



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 61356

(13) A

(51) 7 A61N5/10

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ГЛИБИНИ КРІОДЕСТРУКЦІЇ РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ

1

2

(21) 2003010134

(22) 03 01 2003

(24) 17 11 2003

(46) 17 11 2003, Бюл. № 11, 2003 р.

(72) Міхановський Олександр Альбертович, Аніпко  
Олег Борисович, Кондратьєва Ольга Григорівна(73) ІНСТИТУТ МЕДИЧНОЇ РАДІОЛОГІЇ ІМ. С. П.  
ГРИГОР'ЄВА АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб прогнозування глибини кріодеструкції  
раку ендометрія, що включає передопераційну абопередпроменеву кріообробку порожнини матки під  
контролем УЗД, який відрізняється тим, що дода-  
тково оцінюють товщину міометрія та глибину ін-  
вазії пухлини у міометрії, а глибину зони кріодест-  
рукції, видимої на екрані УЗА, прогнозують за  
формулою

$$L_{\text{узд}} = L_{\text{некр}} - 0,7,$$

де  $L_{\text{узд}}$  – глибина зони заморожування тканини  
матки, видимої на екрані УЗА, $L_{\text{некр}}$  – глибина кріонекрозу пухлини

Винахід належить до медицини, а саме до он-  
кології, гінекології та може бути використаний для  
лікування хворих на рак ендометрію (тіла матки)

Риск ендометрію (РЕ) у структурі онкологічної  
захворюваності жіночого населення України поси-  
дає четверте місце - 7,6%. У зв'язку з цим пробле-  
ма ефективного лікування РЕ стає все більш акту-  
альною

Одним з важливих розділів застосування кріо-  
хірургії в онкології залишається прогнозування  
ефекту кріодеструкції. Прогнозування результатів  
кріовпливу і, зокрема, розподілу температур в тка-  
нинах, є одним із найскладніших завдань кріобіо-  
логії, бо при цьому необхідно враховувати безліч  
різного роду параметрів стану біологічної тканини і  
живого організму взагалі

Публікації останніх років свідчать про відсут-  
ність єдиної методики прогнозування результатів  
кріовпливу. Ці питання вирішують клініцисти інди-  
відуально у кожному конкретному випадку

Відомі способи кріохірургічного лікування он-  
кологічних хворих [Литвиненко А. А., Лялькин С. А.  
Кріохірургическое лечение метастатических опу-  
холей печени // Тез докл. II съезда онкологов  
стран СНГ - Киев, 2000 - №674, Ведеников В. Г.,  
Жолобов Н. И., Цыганов Д. И., Птуха Т. П. Кріогенная  
медицинская техника - Метод, рекомендации -  
Москва, 1991 - 49с], технічна суть яких полягає у  
використанні засобів кріовпливу для видалення  
пухлини. Проте, відсутність у лікаря можливості  
управління процесом кріовпливу, зокрема, обліку  
основних параметрів заморожування, приводить

до зниження його ефективності і появи рецидивів  
захворювання

Найбільш близьким до способу, що заявляєть-  
ся, за технічною суттю та ефектом, який досяга-  
ють, є спосіб лікування раку тіла матки з викорис-  
танням передопераційної кріообробки порожнини  
матки під контролем УЗД з розрахунком часу кріо-  
впливу за формулою [прототип Пат. №35774А UA,  
МПК<sup>6</sup> А61N5/10 Спосіб лікування раку тіла матки  
/Пилипенко М. І., Міхановський О. А., Аніпко О. Б.,  
Харківський Д. Н. медичної радіології МОЗ України  
- №98084256, Заявл. 04.08.1998, Опубл.  
16.04.2001]

Реалізація способу дозволила підвищити про-  
типухлинну кріодеструкцію. УЗД дозволяє здійсни-  
ти безперервний візуальний контроль за поширен-  
ням зони заморожування в процесі кріовпливу, а  
також оцінити стан суміжних анатомічних структур.  
Проте, кріогенна кристалізація тканини матки візу-  
алізується у вигляді гіперехогенної зони з інтенси-  
вним звуковідображенням на видимій границі. То-  
му недоліком способу є те, що УЗД здатне  
фіксувати лише деяку видиму ділянку заморожу-  
вання, яка відрізняється іншою ехогенністю. А че-  
рез те, що зона заморожування менше за зону  
кріодеструкції, то виникає необхідність у визна-  
ченні глибини кріонекрозу пухлини

Основним із стримуючих факторів широкого  
використання низьких температур в онкологічній  
практиці є відсутність у лікаря можливості досить  
точно управляти процесом кріовпливу. Для запро-  
вадження контролю над процесами кріовпливу і

(13) A

(11) 61356

(19) UA

його результатами, виникла гостра потреба у створенні простого й надійного способу, який враховує основні параметри заморожування.

В основу винаходу поставлене завдання розробити такий спосіб прогнозування глибини кріодеструкції раку ендометрію, у якому проведення математичного моделювання і отримання УЗ-даних ідентифікації температури на видимій границі зміни ехогенності заморожуваної тканини дозволять забезпечити знищення пухлинних клітин, виключити розвиток рецидивів та ускладнень, поліпшити якість життя пацієнта.

Поставлене завдання вирішується так у відомому способі комбінованого лікування раку ендометрія передопераційну або передпроменевою кріобробку порожнини матки проводять після оцінки товщини міометрію та глибини інвазії пухлини у міометрій та прогнозування глибини зони кріодеструкції видимою на екрані ультразвукового апарату (УЗА) за формулою,

$$L_{\text{узд}} = L_{\text{негр}} - 0,7$$

де

$L_{\text{узд}}$  - глибина зони заморожування тканини матки, видимої на екрані УЗА,

$L_{\text{негр}}$  - глибина кріонекрозу пухлини.

Проведення кріобробки порожнини матки перед початком сполучної променевої терапії дозволяє за рахунок впливу наднизьких температур на первинну пухлину створити умови для складних фізичних, хімічних та біологічних деструктивних процесів у клітинах і міжклітинних просторах, які призводять до некрозу пухлини, підвищення її радіочувливості.

Проведення прогнозування глибини кріобробки пухлини під контролем УЗД забезпечить точне визначення локалізації пухлини, оптимальне положення кріозонду у порожнині матки та необхідну глибину кріодеструкції.

Використання формули для розрахунку глибини кріодеструкції за рахунок знайденого співвідношення між глибиною кровопливу та глибиною кріонекрозу дозволить забезпечити максимальний обсяг кріонекрозу без ушкодження оточуючих пухлину тканин та органів. При описуванні процесу кріодеструкції тканини за основу брали диференційне рівняння нестационарної теплопроводності із внутрішніми джерелами теплоти, особливістю якого для зони кристалізації є урахування теплоти кристалізації, що виділяється [Лыков А. В. Теория теплопроводности // Высшая школа - Москва, 1967 - 599 с.; Тепло и массообмен // Под ред. В. А. Григорьева - М. Энергоиздат, 1982 - 512с.]. Одержані дані дозволяють вважати, що видима границя зони заморожування відповідає температурі  $-14^{\circ}$  -  $-18^{\circ}\text{C}$ . На підставі результатів дослідження було одержано аналітичну залежність прогнозування глибини зони заморожування тканини матки, видимої на екрані УЗА ( $L_{\text{узд}}$ ), від заданої глибини кріонекрозу РЕ ( $L_{\text{негр}}$ ). Структура рівняння подається у вигляді різниці заданої глибини кріонекрозу пухлини і виправлення, що враховує специфічні особливості процесу, тобто

$$L_{\text{узд}} = L_{\text{негр}} - 0,7$$

Погрішність прогнозування глибини зони заморожування тканини матки, видимої на екрані УЗА, складає  $\pm 0,4\text{мм}$ . При цьому не враховується

погрішність визначення  $L_{\text{узд}}$  за даними, що зчитуються з екрану УЗА.

Використання всієї сукупності істотних ознак винаходу, що заявляється, дозволить забезпечити деструкцію пухлини, знищити пухлинні клітини у зоні первинної пухлини, виключити розвиток рецидивів на ділянці первинної пухлини, поліпшити якість життя пацієнтів.

Спосіб прогнозування глибини кріодеструкції раку ендометрію реалізують так: перед початком лікування виконується УЗД органів малого тазу, при якому оцінюються розміри матки, товщина міометрію, локалізація, розміри і форма росту пухлини, а також глибина її інвазії у міометрій. На підставі отриманих даних приймається рішення про проведення кріодеструкції пухлини на задану глибину ( $L_{\text{негр}}$ ). За формулою обчислюють глибину зони заморожування, яка буде візуалізуватися на екрані УЗА і відповідати необхідній глибині кріодеструкції пухлини. Кріовплив здійснюється до того моменту, доки на екрані УЗА глибина зони заморожування не досягне розрахункової.

Приклади конкретного виконання

Приклад 1. Хвора Д. О., 52 років, історія хвороби №19413, надійшла у відділення онкогінекології 4.12.1997р. На підставі клініко-гістологічних даних було встановлено діагноз: Рак тіла матки  $T_{1b}N_{x}M_{0}$ .

Гістологічний висновок: помірна, частиною низькодиференційована аденокарцинома ендометрію. 08.12.1997р. зроблене ультразвукове дослідження органів малого тазу: матка розмірами  $86+54+43\text{мм}$ , товщина міометрію передньої стінки - 15мм, задньої - 14мм, в області дна матки - 20мм. Пухлина ендометрію локалізується у верхній третині передньої стінки матки. Передбачувана глибина інвазії її у міометрій 7мм. За формулою визначена глибина зони заморожування, що візуалізується на екрані УЗА, яка відповідає наступному значенню  $L_{\text{узд}}$  - 6,3мм. Під контролем УЗД зроблена кріодеструкція РЕ. Через 48 годин після кріовпливу була виконана операція в обсязі екстирпації матки з придатками з наступним гістологічним дослідженням вилученого препарату. Гістологічне дослідження: низькодиференційована аденокарцинома ендометрію з глибиною інвазії в міометрій 10мм. Глибина кріонекрозу пухлини 7мм.

Приклад 2. Хвора Н., історія хвороби №19618, 55 років, надійшла у відділення онкогінекології 09.01.1998р. Ш. підставі клініко-гістологічних даних був встановлений діагноз: Рак тіла матки  $T_{1}N_{x}M_{0}$ . Гістологічний висновок: помірна частиною низькодиференційована аденокарцинома ендометрію. 10.01.1998р. зроблене ультразвукове дослідження органів малого тазу: матка розмірами  $90+56+45\text{мм}$ , товщина міометрію передньої стінки - 21мм, задньої - 19мм, в області дна матки - 22мм. Пухлина ендометрію локалізується в середній третині задньої стінки матки. Передбачувана глибина інвазії пухлини в міометрій 5мм. За формулою визначена глибина зони заморожування, що візуалізується на екрані УЗА, яка відповідає наступному значенню  $L_{\text{узд}}$  - 4,3мм. Під контролем УЗД зроблена кріодеструкція РЕ. Через 48 годин після кріовпливу була виконана операція в обсязі екстирпації матки з придатками з наступним гістологічним дослідженням вилученого препарату. Гістологічне дослі-

дження рак тіла матки в препараті не виявлений, ендометрій з підлягаючим міометрієм некротизований на глибину 7 мм

Ефект кріодеструкції РЕ у залежності від способу прогнозування глибини кріодеструкції пухлини наведений у таблиці

Таблиця

Ефект кріодеструкції рака тіла матки  
у залежності від способу прогнозування  
глибини кріодеструкції пухлини

Спосіб прогнозування глибини кріодеструкції пухлини	Ефект кріодеструкції			
	Повний		Частковий	
	абс	%	абс	%
Прототип (1 група)	5	16,7	25	83,3
Який заявляється (2 група)	18	50	5	50
p<0,05				

Як видно з представлених даних, у хворих на рак ендометрію, яким прогнозування кріовпливу

здійснювали удосконаленням способом, частота повних ефектів кріодеструкції пухлини була вірогідно більше ( $p<0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою. За результатами гістологічного дослідження випущеного макропрепарату ефект кріодеструкції раку ендометрію був розділений на повний і частковий. Повний ефект кріодеструкції, тобто коли в препараті були відсутні елементи пухлини, був відзначений у першій групі у 5-ти (16,7%) хворих і у 18-ти (50,0%) - у другій групі, частковий ефект кріодеструкції, тобто коли після кріодеструкції в препараті виявлялася пухлина ендометрію - у 25-ти (83,3%) і 5-ти (50,0%) хворих відповідно.

Наведеш дані свідчать про те, що спосіб прогнозування глибини кріодеструкції раку ендометрію, який заявляється, дозволяє

забезпечити повний ефект кріодеструкції, тобто коли в препараті відсутні елементи пухлини в 50,0% випадків (проти 16,7% за прототипом),

знизити на 30% частоту досягнення часткового ефекту кріодеструкції