odpowiedzi co parametr dT może wnieść do praktyki klinicznej. Jednakże wydaje się, iż metoda ta mogłaby zostać dodana do dermoskopii i włączona do prospektywnego badania HDR-BT w celu skorelowania jej cech z różnymi wariantami BCC i kontrolą miejscową.

6.4. Wnioski

W leczeniu BCC za pomocą HDR-BT na powierzchni skóry zaobserwowano dwie charakterystyczne przeciwstawne mapy termiczne pokazujące, iż gradient temperatury (dT) pomiędzy zmianą a jej otoczeniem może przyjmować wartości dodatnie oraz ujemne.

Jednakże zaobserwowana po miesiącu od leczenia termiczna reakcja napromienianych tkanek wskazała na ujednolicenie termiczne obszaru leczonego i otoczenia. Zatem termiczny efekt końcowy leczenia jest bardzo zbliżony, co może nieść pewne informacje o skuteczności leczenia z wykorzystaniem BT HDR bez względu na reakcje występujące w nowotworze przed terapią.

Zatem wydaje się, iż obrazowanie termowizyjne może dostarczyć nowych informacji o reakcjach termicznych skóry na promieniowanie jonizujące, jednak powinno być prospektywnie skorelowane z kontrolą miejscową i dermatoskopią a niniejsze wyniki sugerują prowadzenie dalszych badań i znaczącego zwiększenia liczebności grupy badawczej.

7. Podsumowanie

Wyniki badań niniejszej pracy wydają się być obiecujące w wykorzystaniu termografii w podczerwieni jako szybkiej i bezpiecznej metody obrazowania dla pacjentów z zmianami nowotworowymi zlokalizowanymi na powierzchni ciała. Metoda ta daje możliwość uzyskania dodatkowych informacji, które mogą być w przyszłości pomocne w planowaniu terapii oraz w ocenie jej efektów. Analiza zmian mapy termicznej wskutek zastosowanych metod leczenia może skutkować np. możliwością zaobserwowania szerszego rozprzestrzeniania się nowotworu, niż mogłoby to wskazywać z obecnie wykonywanych badań diagnostycznych i oceny wizualnej lekarza prowadzącego. Jednocześnie należy podkreślić, że na chwilę obecną termografia nie może stanowić samodzielnej metody diagnostyki nowotworów skóry. Może natomiast być wykorzystywana w celu uzupełnienia informacji diagnostycznej o dane temperaturowe świadczące pośrednio o fizjologii tkanek obrazowanych.

LITERATURA

- 1. Więcek B., De Mey G. *Termowizja w podczerwieni, podstawy i zastosowania.* Warszawa, Wydawnictwo PAK, 2011.
- 2. Wiśniewski S., Wiśniewski S.T. Wymiana Ciepła. wydanie 6. Warszawa, WNT, 2009.
- 3. Steketee J. Spectral emissivity of skin and pericardium. *Phys Med Biol.* 1973, 18, strony 686-94.
- 4. Madura H. [red.]. *Pomiary Termowizyjne w praktyce*. Warszawa, Agenda Wydawnicza PAKu, 2004.
- 5. Vollmer M., Mollmann K.P. *Infrared Thermal Imaging. Fundamentals, Research and Applications.* Weinheim, Wiley-VCH, 2018.
- Plaza D., Baic A., Lange B., Stanek A., Ślosarek K., Kowalczyk A., Cholewka A. Correlation between Isotherms and Isodoses in Breast Cancer Radiotherapy—First Study. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021; 18(2):619. https://doi.org/10.3390/ijerph18020619
- Baic A., Plaza D., Lange B., Michalecki Ł., Stanek A., Kowalczyk A., Ślosarek K., Cholewka A. Long-Term Skin Temperature Changes after Breast Cancer Radiotherapy. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022; 19(11):6891. https://doi.org/10.3390/ijerph19116891
- Baic A., Plaza D., Lange B., Reudelsdorf-Ullmann M., Michalecki Ł., Stanek A., Ślosarek K., Cholewka A. The Use of Thermal Imaging in the Evaluation of Temperature Effects of Radiotherapy in Patients after Mastectomy-First Study. Sensors (Basel). 2021 Oct 25;21(21):7068. doi: 10.3390/s21217068. PMID: 34770371; PMCID: PMC8588482.
- Ng E.Y.-K. A review of thermography as promising non-invasive detection modality for breast tumor, International Journal of Thermal Sciences, Volume 48, Issue 5, 2009, https://doi.org/10.1016/j.ijthermalsci.2008.06.015
- Cholewka A., Ciszek W., Brzęk-Pilarska B, Zofia D. "Termowizja w badaniach przesiewowych " w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014
- Cholewka A., Stanek A., Sieroń A., Zofia Drzazga "Zastosowanie termowizji w diagnostyce schorzeń naczyń krwionośnych" w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014

80

- Cholewka A., Stanek A., Sieroń A., Drzazga Z. "Wybrane zastosowania termowizji w medycynie fizykalnej i monitorowaniu skutków leczenia" w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014
- Kapek Łukasz, Cholewka Armand, Szurko Agnieszka Maria, Sieroń Karolina, Sieroń Aleksander, Kwiatek Sebastian, Stanek Agata: Monitoring PDT effects in basal cell carcinoma treatment using thermal imaging, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, nr 101845, 2020, s. 1-20, DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101845.
- 14. Kapek Łukasz, Cholewka Agnieszka, Szlag Marta, Wojcieszek Piotr, Stanek Agata, -Sylwia Sleczka-Kellas, Slosarek Krzysztof, Cholewka Armand: Thermal evaluation of skin temperature due to brachytherapy treatment on Basal Cell Carcinoma : [abstract], Thermology International, Austrian Society of Thermology, nr 2, 2019, s. 84
- 15. Kapek Łukasz, Cholewka Agnieszka, Szurko Agnieszka, Stanek Agata, Szlag Marta, Ślosarek Krzysztof, Wojcieszek Piotr, Cholewka Armand;Physical parameters in thermal imaging of basal cell cancer patients treated with high-dose-rate brachytherapy – first study. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, 2022, zlecone do druku, DOI: 10.5603/RPOR.a2022.0114
- Diakides M., Bronzino J.D., Peterson D.R. Medical Infrared Imaging Principles and Practises. New York, Taylor&Francis Group, 2013.
- Boerner E., Podbielska H. Application of thermal imaging to assess the superficial skin temperature distribution after local cryotherapy and ultrasound. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2017.
- Chudecka M., Lubkowska A. Termowizyjna ocena zmian temperatury powierzchni ciała koszykarzy po treningu. Acta Bio-Optica et Informatica Medica. 2011, 4(17), strony 271-4.
- Laaperi E., Laaperi A.L., Strąkowska M., Więcek B., Przymusiała P. Cold provocation improves breast cancer detection with IR thermography - A pilot study. *Thermology International*. 2012, 22(4), strony 152-6.
- Glik J., Cholewka A., Englisz B., et al. Thermal imaging and planimetry evaluation of the results of chronic wounds treatment with hyperbaric oxygen therapy. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2019, 28(2), strony 229-36.
- 21. Clark R.P., Mullan B.J., et al. Skin temperature during running a study using infrared colour thermography. *The Journal of Physiology*. 1977, 267, strony 53-62.

- 22. Sadłowska-Sałęga A., Radoń J. Podstawy termodynamiki. Warszawa, Wydawnictwo Nauka i Technika, 2015
- 23. Cholewka A., Kasprzyk T., Stanek A., Sieroń-Stołtny K., Drzazga Z. May thermal imaging be useful in cyclist endurance tests? *Journal of Thermal Anaysis andl Calorimetry*. 2015.
- Kasprzyk, T., Cholewka, A., Kucewicz, M. et al. A quantitative thermal analysis of cyclists' thermo-active base layers. J Therm Anal Calorim 136, 1689–1699 (2019). https://doi.org/10.1007/s10973-018-7775-9
- Kasprzyk-Kucewicz, T., Cholewka, A., Bałamut, K. et al. The applications of infrared thermography in surgical removal of retained teeth effects assessment. J Therm Anal Calorim 144, 139–144 (2021). https://doi.org/10.1007/s10973-020-09457-6
- Baic, A., Kasprzyk, T., Rżany, M., Stanek, A., Sieroń, K., Suszyński, K., Marcol, W., & Cholewka, A. (2017). Can we use thermal imaging to evaluate the effects of carpal tunnel syndrome surgical decompression?. Medicine, 96(39), e7982. https://doi.org/10.1097/MD.00000000007982
- 27. Skrzek A., Dębiec-Bąk A., Pawik Ł. Termowizyjne monitorowanie efektów krioterapii w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014
- 28. Pisula-Lewandowska A., Ratajczak B., Skrzek A., Dębiec-Bąk A., Demidaś A. "Monitorowanie terapii z zastosowaniem zróżnicowanych zabiegów fizykalnych" w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014
- 29. Mariusz Kaczmarek, Antoni Nowakowski "Monitorowanie zabiegów kardiochirurgicznych" w w BIOMEDYCZNE ZASTOSOWANIA TERMOWIZJI, Redakcja Halina Podbielska, Anna Skrzek, Oficyna Wydawnicza Politechniki Wrocławskiej, Wrocław 2014
- 30. Ammer K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermology International*. 2008, 18(4), strony 125-9.
- Fernandez-Cuevas I., Marins J.C.B., Lastras J.A., et al. Classification of factors influencing the use of infrared thermography in humans: A review. *Infrared Physics & Technology*. 2015, 71, strony 28-55.
- Kasprzyk T., Cholewka A., Kucewicz M., Sieroń K., Sillero-Quintana M., Morawiec T., Stanek A. A quantitative thermal analysis of cyclists' thermoactive base layers. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2018.

- Flores-Sahagun J.H., Vargas J.V.C., Mulinari-Brenner F.A., Analysis and diagnosis of 33. basal cell carcinoma (BCC) via infrared imaging, Infrared Physics & Technology, Volume 54, Issue 5, 2011,Pages 367-378, ISSN 1350-4495, https://doi.org/10.1016/j.infrared.2011.05.002.
- 34. E. F. J. Ring, K. Ammer, The technique of infrared imaging in medicine, Thermology International 10(1) (2000) 7-14.
- Minkina W. Pomiary termowizyjne przyrządy i metody. Częstochowa, Wydawnictwo Politechniki Częstochowskiej, 2004.
- Sadłowska-Sałęga A., Radoń J. Podstawy termodynamiki. Warszawa, Wydawnictwo Nauka i Technika, 2015.
- Bakshi A, Chaudhary SC, Rana M, et al. Basal cell carcinoma pathogenesis and therapy involving hedgehog signaling and beyond. Mol Carcinog. 2017;56(12):2543– 2557. doi:10.1002/mc.22690
- Wang H., Diepgen T.L. (2006) The Epidemiology of Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma. In: Molecular Mechanisms of Basal Cell and Squamous Cell Carcinomas. Medical Intelligence Unit. Springer, Boston, MA. https://doi.org/10.1007/0-387-35098-5_1
- Kopriva I., Peršin A., Puizina-Ivic N., Miric L., Robust demarcation of basal cell carcinoma by dependent component analysis-based segmentation of multi-spectral fluorescence images, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2010, 100, 10–18. https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.03.013
- 40. Ericson M. B., Sandberg C., Gudmundson F., et al. Fluorescence contrast and threshold limit: implications for photodynamic diagnosis of basal cell carcinoma, Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology 2003, 69, 121–127. https://doi.org/10.1016/S1011-1344(02)00413-X5.
- Lesiak A, Czuwara J, Kamińska-Winciorek G, et al. Basal cell carcinoma. Diagnostic and therapeutic recommendations of Polish Dermatological Society. Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny. 2019;106(2):107-126. doi:10.5114/dr.2019.85572.
- 42. Hossfeld DK, Sherman CD, Love RR et al. Podręcznik onkologii klinicznej. PWN, Warszawa—Kraków 1994; 202–2046.
- 43. Lo JS, Snow SN, Reizner GT, Mohs FE, et al. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literatur; Journal of the American Academy of Dermatology Volume 24, Issue 5, Part 1, May 1991, Pages 715-719 https://doi.org/10.1016/0190-9622(91)70108-E

- 44. Cao D., Zhu W., Kuang Y. et al. A safe and effective treatment: Surgery combined with photodynamic therapy for multiple basal cell carcinomas, Photodiagnosis Photodyn Ther 28 (2019) 133-135. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.09.001
- Feller, L., Khammissa, R.A.G., Kramer, B. et al. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. Head Face Med 12, 11 (2016). https://doi.org/ 10.1186/s13005-016-0106-0
- 1Lanoue J., Goldenberg G.; Basal Cell Carcinoma A Comprehensive Review of Existing and Emerging Nonsurgical Therapies; J Clin Aesthet Dermatol. 2016 May;9(5):26-3; PMID: 27386043
- Guinot J. L., Rembielak A., Perez-Calatayud J., et al. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy, Radiotherapy and Oncology, Volume 126, Issue 3, 2018, https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.01.013.
- M. Fernández-Guarino, A. Harto, B. Pérez-García, A. Royuela, P. Jaén, Six Years of Experience in Photodynamic Therapy for Basal Cell Carcinoma: Results and Fluorescence Diagnosis from 191 Lesions. J Skin Cancer (2014) Article ID 849248 7 pages <u>https://doi.org/10.1155/2014/849248</u>
- A. Sieroń, A. Kawczyk-Krupka, M. Adamek, W. Cebula, W. Zieleźnik, K. Niepsuj, G. Niepsuj, A. Pietrusa, M. Szyguła, T. Biniszkiewicz, S. Mazur, J. Małyszek, A. Romańczyk, A. Ledwoń, A. Frankiewicz, A. Zybura, E. Koczy, B, Birkner, Photodynamic diagnosis (PDD) and photodynamic therapy (PDT) in dermatology: "How we do it", Photodiagnosis Photodyn Ther 3 (2006) 132–133. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2006.03.009
- R. R. Allison, C. H. Sibata, Photodiagnosis for cutaneous malignancy: A brief clinical and technical review, Photodiagnosis Photodyn Ther 5 (2008) 247—250. <u>https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.01.002</u>
- C. T. Andrade, J. D. Vollet-Filho, A. G. Salvio, V. S. Bagnato, C. Kurachi, Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. Photodiagnosis Photodyn Ther 11 (2014) 409–415. https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.05.006
- Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2007 Dec;157 Suppl 2:47-51. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08273.x. PMID: 18067632.
- 53. Kielbassa C, Roza L, Epe B. Wavelength dependence of oxidative DNA damage induced by UV and visible light. Carcinogenesis 1997; 18:811–6.

- 54. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cel carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. Arch Dermatol 2002; 138:1494–7.
- Leman JA, McHenry PM. Basal cell carcinoma: still an enigma. Arch Dermatol 2001; 137:1239–40.
- Diffey BL, Tate TJ, Davis A. Solar dosimetry of the face: the relationship of natural ultraviolet radiation exposure to basal cell carcinoma localisation. Phys Med Biol 1979; 24:931–9.
- Gallagher RP, Ma B, McLean DI et al. Trends in basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, and melanoma of the skin from 1973 through 1987. J Am Acad Dermatol 1990; 23:413–21
- Corona R, Dogliotti E, D'Errico M et al. Risk factors for basal cel carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. Arch Dermatol 2001; 137:1162–8.
- 59. Lear JT, Tan BB, Smith AG et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK:
- 60. DIX CR. Occupational trauma and skin cancer. Plast Reconstr Surg 1960; 26:546–54.
- 61. Hartevelt MM, Bavinck JN. Incidence of skin cancer after renal transplantation in The Netherlands. Transplantation 1990; 49:506–9.
- 62. Otley CC, Coldiron BM, Stasko T, Goldman GD. Decreased skin cancer after cessation of therapy with transplant-associated immunosuppressants. Arch Dermatol 2001; 137:459–63.
- 63. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. Br J Dermatol 2000; 143:513–9.
- 64. Marcil I, Stern RS. Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis. Arch Dermatol 2000; 136:1524–30.
- Vitasa BC, Taylor HR, Strickland PT et al. Association of nonmelanoma skin cancer and actinic keratoses with cumulative solar ultraviolet exposure in Maryland watermen. Cancer 1990; 65:2811–7.
- Heenan PJ, Elder DJ, Sobin LH. Histological typing of skin tumours. In: WHO International Histological Classification of Tumors 2nd edn. Berlin: Springer-Verlag, 1996: 48–51
- 67. Leffell DJ, Headington JT, Wong DS et al. Aggressive growth basal cell carcinoma in young adults. Arch Dermotol 1991; 127:1663–7.

- 68. Saldanha G, Ghura V, Potter L, Fletcher A. Nuclear beta-catenin in basal cell carcinoma correlates with increased proliferation. Br J Dermatol 2004; 151:157–64.
- 69. Brysk MM, Santschi CH, Bell T et al. Culture of basal cell carcinoma. J Invest Dermatol 1992; 98:45–9.
- 70. van Domarus HV, Stevens PJ. Metastatic basal call carcinoma: report of five cases and review of 170 cases in the literature. J Am Acad Dermatol 1984; 10:1043–60.
- Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA et al. Aggressive basal cel carcinoma: presentation, pathogenesis, and management. Cancer Metastasis Rev 2004; 23:389– 402. Review.
- 72. R.R. Allison, K. Moghissi, Photodynamic therapy (PDT): PDT mechanisms, Clin. Endosc. 46 (2013) 24, https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24.
- 73. Lo JS, Snow SN, Reizner GT. Metastatic basal cell carcinoma: report of twelve cases with a review of the literature. J Am Acad Dermatol 1991; 24:715–9.
- Tavin E, Persky MS, Jacobs J. Metastatic basal cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 1995; 105:814–7.
- 75. S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, et al Photodynamic therapy mechanisms, photosensitizers and combinations, Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 106, 2018, Pages 1098-1107, ISSN 0753-3322, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049.
- 76. D. Luo, K.A. Carter, D. Miranda, J.F. Lovell, Chemophototherapy: an emerging treatment option for solid tumors, Adv. Sci. 4 (2017) 1600106, https://doi.org/10.1002/advs.201600106.
- 77. G.B. Kharkwal, S.K. Sharma, Y.-Y. Huang, T. Dai, M.R. Hamblin, Photodynamic therapy for infections: clinical applications, Lasers Surg. Med. 43 (2011) 755–767,
- 78. https://doi.org/10.1002/lsm.21080.
- F.F. Sperandio, Y.-Y. Huang, M.R. Hamblin, Antimicrobial photodynamic therapy to kill Gram-negative bacteria, Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov. 8 (2013) 108–120
- 80. Choromańska A., Kulbacka J, Saczko J; Terapia fotodynamiczna założenia, mechanizm, aplikacje kliniczne; Borgis Nowa Medycyna 1/2013, s. 26-30
- H. Podbielska, A. Sieroń, W. Stręk, (eds) Diagnostyka i terapia fotodynamiczna, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner, Wrocław 2004.
- F. Schmitt, L. Juillerat-Jeanneret, Drug targeting strategies for photodynamic therapy, Anticancer Agents Med. Chem. 12 (2012) 500–525.

- 83. C.A. Robertson, D.H. Evans, H. Abrahamse, Photodynamic therapy (PDT): A short review on cellular mechanisms and cancer research applications for PDT, J.
- 84. Photochem. Photobiol. B Biol. 96 (2009) 1–8, https://doi.org/10.1016/J. JPHOTOBIOL.2009.04.001.
- A.P. Castano, T.N. Demidova, M.R. Hamblin, Mechanisms in photodynamic therapy: part two—cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death, Photodiagn. Photodyn. Ther. 2 (2005) 1–23, https://doi.org/10.1016/S1572- 1000(05)00030-X.
- A. Nowak-Stepniowska, P. Pergoł, A. Padzik-Graczyk, [Photodynamic method of cancer diagnosis and therapy-mechanisms and applications], Postepy Biochem. 59 (2013) 53–63
- 87. Z. Luksiene, Photodynamic therapy: mechanism of action and ways to improve the efficiency of treatment, Med. (Kaunas) 39 (2003) 1137–1150
- A. Juzeniene, J. Moan, The history of PDT in Norway, Photodiagn. Photodyn. Ther.4 (2007) 3–11, https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2006.11.002.
- S.M. Fonseca, J. Pina, L.G. Arnaut, J. Seixas de Melo, H.D. Burrows, N. Chattopadhyay, L. Alcácer, A. Charas, J. Morgado, A.P. Monkman, U. Asawapirom, U. Scherf, R. Edge, S. Navaratnam, Triplet-state and singlet oxygen formation in fluorene-based alternating copolymers, J. Phys. Chem. B 110 (2006) 8278–8283, https://doi.org/10.1021/jp060251f.
- D. Kessel, N.L. Oleinick, Photodynamic therapy and cell death pathways, Methods Mol. Biol. (2010), pp. 35–46, https://doi.org/10.1007/978-1-60761-697-9_3.
- K. Plaetzer, T. Kiesslich, T. Verwanger, B. Krammer, The modes of cell death induced by PDT: an overview, Med. Laser Appl. 18 (2003) 7–19, https://doi.org/10.1078/1615-1615-00082.
- 92. Guinot JL, Rembielak A, Perez-Calatayud J, et al; GEC ESTRO. GEC-ESTRO ACROP recommendations in skin brachytherapy. Radiother Oncol. 2018 Mar;126(3):377-385. doi: 10.1016/j.radonc.2018.01.013. Epub 2018 Feb 16. PMID: 29455924.
- Alam M, Nanda S, Mittal BB, et al. The use of brachytherapy in the treatment of nonmelanoma skin cancer: a review. J Am Acad Dermatol. 2011 Aug;65(2):377-388. doi: 10.1016/j.jaad.2010.03.027. Epub 2011 Apr 15. PMID: 21496952.
- 94. Rivard, M.J., Coursey, B.M., DeWerd, L.A., et al, Update of AAPM Task Group No.
 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. Med. Phys.,
 31: 633-674. https://doi.org/10.1118/1.1646040

- Li, Z. (n.d.). Physics and Clinical Aspects of Brachytherapy. Technical Basis of Radiation Therapy, 255–290. doi:10.1007/3-540-35665-7_12
- Lee C. D., Recent developments and best practice in brachytherapy treatment planning The British Journal of Radiology 2014 87:1041
- Dronsfield A, Ellis P. Radium—a key element in early cancer treatment. Education mChem 2011; 48: 56–9.
- Sabbas AM, Kulidzhanov FG, Presser J, Hayes MK, Nori D. HDR brachytherapy with surface applicators: technical considerations and dosimetry. Technol Cancer Res Treat 2004; 3: 259–67.
- A. Cholewka, Z. Drzazga, A. Sieroń, A. Stanek, Thermovision diagnostics in chosen spine diseases treated by whole body cryotherapy, J Therm Anal Calorim 102 (2010) 113-119. https://doi.org/10.1007/s10973-010-0873-y
- 100. A. Stanek, A. Cholewka, J. Gadula, Z. Drzazga, A. Sieroń, K. Sieroń-Stołtny, Can Whole-Body Cryotherapy with Subsequent Kinesiotherapy Procedures in Closed Type Cryogenic Chamber Improve BASDAI, BASFI, and Some Spine Mobility Parameters and Decrease Pain Intensity in Patients with Ankylosing Spondylitis?, Biomed Res. Int. (2015) Article ID 404259 11 pages. http://dx.doi.org/10.1155/2015/404259
- 101. A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Sieroń, Z. Drzazga, Does the temperature gradient correlate with the photodynamic diagnosis parameter numerical colour value (NCV)?, Photodiagnosis Photodyn Ther 10 (2013) 33—38, https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2012.07.001
- 102. A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Sieroń, Z. Drzazga, Application of thermovision to diagnosis of chosen skin cancer changes - preliminary studies, PAK 10 (2011) 1142-1145.
- 103. A. Cholewka, A. Stanek, S. Kwiatek, A. Cholewka, G. Cieślar, D. Straszak, J. Gibińska, Sieron-Stoltny K. Proposal of thermal imaging application in photodynamic therapy—Preliminary report, Photodiagnosis Photodyn Ther 14 (2016) 34-39 https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2015.12.003
- 104. C. T. Andrade, J. D. Vollet-Filho, A. G. Salvio, V. S. Bagnato, C. Kurachi, Identification of skin lesions through aminolaevulinic acid-mediated photodynamic detection. Photodiagnosis Photodyn Ther 11 (2014) 409—415. <u>https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2014.05.006</u>
- 105. R. R. Allison, K. Moghissi, Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms, Clin Endosc 2013;46(1):24-29, <u>https://doi.org/10.5946/ce.2013.46.1.24</u>

- 106. NL Oleinick, RL Morris, I. Belichenko. The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: what, where, why, and how. Photochem Photobiol Sci 2002;1:1-21.
- 107. FH. Igney, PH. Krammer, Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. Nat Rev Cancer 2002;2:277-288.
- 108. RW Boyle, D. Dolphin, Structure and biodistribution relationships of photodynamic sensitizers. Photochem Photobiol 1996;64:469-485.
- 109. MR Hamblin, EL Newman, On the mechanism of the tumour-localising effect in photodynamic therapy. J Photochem Photobiol B 1994;23: 3-8.
- 110. G Jori, E. Reddi, The role of lipoproteins in the delivery of tumour-targeting photosensitizers. Int J Biochem 1993;25:1369-1375.
- 111. AP Castano, TN Demidova, MR Hamblin, Mechanisms in photodynamic therapy: part three: photosensitizer pharmacokinetics, biodistribution, tumor localization and modes of tumor destruction. Photodiagnosis Photodyn Ther 2005;2:91-106.
- 112. AP Castano, TN Demidova, MR Hamblin. Mechanisms in photodynamic therapy: part two: cellular signaling, cell metabolism and modes of cell death. Photodiagnosis Photodyn Ther 2005;2:1-23.19.
- 113. NL Oleinick, HH. Evans, The photobiology of photodynamic therapy: cellular targets and mechanisms. Radiat Res 1998;150(5 Suppl):S146- S156.
- 114. X Ding, Q Xu, F Liu, et al. Hematoporphyrin monomethyl ether photodynamic damage on HeLa cells by means of reactive oxygen species production and cytosolic free calcium concentration elevation. Cancer Lett 2004;216:43-54.
- 115. BW Henderson, JM. Donovan, Release of prostaglandin E2 from cells by photodynamic treatment in vitro. Cancer Res 1989;49(24 Pt 1): 6896-6900.
- 116. BW Henderson, B Owczarczak, J Sweeney, T. Gessner, Effects of photodynamic treatment of platelets or endothelial cells in vitro on platelet aggregation. Photochem Photobiol 1992;56:513-521.
- 117. J Dahle, O Kaalhus, J Moan, HB. Steen, Cooperative effects of photodynamic treatment of cells in microcolonies. Proc Natl Acad Sci USA 1997;94:1773-1778.
- 118. ML Agarwal, ME Clay, EJ Harvey, HH Evans, AR Antunez, NL Oleinick. Photodynamic therapy induces rapid cell death by apoptosis in L5178Y mouse lymphoma cells. Cancer Res 1991;51:5993-5996.
- 119. A. Sieroń, M. Adamek, A. Kawczyk-Krupka, S. Mazur, L. Ilewicz, Photodynamic Therapy (PDT) Using Topically Applied δ-aminolevulinic acid (ALA) for the

Treatment of Oral Leukoplakia, J Oral Path. Med. 32 (2003) 32:330-336. https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2003.00068.x

- 120. L. Xiang, D. Xing, H. Gu, D. Yang, S. Yang, L. Zeng, W. R. Chen, Real-time optoacoustic monitoring of vascular damage during photodynamic therapy treatment of tumor, J. Biomed. Opt. 12 (2007) 014001-8 https://doi.org/10.1117/1.2437752
- M. D. Stringasci, A.G. Salvio, L. T. Moriyama, J. D. Vollet-Filho, T.C. Fortunato, V. S. Bagnato, C. Kurachi, Energy analysis of PDT using thermography during the treatment of basal cell carcinoma, Photodiagnosis Photodyn Ther, 29 (2020) https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.101586
- 122. Frączak M., Podstawy diagnostyki i terapii nowotworów, Alfa Medica Press, Bielsko-Biała 2008, ed.1
- 123. Hrynkiewicz A., Człowiek i promieniowanie jonizujące, PWN, Warszawa 2001, ed. 1
- 124. Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L, Basic Pathology, Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 2011, ed. VII

SPIS RYCIN

Rys 1 Schemat widma promieniowania elektromagnetycznego [źródło własne]

Rys. 2. Model ciała doskonale czarnego [źródło własne]

Rys. 3. Gęstość widmowa egzytancji ciała doskonale czarnego wyrażona za pomocą prawa Plancka [26].

Rys. 4. Czułość widmowa dla detektorów fotonowych i termicznych [1].

Rys. 5. Schemat blokowy układu przetwarzania sygnału [34].

Rys. 6. Przykładowy plan leczenia z widocznymi izodozami

Rys. 7. Przykładowy plan leczenia z widocznymi izodozami

Rys.8A. Termogramy (po lewej) i względne obrazy z zaznaczonym obszarem izotermy (z prawej) wyznaczone przez próg temperatury równy średniej temperaturze uzyskanej z obszaru zmiany przed terapią dla reprezentatywnego pacjenta z BCC leczonego, (a) przed podaniem fotouczulacza, (b) od razu po naświetleniu, c) 5 minut po naświetleniu, d) 15 minut po naświetleniu.

Rys. 8B. Średnia temperatura z obszaru izotermy dla reprezentatywnego pacjenta. (a) przed podaniem fotouczulacza, (b) od razu po naświetleniu, c) 5 minut po naświetleniu, d) 15 minut po naświetleniu.

Rys. 9. Średnie zmiany powierzchni izoterm obliczone dla całej badanej grupy pacjentów uzyskane przed podaniem fotouczulacza (a) oraz 5 (b), 15 (c) i 30 (d) minut po naświetleniu, gdzie stosunek izoterm powierzchni zdefiniowano jako ARi/ AR01, gdzie AR01 to obszar zmiany zdiagnozowany przez lekarza przed terapią, a ARi to obszar uzyskany z obrazu termicznego w czasie terapii przy użyciu progu temperatury, który był równy średniej temperaturze zmiany zmierzonej przed terapią.

Rys.10. Różnice w obszarze izoterm między osobami zdrowymi a pacjentami po podaniu fotouczulacza i 5 minut po naświetleniu laserem.

Rys.11. Termogramy z zaznaczonym obszarem do podświetlenia. Próg temperatury został zastosowany do równej średniej temperatury uzyskanej z wyznaczonego obszaru przed naświetleniem. (a) przed naświetleniem, (b) 5 minut po naświetleniu.

Rys. 12. Termogramy i zdjęcia cyfrowe przykładowego pacjenta analizowanych z wyznaczonymi obszarami. A). Obszar zmiany nowotworowej (T) i okolica – S wykonane przed (A) i 1 miesiąc (B) po leczeniu. Zaznaczono również obszary referencyjne (R) wykonane przed (A) oraz 1 miesiąc po zabiegu (B).

Rysunek 13. Zmiany temperatury obliczone jako $dT_{TS} = T_{Target} - T_{otoczenia}$ uzyskane w grupie pacjentów z dodatnim dT wykonanym przed i po BT.

Rysunek 14. Zmiany temperatury obliczone jako $dT_{TS} = T_{Target}$ - Totoczenia uzyskane w grupie pacjentów z dodatnim dT ujemnym przed i po BT

SPIS TABEL

Tabela I. Analiza otrzymanych wyników. SD – odchylenie standardowe, SE – błąd standardowy. $T_{TS} = T_{zmiany} - T_{otoczenia}$; $T_{TR} = T_{zmiany} - T_{referencji}$; $T_{SR} = T_{otoczenia}$ - $T_{referencji}$ [14]