



УКРАЇНА

(19) UA (11) 34017 (13) A

(51) 6 A61N5/00, A61K49/04

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ РАКУ ТІЛА МАТКИ

(21) 99052700

(22) 14.05.1999

(24) 15.02.2001

(46) 15.02.2001, Бюл. №1, 2001р.

(72) Медведєв Володимир Єгорович, Іванкова Валентина Степанівна, Козаренко Тетяна Маратівна, Бондарук Ольга Сергіївна

(73) Український науково-дослідний інститут онкології та радіології Міністерства охорони здоров'я України - УНДІОР МОЗ України

(57) Спосіб визначення ефективності променевого лікування раку тіла матки, що передбачає застосування контрастної трансвагінальної гістеросонографії, який **відрізняється** тим, що у якості контрасту використовується розчин амінокапронової кислоти.

Заявка відноситься до галузі медицини, зокрема — до терапії злоякісних пухлин.

В літературі має місце незначна кількість робіт, присвячених застосуванню трансвагінальної контрастної гістеросальпінгосонографії (ТВКГС). Але в останні роки цей діагностичний засіб отримує більше поширення, внаслідок високої інформативності при діагностиці патології тіла матки, безпеки та незначної інвазивності. Згідно з результатами дослідження 1.Wolman та співавт. [1] при вивченні перименопаузальних змін порожнини матки специфічність гістеросонографії складає також 100 %. Крім того, цій засіб є дуже інформативним на думку M.Fukuda та співавт. [2] при диференційній діагностиці субмукозних та інтрамуральних міоматозних вузлів. Високу інформативність ТВКГС для діагностики порушень ендометрію та змін порожнини матки демонструють роботи M.P.David та співавт. [3] і A.K.Parson та співавт. [4] — чутливість та специфічність засобу складають більше 90 %. При порівнянні ступеня інформативності магніто-резонансного дослідження та ТВКГС Y.Yamashita та співавт. [5] відзначають суттєві переваги останньої.

Введення в порожнину матки соляного розчину дозволяє значно підвищити інформативність сонографічного обстеження. Так за даними S.Sajdak та співавт. [6] та деяких інших авторів [7-10] інформативність ТВКГС майже дорівнює інформативності гістероскопії — чутливість засобу складає 86%, специфічність -100%. Усі автори відзначають безпечність та високу інформативність гістеросонографії для діагностики патологічних змін порожнини матки.

Незважаючи на розвинення діагностичної апаратури, поширення застосування комп'ютерної та магніто-резонансної томографії, питання оцінки ефективності поєднаної променевої терапії при консервативному лікуванні раку матки залишається відкритим [11, 12]. Традиційно при плануванні променевої терапії гінекологічного раку застосовують комп'ютерну томографію та рентгеновську гістерографію, але ці засоби дають досить значне променеве навантаження на організм, крім того, у теперішній час часто зустрічається алергія на контрастні речовини, що використовуються при цьому [12]. Роль магніто-резонансної томографії також дещо обмежена, вона є високо інформативним засобом стадіювання пухлинного процесу, але внаслідок фізичних особливостей не може застосовуватися для контролю ефективності [11-13]. Про переваги гістеросонографії при корекції плану лікування при розповсюджених формах раку ендометрія також свідчать результати досліджень A.J.Culligan et al. [14], S.H.Kim et al. [15].

Прототипом винаходу є робота I.Wounan та співавт., присвячена ранній діагностиці трофобластичної хвороби та контролю за її перебігом за допомогою трансвагінальної соногістерографії [Wolman I., Hartoov J., Pauzner D. et al. Transvaginal sonohysterography for the early diagnosis of residual trophoblastic tissue //J. Ultrasound in Med. —1997. — Vol. 16. — P. 257-261]. Автори відзначають суттєві переваги ТВКГС у порівнянні з традиційним трансвагінальним дослідженням — інформативність та достовірність останньої нижче на 18-22 %. Автори обстежили 60 жінок в післяабортному або післяпологовому

му періоді з ознаками кровотечі. Після обробки шийки матки антисептиком в порожнину вводився пластиковий зонд з балоном, через який повільно вводили 5-10 мл фізіологічного розчину. Фіксує-чий балон дозволяє затримувати рідину в порожнині та збільшувати час дослідження. При наявності гетерогенної тканини в порожнині матки хворим призначали антибіотики та метилергометрину малеат. Через п'ять днів виконували контрольне дослідження. При наявності остаточних УЗ-ознак трофобластичної хвороби виконували кюретаж.

Позитивним в прототипі є можливість більш точної діагностики патології порожнини матки та запобігання застосуванню більш травматичних засобів дослідження, як то діагностичний кюретаж.

Недоліком прототипу є збільшення відсотку та важкості кровотеч після дослідження. Крім того, слід відмітити, що ця робота єдина, де трансвагінальна контрастна соногістерографія застосовується як засіб контролю за ефективністю лікування.

У основу винаходу поставлено задачу — створити спосіб для контролю за ефективністю консервативного (поєднано-променевого) лікування раку тіла матки.

Поставлена задача вирішується розробкою методики трансвагінальної контрастної гістеросальпінгосонографії із застосуванням розчину амінокапронової кислоти та оцінки можливостей її застосування у вищезазначеного контингенту хворих.

Первинне обстеження жінок здійснювали із застосуванням трансабдомінального (ТАС) та трансвагінального (ТВС) ультразвукових (УЗ) досліджень.

При трансвагінальній сонографії пацієнтка знаходилася в звичайному гінекологічному кріслі. Регулювання ступеня нахилу крісла суттєво поліпшувало візуалізацію внутрішніх статевих органів. Для проведення ТВС використовували конвексний 5 МГц датчик, із надітим на нього стерильним гумовим наконечником (презервативом), змащеним звичайно гелем, як всередині, так і зовні.

За 25-30 хвилин до початку процедури проводили премедикацію з застосуванням спазмолітиків та анагетиків.

Після огляду шийки матки за допомогою гінекологічних дзеркал, обробки шийки матки антисептиком, місцевого знеболювання та розширення цервікального каналу металевим зондом, в порожнину матки вводили стандартний надувний пластиковий балон - катетер.

У порожнині матки балон-катетер роздували з метою герметичного закриття каналу шийки матки. Після видалення дзеркал вводили трансвагінальний датчик, досягаючи контакту із шийкою матки. Вивчали структуру шийки матки, її розміри, контури. Потім датчик пересували і візуалізували матку, оцінювали її контури, структуру міометрію, детально вивчали М-ехо комплекс і судини матки.

Після цього через катетер вводили УЗ - контрастну речовину (розчин амінокапронової кислоти) в об'ємі 20-25 мл і детально вивчали порож-

нину матки. Ці розчини мають меншу в'язкість, у порівнянні з олійними контрастними речовинами, що використовуються при рентгенологічному дослідженні порожнини матки. Завдяки цьому фізіологічний розчин заповнював всі поглиблення слизової оболонки матки і труб, що забезпечувало їх чітке сонографічне зображення. Крім того, завдяки фармакологічним властивостям амінокапронової кислоти значно зменшувалась вірогідність кровотечі.

У 12 із 30 пацієнток зображення М-ехо комплексу отримано лише під час ТВС. Причиною неінформативності ТАС в 8 (26,6%) випадках був надлишковий розвиток підшкірного жирового прошарку. У 4 (13,3%) хворих, що перебували в постменопаузальному періоді протягом 10-21 років, оцінити стан М-ехо не було можливим (висота матки не перевищувала 32 мм). Провідними факторами було встановлено, що об'єктивними показниками реакції раку тіла матки (РТМ) на поєднану променеву терапію була зміна структури і передньо-заднього розміру М-ехо.

З метою більш детального вивчення стану порожнини матки як на етапі первинної діагностики РТМ, так і протягом динамічного контролю за поєднано-променевим лікуванням, 21 хворій нами вперше застосована ТВКГС (трансвагінальна контрастна гістеросальпінгосонографія).

За її допомогою у 17 хворих (80,9%) виявлено деформацію порожнини матки. У 18 (85,7%) випадках отримано додаткову, у порівнянні з ТВС, інформацію про розміри (у 7 хворих), локалізацію (у 8 пацієнток), контури (в 6 спостереженнях) та місцеве розповсюдження (у 3 випадках) пухлини.

ТВКГС вважали протипоказаною при: наявності гострих запальних процесів у малому тазі, серцево-судинній, печінковій та нирковій недостатності. Ми переконалися, що при правильній підготовці пацієнток до дослідження і дотриманні умов правил асептики та антисептики, виникнення ускладнень в процесі дослідження практично виключено. Лише дві пацієнтки скаржилися на неприємні відчуття в черевній порожнині та нетривалий (до 24 годин) невиражений біль внизу живота.

Дослідження проводили всім хворим перед початком лікування, після I етапу дистанційного опромінення, після закінчення курсу поєднаної променевої терапії та через 3 місяці після лікування.

Акустичними ознаками повної регресії були: зменшення розмірів матки та передньо-заднього розміру М-ехо комплексу до вікової норми, відновлення їх нормальної ехоструктури. Сонографічні ознаки регресії пухлини спостерігали після лікування у 9 хворих (Т1-2, Т3 -7).

Сонографічною характеристикою часткової регресії пухлини вважали: зменшення розмірів матки та передньо-задній розмір М-ехо комплексу більше, ніж на 50% у порівнянні з вихідними даними, зміни в його ехоструктурі у вигляді гомогенізації М-ехо, зменшення глибини інвазії пухлинного процесу в міометрії. Часткова регресія пухлини настала у 14 хворих (Т2 - 4, Т3-10).

Стабілізація процесу оцінювалася за тими ж самими критеріями, що і часткова регресія, і ли-

ше ступінь прояву змін був менший 50%. Стабілізація процесу відзначалася спочатку у 4 хворих (Т3-3,Т4-1).

Потрібно відмітити, що ступінь регресії пухлини корелювала з гістологічною структурою РТМ: мало диференційовані пухлини під дією променевої терапії зменшувались значно менше, ніж високодиференційовані форми раку ендометрію. Перелік фігур до винаходу:

Фіг. 1. Сонограма хворої О., (історія хвороби 97-0315) до початку лікування.

Фіг. 2. Сонограма хворої О., (історія хвороби 97-0315) після першого етапу променевого лікування.

Фіг. 3. Сонограма хворої О., (історія хвороби 97-0315) через 2 місяці після закінчення поєднано променевого лікування.

Фіг. 4. Сонограма хворої К., (історія хвороби 96-6580) до початку лікування

Фіг. 5. Сонограма хворої К., (історія хвороби 96-6580) після першого етапу променевого лікування.

Фіг. 6. Сонограма хворої К., (історія хвороби 96-6580) через 2 місяці після закінчення поєднано променевого лікування.

Переконалим доказом можливості сонографії у діагностичному супроводженні комплексної терапії РТМ є наступні клінічні приклади.

Хвора О., 60 років (історія хвороби 97-0315) у січні - травні 1997 знаходилась у відділенні променевої терапії УНДІОР з приводу раку тіла матки III ступеня (Т_{3p}N_xM₀), вторинна анемія, обумовлена основним захворюванням. Патогістологічне обстеження № 1822/96 від 19.12.96 р. — помірнодиференційована аденокарцинома. При первинному сонографічному обстеженні спостерігалось значне збільшення тіла матки (фіг. 1). Розміри складали 87х42х61 мм, структура неоднорідна, в порожнині матки візуалізується контрастна речовина, порожнина звужена, контури її бугристі. Був виконаний курс поєднаної променевої терапії на фоні 5-FU. Після першого етапу дистанційного опромінення відмічалось суттєве зменшення пухлинних параметральних інфільтратів, регресія первинного вогнища (приблизно на 30-40 %).

При контрольному сонографічному дослідженні спостерігалось зменшення розмірів тіла матки до 68х42х54 мм (фіг. 2). Структура зниженої ехогенності, однорідна; порожнина матки виповнена контрастною речовиною, контури її чіткі, помірно нерівні. Перебіг другого етапу опромінення без особливостей. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані з незначними останніми параметральними інфільтратами. При контрольному клініко-сонографічному дослідженні через три місяці після лікування — повна клініко-інструментальна регресія пухлини (фіг. 3). Тіло матки звичайних розмірів 57х37х41 мм, структура зниженої ехогенності, контури чіткі, рівні. У порожнині матки контрастна речовина, порожнина невеликих розмірів з рівними, чіткими контурами. Хвора жива до теперішнього часу без ознак рецидиву хвороби.

Хвора К., 74 роки (історія хвороби 96-6580) у листопаді 1996 - березні 1997 знаходилась у відділенні променевої терапії УНДІОР з приводу ра-

ку тіла матки IV ступеня (Т_{4p}N_xM₀), вторинна анемія, обумовлена основним захворюванням. Патогістологічне обстеження № 16970-72/96 від 13.11.96 р. — аденокарцинома. При первинному сонографічному обстеженні спостерігалось значне збільшення тіла матки (фіг. 4). Структура міометрію неоднорідна, в порожнині матки візуалізується контрастна речовина, порожнина різко звужена, контури її бугристі (екзофітний ріст пухлини). Був виконаний курс поєднаної променевої терапії на фоні 5-FU. Після першого етапу дистанційного опромінення відмічалось суттєве зменшення пухлинних параметральних інфільтратів, незначна регресія первинного вогнища. При контрольному сонографічному дослідженні спостерігалось незначне зменшення розмірів тіла матки (фіг. 5). Структура середньої ехогенності, помірно неоднорідний; порожнина матки виповнена контрастною речовиною, на її фоні візуалізується екзофіт розмірами 27х31 мм; контури матки та її порожнини бугристі. Перебіг другого етапу опромінення без особливостей. Хвора виписана зі стаціонару в задовільному стані. При контрольному обстеженні одразу після лікування спостерігалась регресія параметральних інфільтратів, зменшення розмірів шийки та тіла матки. При контрольному клініко-сонографічному дослідженні через три місяці після лікування - часткова (> 50 %) клініко-інструментальна регресія пухлини (фіг. 6). Матка незначно збільшена. Структура зниженої ехогенності, помірно неоднорідна; контури матки рівні, чіткі; в порожнині матки контрастна речовина, контури порожнини помірно нерівні, візуалізується екзофіт, підвищеної ехогенності до 21 мм в діаметрі. Хвора жива до теперішнього часу без ознак рецидиву хвороби.

Джерела інформації:

1. Wolman I., Jaffa A.J., Hartoov J, et al. The sensitivity and specificity of sonohysterography for the evaluation of the uterine cavity in perimenopausal patients //J. Ultrasound in Med. - 1993. - Vol. 15. - P. 285-288.*
2. Fukuda M., Shimizu T., Fukuda K. et al. Transvaginal hysterosonography for differential diagnosis between submucous and intramural myoma //Gynecol. Obstet. Investigation. - 1993. - Vol. 35. - P.236-239.
3. David M.P., Wolman I., Sagi J. et al. Hydrosonography - A method for the evaluation of the endometrial cavity: A preliminary report //Israel J. Obstet. Gynecol. - 1993. - Vol. 4. - P. 155-161.
4. Parson A.K. Lense J.J. Sonohysterography for endometrial abnormalities: Preliminary results //J. Clin. Ultrasound. - 1993. - Vol. 21. - P. 87-95.
5. Yamashita Y., Mizutani H., Torashima M. et al. Assessment of myometrial invasion by endometrial carcinoma: transvaginal sonography vs contrast-enhanced MR imaging //American Journal of Roentgenology. - 1993. - Vol. 161. - P. 595-599.
6. McCarthy S. MR imaging of the uterus //Radiology. - 1989. - Vol. 177. - P. 321-322.
7. Sajdak S., Michalska M., Kedzia H., Spaczynski M. Usefulness of transvaginal ultrasound and hysteroscopy in diagnosing endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma //Ginekologia Polska. - 1993. - Vol. 64. - P. 431-437.

8. Sadek A., Schiotz H.A., Istre O. The advantage of fluid scanning prior to hysteroscopy for menometrorrhagia //Ultrasound Obstet. Gynecol. - 1994. - Vol.4. - Suppl. 1. - P. 100.

9. Cicinelli E., Romano F., Anastasio P.S., Blast N. et al. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas //Obstet. Gynecol. - 1995. - Vol.85. - P. 42-47.

10. Fraser L.S. Hysteroscopy and laparoscopy in women with menorrhagia //Amer.J. Obstetr. Gynec. - 1990. -Vol.162. - N.5. - P. 1264-1268.

11. Kier R. Magnetic resonance imaging of the uterus. [Review] //Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America. - 1994. - Vol.2. - P. 189-210.

12. Russell AH., Anderson M., Walter J. et al. The integration of computed tomography and magnetic resonance imaging in treatment planning for

gynecologic cancer. [Review] //Clin. Obstet. Gynecol. - 1992. - Vol.35. - P. 55-72.

13. Takahashi K., Yoshioka M., Kosuge H. et al. The accuracy of computed tomography and magnetic resonance imaging in evaluating the extent of endometrial carcinoma // Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica. - 1995. - Vol. 47. - P. 647-654.

14. Culligan A.G., Fleischer C.A., Kepple M.D. et al. Sonohysterography - A technique for endometrial evaluation //Radiographics. - 1995. - Vol. 15. - P. 501-504.

15. Kim S.H., Kim H.D., Song Y.S. et al. Detection of deep myometrial invasion in endometrial carcinoma: comparison of transvaginal ultrasound, CT, and MRI //J. of Computer Assisted Tomography. - 1995. - Vol. 19. - P. 766-772.

16. Wolman I., Hartoov J., Pauzner D. et al. Transvaginal sonohysterography for the early diagnosis of residual trophoblastic tissue //J. Ultrasound in Med. - 1997. - Vol. 16. - P. 257-261 (прототип).

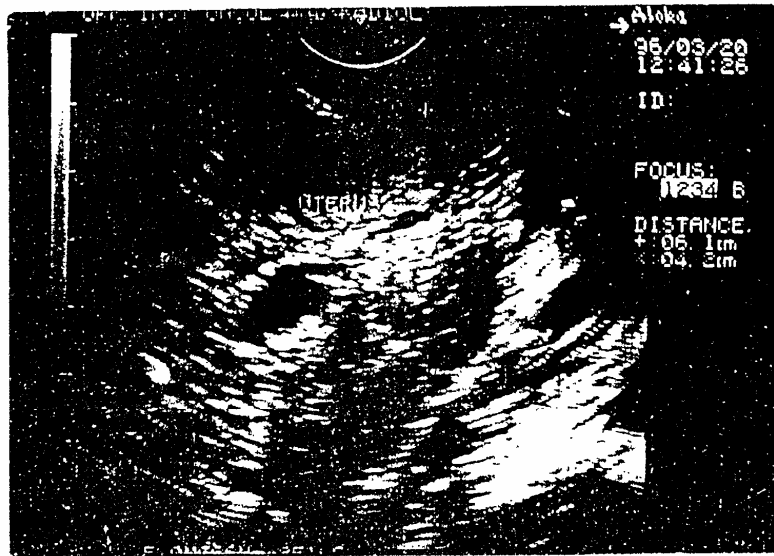


Fig. 1

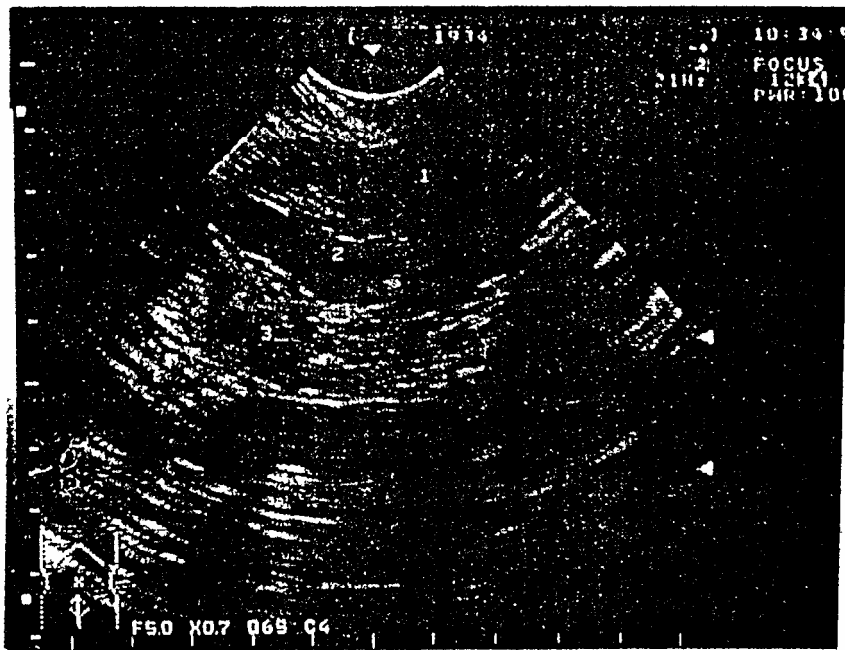


Fig. 2

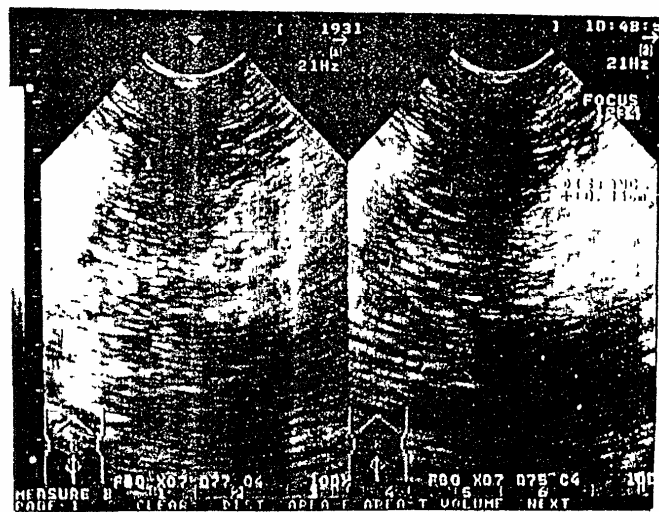


Fig. 3

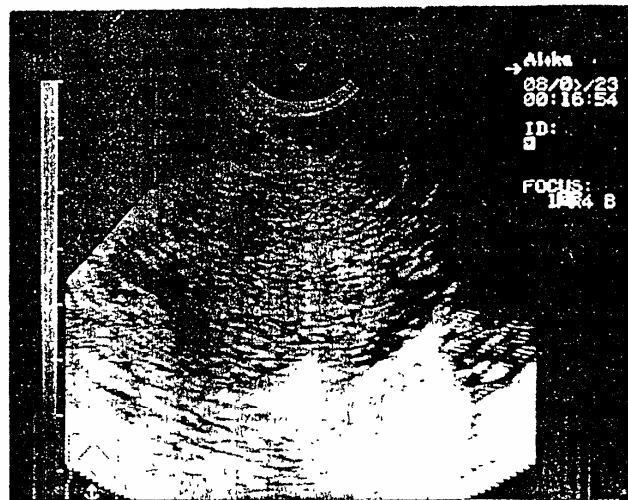


Fig. 4

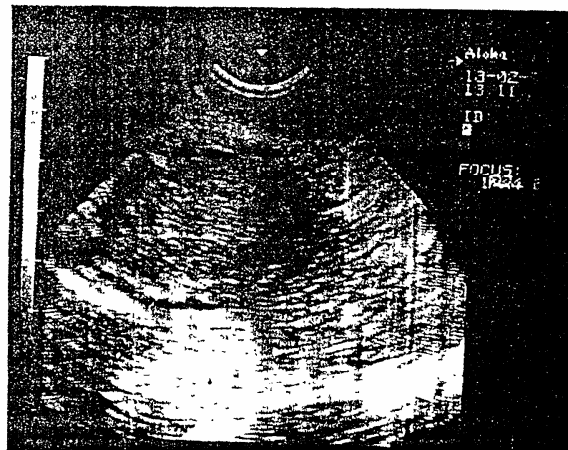
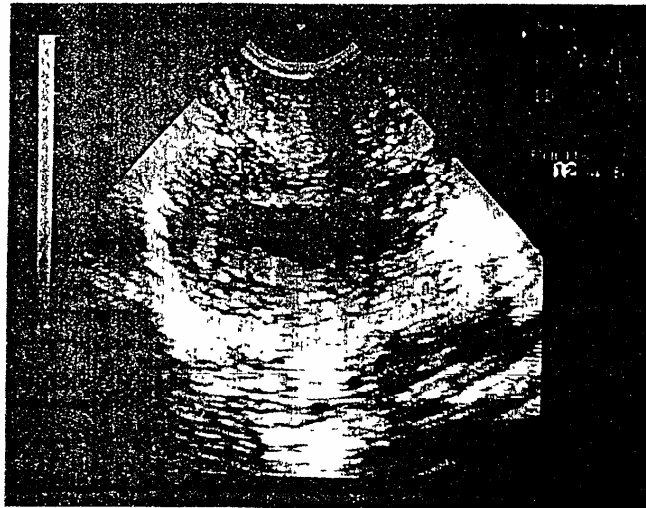


Fig. 5



Фіг. 6

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Бульв. Лесі Українки, 26, Київ, 01133, Україна
(044) 254-42-30, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид.арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ
Вул. Горького, 180, Київ, 03680 МСП, Україна
(044) 268-25-22
