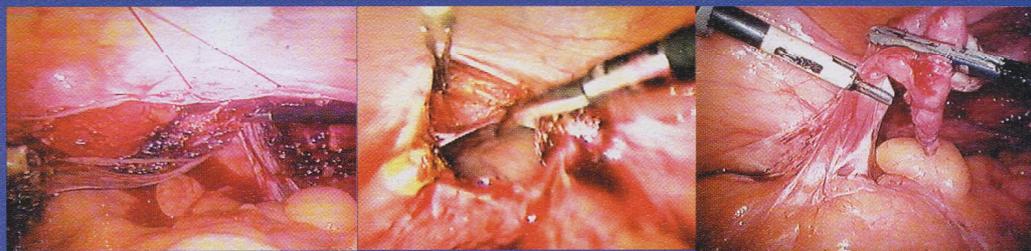


И.Г. Комаров, Д.В. Комов,  
С.Ю. Слетина, Т.М. Кочоян

# ВИДЕО- ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ НА МАТКЕ И ЕЕ ПРИДАТКАХ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



«Триада-Х»

**И.Г. Комаров, Д.В. Комов,  
С.Ю. Слетина, Т.М. Кочоян**

**ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЕ  
ОПЕРАЦИИ НА МАТКЕ  
И ЕЕ ПРИДАТКАХ  
У БОЛЬНЫХ РАКОМ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Москва, 2007  
«Триада-Х»

**И.Г. Комаров, Д.В. Комов, С.Ю. Слетина, Т.М. Кочоян «Видеолапароскопические операции на матке и её придатках у больных раком молочной железы». М., «Триада-Х», 2007, 72 с.**

ISBN 5-8249-1031-7

Решение многих проблем комплексного лечения больных раком молочной железы в настоящий момент представляется возможным лишь при использовании опыта и знаний различных специальностей, таких как гинекология, онкология, хирургия и её современное направление — малоинвазивные методики. Целью научной работы является изучение роли видеолапароскопических операций на органах женской репродуктивной системы в комплексном лечении больных раком молочной железы.

В монографии особое внимание уделяется разработке наиболее рационального подхода к лечению больных сочетанной патологией (рак молочной железы и заболевания матки и придатков), включающего расширение объема эндоскопических вмешательств на органах женской репродуктивной системы.

Подробно рассмотрены вопросы, касающиеся сравнительной оценки эффективности различных методов подавления гормональной функции яичников, а также возможности выполнения одномоментных операций на молочной железе и органах женской репродуктивной системы у больных первично-операбельным раком молочной железы.

Книга рассчитана на врачей-онкологов, маммологов и гинекологов.

ISBN 5-8249-1031-7

© ИТ. Комаров, Д.В. Комов,  
С.Ю. Слетина, Т.М. Кочоян, 2007  
© Издательство «Триада-Х», 2007  
© Оформление — «Издательский дом  
«Паллар», 2007

Подписано в печать 9.12.2006.

Формат 60х90 1/16.

Печать офсетная. Усл. п.л. 4,5

Тираж 1000 экз.

# Содержание

<b>Введение</b> .....	5
<b>Глава 1</b>	
<b>Современные подходы к показаниям и выбору методов подавления гормональной функции яичников у больных раком молочной железы</b> .....	7
<b>Глава 2</b>	
<b>Методика выполнения эндохирургических операций</b> .....	18
<b>Глава 3</b>	
<b>Выбор объема операций на матке и придатках у больных раком молочной железы</b> .....	26
3.1. Расширение объема лапароскопических операций на органах малого таза у больных раком молочной железы и патологией женской репродуктивной системы .....	26
3.2. Одномоментные операции на молочной железе и органах женской репродуктивной системы .....	40
<b>Глава 4</b>	
<b>Сравнительная оценка различных методов подавления гормональной функции яичников</b> .....	45
4.1. Сравнение методик лапароскопической и «открытой» овариэктомии .....	45

4.2. Сравнение лучевой и лапароскопической кастрации .....	51
<b>Заключение</b> .....	55
<b>Список литературы</b> .....	63

## Введение

Рак молочной железы занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин. Каждый год в мире регистрируется более 650 000 новых случаев этой болезни. Вместе с тем, высока и летальность этой категории пациентов. В структуре смертности от злокачественных заболеваний женского населения России рак молочной железы занимает второе место - 16,4 % (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 1998).

Решению вопросов своевременной диагностики и эффективного лечения данной патологии посвящено большое число научных исследований и программ. С внедрением скрининга, с обучением женщин методам самообследования молочных желёз, повышением разрешающих способностей рентгеномаммографии, ультразвукового исследования и сцинтимаммографии достигнут значительный прогресс в выявлении ранних форм рака молочной железы (Стельмах О.К., Нечушкин М.И., Тюляндин С. А., 2003). Однако, несмотря на то, что в промышленно развитых странах скрининг привёл к значительным успехам (удельный вес ранних стадий достигает 80 %), результаты лечения оставляют желать лучшего. Необходимо отметить, что основной причиной смерти больных раком молочной железы является отсроченное развитие отдалённых метастазов. Даже при своевременно выполненном, казалось бы, радикальном лечении в дальнейшем (через несколько лет) развиваются отдалённые метастазы, частота возникновения которых колеблется при разных стадиях от 10 до 50 %, при средней продолжительности жизни после первого рецидива 18-36 месяцев (Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., 1988). Из этого следует, что подавляющее большинство больных раком молочной железы фактически имеет системное заболевание при формально клинических ранних стадиях. Поэтому и лечение этих больных должно включать наряду с местным воздействием - системное воздействие, в частности, адъювантную гормонотерапию.

В генезе злокачественных новообразований молочной железы ключевая роль на разных этапах канцерогенеза принадлежит эстрогенам.

На сегодняшний день уменьшить продукцию эстрогенов можно различными способами. На уровне гипофиза - агонисты гипоталами-

ческих гормонов (в частности, ЛГ-релизинг-гормон), опосредованно прерывая выработку гонадотропинов, угнетают эстроген-продуцирующую функцию яичников. На уровне яичников - непосредственно воздействуют на выработку эстрогенов путём хирургической или лучевой кастрации (Летягин В.П., Высоцкая И.В., 1996; Тюляндин С.А., 2004).

На экстрагонадном уровне источников эстрогенов (надпочечники, жировая ткань, мышцы, печень, ткань молочной железы, опухоль-ово-изменённый эндометрий) - ингибиторы ароматазы угнетают активность фермента, катализирующего процесс непрямого синтеза эстрогенов из андростендиона. Уменьшение количества рецепторов в опухоли достигается назначением антиэстрогенов, андрогенов или прогестинов, которые нарушают регуляцию синтеза эстрогенных рецепторов. Конкурентная связь этих препаратов с эстрогенными рецепторами блокирует их, предотвращает соединение стероидного рецептора с эстрадиолом, тем самым прерывая пусковую стадию воздействия последнего на пролиферацию малигнизированной ткани (Гарин А.М., 1998; Семиглазов В.Ф., 1998).

Одним из звеньев патогенетического лечения рака молочной железы служит кастрация. Лекарственное выключение гормональной функции яичников препаратами типа «золадекс» в настоящее время для жителей России чрезмерно дорого.

Лучевая кастрация не всегда оказывается эффективной: в ряде случаев у пациенток восстанавливалась менструальная функция. В отличие от лучевой кастрации хирургическое удаление яичников исключает восстановление их функции, не даёт дополнительную лучевую нагрузку. Кроме того, облучение не может быть рекомендовано при патологически изменённых яичниках, в этих случаях хирургическое вмешательство является методом выбора, позволяя совместить диагностический этап с хирургическим и выполнить радикальную операцию необходимого объёма. Отдавая предпочтение хирургическому методу как наиболее быстрому и надёжному способу выключения функции яичников, многие авторы указывают на возможность послеоперационных осложнений вплоть до летальных (Моисенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А., 1997).

По сравнению с ранее применяемыми хирургическими вмешательствами ожидается, что использование видеоэндоскопической хирургии позволит уменьшить травматичность операции, ускорить реабилитацию пациенток, снизить сроки пребывания больных в стационаре.

Актуальность нового обращения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью как в показаниях к назначению кастрации при РМЖ, так и в выборе способа выключения овариальной функции в частности.

# Глава 1

## Современные подходы к показаниям и выбору методов подавления гормональной функции яичников у больных раком молочной железы

Около 30 % больных ко времени выявления первичной опухоли уже имеют клинически определяемые отдаленные метастазы. Из оставшихся 70 % около половины могут быть успешно излечены только локальными методами. Остальные больные (30-35 %) уже имеют occultные микрометастазы, не определяемые современными инструментальными методами, в том числе сканированием, компьютерной томографией, магнитно-резонансной томографией, которые в дальнейшем манифестируют клинически (Fisher B., Carbone P., Ecopman S.G., 1983).

Эти данные позволяют расценивать локальное лечение (операция, лучевая терапия) недостаточным практически на всех клинических стадиях и считать обязательной дополнительную системную терапию.

Одним из важных компонентов системного воздействия является эндокринная терапия. Первое доказательство взаимосвязи между гормональной функцией яичников и развитием опухоли молочной железы представил в 1896 году George Beatson, который описал регрессию опухоли молочной железы после двусторонней овариэктомии у двух молодых женщин, страдавших распространенным раком молочной железы. Эти наблюдения легли в основу эндокринной терапии. Именно с работ Schinzinger (1889) и George Beatson (1896), которые предложили и подтвердили на практике наличие связи между функцией яичников и течением рака молочной железы, начинается свою историю гормонотерапия. В последующем было проведено множество исследований доказавших, что рост и развитие молочной

железы зависят от сочетания действия гормонов и факторов роста. Полипептидные гормоны, активизируя клеточные рецепторы, оказывают как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на рост клеток молочной железы. Было доказано, что как нормальные клетки, так и опухолевые чувствительны к действию стероидных гормонов, что эстрогены стимулируют нормальный протоковый рост, а прогестины контролируют дольково-альвеолярное развитие молочной железы, и какая-то часть раковых клеток сохраняет протеины эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, поэтому эти гормоны влияют на их рост и развитие.

По мере прогресса эндокринологии, открытия механизма регуляции выработки гормонов яичниками, выявлении других источников продукции эстрогенов, появились многочисленные методы эндокринологической терапии, основанные, однако, на одной идее - эстрогенозависимости рака молочной железы. В таблице 1 приведены материалы публикаций 1896-1994 гг., отражающие этапы развития гормональной терапии (цит. по R. Stein и др., 1995) (Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А., 1997).

**Таблица 1. Основные этапы развития гормональной терапии рака молочной железы**

Автор	Год публикаций	Лечение
G. Beatson	1896	овариэктомия
Colirmells	1922	облучение яичников
P. Ulrich	1939	андрогены
A Haddow	1944	синтетические эстрогены
G. Escher	1951	прогестины
Douglas	1952	облучение гипофиза
C. Huggis	1953	адреналэктомия
R. Luft	1953	гипофизэктомия
M. Cole	1971	антиэстрогены
C. Griffiths	1973	ингибиторы ароматазы
J. Klijn	1982	агонисты рилизинг-гормонов
G. Romeieu	1987	антипрогестины
A Howell	1994	«чистые» прогестины

В принципе, в основе всех методов гормонотерапии рака молочной железы лежит попытка воспрепятствовать воздействию стероидных гормонов (эстрогенов) на клетки опухоли. Источником эстрогенов у женщины в перименопаузе являются яичники, а также андрос-

тендион, продуцируемый корой надпочечников, и путем реакции ароматизации, превращающийся в эстрогены. Снизить содержание эстрогенов в организме женщины в пременопаузе можно путем кастрации (хирургической, лучевой или химической с помощью агонистов LH-RH).

Выключение функции яичников вне зависимости от метода одинаково эффективно даёт около 30 % ремиссий у больных в пременопаузе (Тюляндин С. А., 2004). В последние несколько десятилетий были проведены многочисленные клинические и лабораторные исследования с целью выявления факторов, позволяющих прогнозировать чувствительность опухоли к гормонотерапии. В настоящее время наиболее важными факторами гормоночувствительности являются возраст, менструальный статус и уровень рецепторов стероидных гормонов (Leake R., Laing L., McArdle C. et al., 1981; Ravaioli A., Bagli L. et al., 1998; Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., 1998).

Одним из первых вошедших в практику лечения больных раком молочной железы показателей, относящихся к категории клеточных маркёров, были рецепторы стероидных гормонов. Рецепторы стероидных гормонов - это белки, специфически и избирательно связывающие соответствующие стероиды после их проникновения в клетку и опосредующие, таким образом, их биологические эффекты (Dao T.L., Sinha D.K., Nemoto T., Patel J., 1982).

Рецепторы стероидных гормонов при раке молочной железы имеют и прогностическое значение. Присутствие рецепторов эстрогена и прогестерона в первичной опухоли молочной железы свидетельствует о её потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на противодействие их эффектам. Объясняется это тем, что опухоли с высоким содержанием рецепторов стероидных гормонов, как правило, имеют высокую дифференцировку, низкую пролиферативную активность и менее агрессивное течение (Семиглазов В.Ф., 1993).

Выживаемость больных раком молочной железы зависит, в том числе, и от количественного содержания рецепторов эстрогенов в опухоли, таким образом, при содержании рецепторов стероидных гормонов более 10 фмоль/мг отмечается значительное увеличение показателей выживаемости (Shek L.L., Godophy W., 1989).

Содержание рецепторов эстрогенов и прогестеронов в разных возрастных группах (пременопаузальная и постменопаузальная) различно: у 45 % больных в пременопаузе и 63 % - в постменопаузе опухолевые клетки содержат рецепторы эстрогена и прогестерона, что определяет высокий шанс успеха при проведении гормонотерапии у этих пациенток. У 28 % больных в пременопаузе и 17 % - в

постменопаузе рецепторы к эстрогенам и прогестерону отсутствуют, но и в этой группе в небольшом проценте случаев (11%) гормонотерапия может быть успешной. Наличие высокого уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухоли позволяет добиться эффекта приблизительно у 70 % пациенток (Цырлина Е.В., Моисеенко В.М. и др. 1984; Заридзе Д.Г., Кушлинский Н.Е. и др., 1990; Степина М.Б., 2004).

Вместе с тем существует группа опухолей молочной железы, даже с достаточно высоким уровнем рецепторов стероидных гормонов, не чувствительных к гормонотерапии. Одним из наиболее частых объяснений нечувствительности ER+ опухолей к гормональной терапии является наличие в опухоли популяций ER+ER-клеток (Allegra J., Barlock A., Huft K., Lippman M., 1980; Maas H., Jonat W., 1980; Pertschuk L, Tobin E. Gaetjens E., 1980).

Примерно 25-30 % пациенток с рецепторо-положительными опухолями не реагируют на эндокринное лечение. Таким образом, рецепторы стероидных гормонов не являются совершенными показателями гормоночувствительности, и для более точного предсказания реакции на терапию требуются дополнительные параметры (секреторный белок Ps2, катепсин D, рецепторы факторов роста и т.д.) (Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., 1998).

Выделение группы больных, имеющих высокий риск отдаленных микрометастазов во время первичного лечения и, следовательно, нуждающихся в интенсивной адъювантной терапии, является актуальной проблемой, которую приходится решать клиницистам. По мнению большинства авторов, применение адъювантного лечения при раке молочной железы позволяет уменьшить риск развития рецидивов и метастазов и улучшить результаты лечения (Бассалык Л.С., Муравьева Н.И. и др., 1982; Russo J., Frederick J., 1987).

Анализ 12 рандомизированных исследований, выполненных Early Breast Cancer Collaborative Group (EBCCG), показал значительное улучшение безрецидивной и общей выживаемости у женщин после подавления гормональной функции яичников в качестве адъювантного лечения по сравнению с пациентами без этого лечения. У пациенток моложе 40 лет, в группе которых рак молочной железы в 60-70 % содержит рецепторы к стероидным гормонам, удаление яичников или подавление их гормональной функции эквивалентно химиотерапии, что показано, по крайней мере, в восьми рандомизированных исследованиях (Aebi S., 2003).

На сегодняшний день нет единого мнения о целесообразности и показаниях к адъювантной гормонотерапии, хотя большинство авторов склоняются к её необходимости. Некоторые считают, что прове-

дение дополнительной гормонотерапии показано практически всем больным независимо от их возраста и степени распространения опухоли. Можно думать, что после радикальной мастэктомии у пациенток сохраняются те гормональные сдвиги, которые способствовали развитию рака молочной железы, и будут обуславливать дальнейшее прогрессирование процесса. В пользу этого предположения свидетельствуют данные об устойчивости стероидного дисбаланса у больных раком молочной железы ранних клинических стадий и об отсутствии нормализации показателей гормонального статуса спустя длительное время после удаления опухоли (Акимова Р.Н., Некрасов П.Я., Маевская Л.П. и др., 1978).

Существует несколько методов кастрации: хирургический, лучевой и лекарственный. В добавление к этому химиотерапия может индуцировать подавление гормональной функции у пациенток раком молочной железы в пременопаузе.

Хирургический метод является исторически самым старым методом гормонотерапии и первым видом системного лечения рака молочной железы. Овариэктомия эффективна только у больных репродуктивного и пременопаузального возраста. Это связано с тем, что основным её эндокринологическим эффектом является снижение уровня «классических» эндогенных эстрогенов, продуцируемых яичниками. Логичным поэтому представляется отсутствие лечебного эффекта от применения этого метода у женщин в постменопаузе.

Основным аргументом сторонников овариэктомии является то, что такое вмешательство выключает деятельность яичников навсегда и быстро. Уровень эстрадиола в сыворотке крови снижается в послеоперационном периоде с 540 ммоль/л до 25 ммоль/л в течение первого месяца (O'Boyle C.J., O'Hanlon D.M., 1996). Как яичники, так и маточные трубы могут быть мишенью метастазирования рака молочной железы, что являлось еще одним аргументом в пользу их хирургического удаления (Шальнева Т.С., Сидоренко Л.Н., 1986).

Некоторые авторы указывают на то, что адъювантная овариэктомия с тамоксифеном или без него оказывает эффект, который эквивалентен эффекту химиотерапии по схеме CMF у женщин в пременопаузе с положительными рецепторами к стероидным гормонам (Pritchard K.I., 2003). Подавление гормональной функции в лечении метастатического рака молочной железы имеет длительную историю. В конце XIX века появилось несколько сообщений о положительном эффекте при хирургическом удалении яичников у больных в пременопаузе с распространённым раком молочной железы. В дальнейшем это лечение стало стандартом системной гормонотерапии для таких пациенток (Fracchia A.A., Farrow J. H. et al, 1989).

Существенным недостатком открытого хирургического удаления яичников является травматичность и, соответственно, достаточно большой процент послеоперационных осложнений и, в ряде случаев, летальность, которая колеблется в зависимости от тяжести состояния больных от 2,5 % до 4,5 % (Fracchia A.A., Farrow J.H., DePalo A.J. et al., 1989). Половина осложнений в традиционной хирургии непосредственно связана с оперативным доступом: нагноение ран, эвентрация, образование грыж и лигатурных свищей. Из-за болей в области раны, пациенты вынуждены в течение 2-3 суток находиться в постели. Это грозит развитием гипостатической пневмонии и тромботических осложнений. Спаечная болезнь - проблема абдоминальных операций, как и обусловленная этой причиной высокая частота кишечной непроходимости. Отдельная проблема - косметический результат операции (Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В., 2001).

Другой способ выключения функции яичников, применяемый при раке молочной железы, - лучевая кастрация. Впервые возможность ее выполнения обосновал Л.Л. Окинчиц в 1905-1906 годах (Кореневский Л.И., Ищенко М.П., 1965). Некоторое время оба метода - лучевой и хирургический — применялись параллельно, однако по мере накопления клинического материала лучевая кастрация стала вызывать все больше возражений. Достаточно часто после нее отмечалось восстановление функции яичников, выражающееся в возобновлении менструаций и даже наступлении беременности (Bonadonna C, Valagussa P. et al., 1988, 1998; Featherstone C, Harnet A.N., 1999).

В исследовании Ниссен-Мейера у 13 % женщин, получивших лучевую терапию на область яичников в дозе 20 Грей, через несколько лет возобновилась менструальная функция. Также в этом исследовании приводятся данные, что лучевая кастрация не улучшает отдаленные результаты лечения раннего рака молочной железы. Другим аргументом является то, что после облучения яичников в них на фоне часто неполного угнетения эстрогенной функции происходит выработка неспецифических фенолстероидов, что неблагоприятно влияет на течение рака молочной железы (Шальнева Т.С, Сидоренко Л.Н., 1986).

В качестве недостатков лучевого метода подавления овариальной функции приводились следующие положения: воздействие облучения только на фолликулярный аппарат яичников с оставлением гормонопродуцирующей тека-ткани; невозможность выявить вероятные метастазы в печень и сами яичники; гиперплазия после лучевой кастрации, особенно у молодых женщин, передней доли гипофиза, что в свою очередь приводит к снижению тканевого иммунитета, препятствующего росту метастазов, и повышает количество сердечно-

сосудистых и анаболических осложнений (Брускин Я.М., 1979; Дымарский Л.Ю., 1980).

Сообщается также о возникновении гиперэстрогенизации после облучения яичников, вызванной кистозным перерождением яичников и повышением гонадотропной функции гипофиза (Корневский Л.И., Ищенко М.П., 1965). При этом сохраняется продукция прогестерона, и возникающий гормональный дисбаланс может даже стимулировать пролиферативную активность опухолевых клеток. Существенным недостатком лучевой кастрации является отсрочка лечебного эффекта на 2-8 недель, что является принципиальным у больных с массивным диссеминированным процессом (Переводчикова Н.И., 1996).

Анализируя неудачи при лучевой кастрации, некоторые авторы приходят к выводу, что они могут быть обусловлены патологическим состоянием самих яичников. Дозы же облучения, рассчитанные на подавление функции здоровых яичников, не оказывают достаточного воздействия на патологически измененные (Петрухин О.Д., 2001). Кроме того, до внедрения в практику компьютерной томографии существовала опасность, что дистопированные яичники при проведении лучевой кастрации не попадут в зону облучения (Биланшвили Г.В. и др., 1974). В ряде научных работ указывается на необходимость выполнения ультразвукового исследования до проведения лучевой терапии с целью уточнения топографии яичников (Counsebl R., Bain G., 1996; Featherstone C, Harnet A.N., 1999).

Сравнению результатов хирургического и лучевого методов выключения овариальной функции посвящено достаточно большое количество работ. Чаще всего авторы отдают предпочтение хирургической кастрации (Баженова А.П., Островлев Л.Д., Хаханашвили Г.Н., 1985; Mueller M.D., Dreher E., Eggimann T., 1998; Dees E.C., Davidson N.E., 2001).

Чуть более 20 лет назад был разработан способ обратимой лекарственной кастрации. Для этого используется препарат «Золадекс» (Гозерелин). Он является агонистом гонадотропного релизинг-гормона гипофиза. В норме секреция гормонов гипофиза контролируется гипоталамусом посредством декапептидов, так называемых гонадотропин-релизинг гормонов. Последние, выделяясь периодически из нейронов гипоталамуса, стимулируют секрецию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов гипофиза. В случае длительной постоянной экспозиции релизинг-гормонов на рецепторы гипофиза происходит их разрегуляция с потерей чувствительности. При этом наблюдается продолжительное подавление секреции гонадотропных гормонов, что по существу эквивалентно гипофизэктомии.

Именно на этом основан механизм действия относительно новой группы препаратов, относящихся к агонистам рилизинг-гормонов. Так же как и при других видах гормонотерапии, ключевым в механизме их действия является снижение уровня эндогенных эстрогенов (Hoffken K., Kath R., 2000).

В настоящее время несколько агонистов рилизинг-гормонов доступны для практического использования или проходят клинические испытания. Среди них: гозерилин, декапептил, бузерилин, лепролид. Наиболее активно используется в клинической практике гозерилин (золадекс). Все препараты очень близки по химической структуре истинным рилизинг-гормонам, но при этом почти в 200 раз активнее (Stein R., Coombes C., Howell A., 1995). Это позволяет также повысить тропность к соответствующим рецепторам и пролонгировать клиренс препарата. Общим недостатком агонистов рилизинг-гормонов является короткий период полураспада, который хотя значительно больше, чем у естественных рилизинг-гормонов, но не превышает нескольких часов. Поэтому требуется частое введение препарата. Первоначально использовались подкожные и интраназальные формы. Но первые требуют ежедневных введений, при вторых точная дозировка крайне затруднительна. Поэтому в 80-е годы были разработаны специальные депо-формы. Однократное введение золадекса сопровождается выраженным и продолжительным подъёмом в плазме фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов; неоднократное длительное введение - значительным снижением уровня этих гормонов, а также эстрогенов и тестостерона (Walker K., Turkes A., Williams M. et al, 1986). При этом уровень снижения последних соответствует таковому при хирургической овариэктомии (Schally A., Comary-Schally A., 1993).

Снижение уровня гонадотропных гормонов сопровождается падением эстрогенов только у больных в пременопаузе. Подобного эффекта не бывает у пациенток в постменопаузе, у которых после введения золадекса на 90 % снижается уровень гонадотропинов, тестостерона, андростендиона и эстрадиола, но уровень эстрона и дигидроэпиандростеронана изменяется (Dowsett M., Cantwell B., Lai A. et al., 1988). Поэтому лечебный эффект препаратов этой группы у больных в постменопаузе отсутствует.

Эндокринологический и клинический эффекты при введении золадекса при метастатическом раке молочной железы идентичны таковым при хирургической овариэктомии, однако носят обратимый эффект и после завершения лечения восстанавливаются. Вторым важным их преимуществом является отсутствие риска развития тех или других хирургических осложнений.

Изучение активности препаратов этой группы у больных в пременопаузе показало, что они являются высокоэффективными при метастатическом раке молочной железы. Суммарная частота лечебных эффектов составляет 40 % и колеблется от 32 % до 50 % (Kaufmann M., Jonat W., Kleeberg U. et al., 1989).

По данным некоторых авторов, лечебный эффект золадекса мало зависит от уровня рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли (ER+ - 49,3 %; ER неизвест. - 44 %; ER- - 33,3 %) (Fisher B., Carbone P., 1983).

Препарат с успехом может использоваться при решении вопроса о целесообразности выполнения хирургической овариэктомии у пациенток с распространённым раком молочной железы. С этой целью больным выполняется 3-4 инъекции золадекса с интервалом в 28 дней и при наличии лечебного эффекта или стабилизации рекомендуется хирургическое удаление яичников. В случае неуклонного прогрессирования опухоли от хирургического удаления яичников следует воздержаться в связи с низкой вероятностью получения лечебного эффекта (Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С.А., 1997).

Побочные реакции препаратов этой группы минимальны. Основные из них обусловлены синдромом дефицита половых гормонов (Schally A., Comary-Schally A., 1993), что проявляется приливами, снижением либидо, аменореей (Harvey N., Lipton A., Max D. et al., 1985). Аменорея продолжается до тех пор, пока больные получают лечение этим препаратом. Другие побочные эффекты (тошнота, депрессия, гипотензия, нарушение сна, отёк век, усиление болей в костях) наблюдается редко (Kaufmann M., Jonat W., Kleeberg U. et al., 1989). Широкое практическое применение золадекса в нашей стране ограничено высокой стоимостью препарата, который необходимо вводить ежемесячно в течение нескольких лет.

В настоящее время в арсенале хирургов появился новый метод - лапароскопическая овариэктомия. Лапароскопия, исторически возникшая как диагностическая процедура в гинекологической практике, широко раздвинула горизонты своего применения, превратившись из чисто диагностической в лечебно-диагностическую и лечебную.

Идея осмотра органов брюшной полости с помощью введения в нее осветительных приборов принадлежит отечественному акушеру-гинекологу Д.О. Отту. Он назвал этот метод вентроскопией и применил его во время гинекологических операций в 1901 г. Большое значение для развития лапароскопии имели работы Х. Калька и его учеников (1928, 1929 гг.). В них описаны показания и противопоказания к осмотру внутренних органов, возможные осложнения и профилактика последних (Емельянов СИ, Матвеев Л.Н., Феденко В.В., 1995).

В дальнейшем лапароскопию использовали не только для диагностики, но и как метод, позволяющий производить некоторые манипуляции в брюшной полости: каутеризацию спаек, пункцию кист с последующим цитологическим исследованием.

Первое сообщение об успешно выполненной тубэктомии лапароскопическим доступом принадлежит Шапиро и соавт. (Shapiro H.J., Adler D., 1973). Ими была выполнена электрокоагуляция мезосальпинкса и маточной трубы в истмическом отделе, после чего трубу удалили из брюшной полости. В 80-х годах во многих гинекологических клиниках мира лапароскопическая хирургия на придатках матки, в том числе при доброкачественных яичниковых образованиях, становится методом выбора (Bruhat M.A., Manhes H., Lagarde N. et al., 1980; Reish H., Freifild M.L., 1987).

Новая эпоха развития эндоскопической хирургии началась в 1986 году, когда появилась возможность передавать цветное изображение с окуляра лапароскопа на экран монитора. Хирургу и ассистенту стало легче координировать свои действия. Большое значение имело создание лёгкой, миниатюрной видеокамеры с высоким разрешением, работающей на микросхемах и позволяющей увеличить изображение в несколько десятков раз. Были разработаны методы гемостаза при лапароскопических операциях: наложение швов, электрокоагуляция, применение лазера и ультразвука. Внедрение в практику новых технологий способствовало использованию лапароскопического доступа при гинекологических операциях во многих клиниках мира и расширению объема оперативных вмешательств (Philips G., Hulka B., Hulka G., 1993; Liu C, 1994; Mage G., Chapron et al., 1995).

Первое сообщение о гистерэктомии лапароскопическим доступом принадлежит Х. Рич (Reish H., Freifild M.L., 1989). В 1991 г. К. Земм описал эндоскопически произведённую гистерэктомию без кольпотомии (Semm K., 1991).

В России первое сообщение о лапароскопически выполненной экстирпации матки появилось в 1993 г. (Карнаух В.И., Дурасов В.В., Тугушев М.Т., 1993). В 1994-1996 гг. лапароскопическую гистерэктомию (тотальную и субтотальную) начали широко применять во многих клиниках Москвы и других городов России (Ищенко А.И., Слободянюк А.И., Зуев В.М. и др., 1995; Савельева ГМ., Штыров СВ., Хаташвили В.В., 1996).

Сообщения об использовании лапароскопической овариэктомии в комплексном лечении рака молочной железы появились в последнее время и носят единичный характер зарубежных публикаций (Boyle T.J., O Boyle C.J., McNamara et al., 1995).

По данным литературы, сообщение о первых попытках выполнения овариэктомии лапароскопическим методом у 15 пациенток при распространённом раке молочной железы относится к 1989 году (Kolmorgen K., 1989). Существует ряд работ по оценке степени распространённости опухолевого процесса у больных с IV стадией рака молочной железы (Quan M.L., Fey J. et al, 2004), а также исследования по верификации патологии яичников при выполнении лапароскопической овариэктомии у пациенток с сочетанной патологией: рак молочной железы и заболевания придатков (Patel K.R., Voon A.P., 1992). Проведённые исследования не выявили риск возникновения метастазов в переднюю брюшную стенку в зоне установки лапароскопических портов у пациенток с микрометастазами рака молочной железы в яичники (Mueller M.D., Dreher E., Eggimann T., 1998).

Однако в доступной литературе мы не нашли данных о возможности расширения объёма оперативного вмешательства с целью выполнения радикальной операции у этой категории больных.

Выполнение лапароскопической овариэктомии позволяет использовать все преимущества эндохирургии, такие как малая травматичность оперативного вмешательства, незначительная кровопотеря, сокращение срока пребывания больных в стационаре, быстрая реабилитация после вмешательства, хороший косметический эффект, отсутствие необходимости назначать наркотические анальгетики и антибиотики (Францзайдес К., 2000; Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. 2001; Седов В.М., Стрижелецкий В.В., 2002).

Однако в ряде клинических исследований по подавлению гормональной функции, выполненных в XX веке, был выявлен ряд методологических проблем (Linell F., Tergrup I., Tennvall-Nittby L., Landberg T., 1987; Dees E.C, Davidson N.E., 2001; Pritchard K.I., 2003).

Актуальность нового обращения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью как в показаниях к назначению кастрации при раке молочной железы, так и в выборе способа выключения овариальной функции. Недостаточно отработаны методологические и технические аспекты выполнения лапароскопической овариэктомии при раке молочной железы. Не отработаны вопросы тактики при выявлении патологических изменений матки и придатков в процессе проведения лапароскопической кастрации. Не изучена возможность выполнения одномоментных вмешательств на молочной железе и яичниках, которая появилась с внедрением в клиническую практику иммуноцитохимического метода определения гормонального статуса первичной опухоли на этапе предоперационного обследования.

## Глава 2

# Методика выполнения эндохирургических операций

Для выполнения лапароскопических вмешательств используется видеоэндохирургический комплекс и набор эндохирургических инструментов. Видеоэндохирургический комплекс состоит из блока эндоскопической видеокамеры, осветителя, аквапура, инсуффлятора электрохирургического блока, видеомонитора и видеомагнитона. Общий вид комплекса представлен на рисунке 1. В своей работе мы использовали трёхчиповую эндовидеокамеру с чувствительностью 1,5 люкс при разрешении не менее 850 строк, снабжённую антибликовой системой, а также эндоскоп с направлением угла зрения 30. Угловая оптика, по сравнению с прямой, более удобна при выполнении оперативного вмешательства.

Набор инструментов, необходимый для выполнения гинекологических операций, мало отличается от эндохирургического набора. Инструменты для выполнения лапароскопической овариэктомии могут быть разделены на две группы: инструменты доступа (троакары, торакопорты, расширители ран и переходники, игла Вереша) и инструменты для манипуляций (зажимы, моно- или биполярные щипцы, ножницы). Инструментарий, необходимый для проведения лапароскопической овариэктомии, представлен на рисунке 2.

Вмешательство выполняет хирург, непосредственно манипулирующий инструментами, и один ассистент, выполняющий функцию оператора камеры. Операцию производят под интубационным наркозом в положении Тренделенбурга.

**Техника операции.** Наложение пневмоперитонеума. Разрез кожи длиной 1 см производят под пупком. Иглу Вереша вводят под углом 60-70 градусов к брюшной стенке. Правильность положения иглы оценивают с помощью шприцевой пробы: через иглу вводят 5-10 мл физиологического раствора. Обратное поступление жидкости свиде-

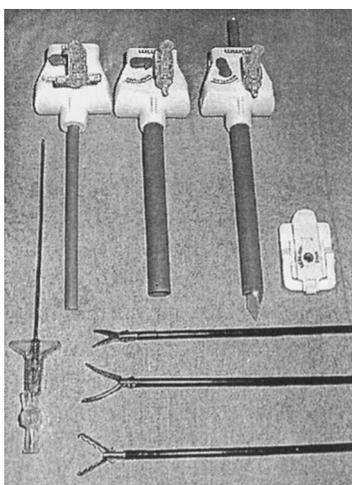
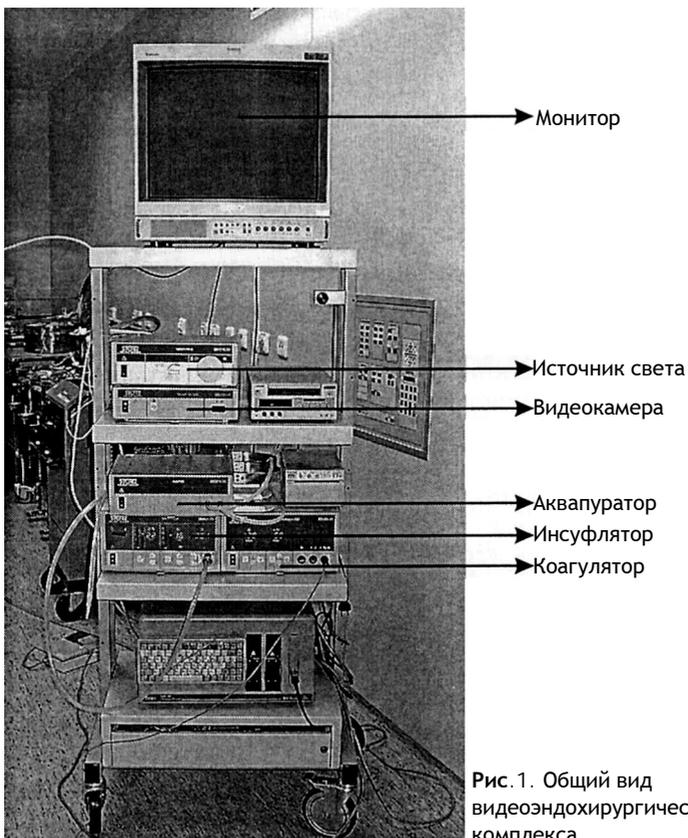


Рис. 2. Общий вид лапароскопических инструментов.

тельствует о том, что кончик иглы расположен не в свободной полости, а в тканях (например, в предбрюшинной клетчатке). Затем с помощью инсуффлятора в брюшную полость вводят углекислый газ до давления 12-14 мм водного столба.

Затем, удалив иглу Вереша, вводят первый троакар, через который вводится лапароскоп. После введения лапароскопа производится детальная ревизия брюшной полости на предмет выявления метастазов. Из подозрительных участков забирают материал для морфологического исследования. Операцию производят в положении Тренделенбурга (с опущенным головным концом операционного стола на 20-30 градусов). При этом за счет силы тяжести большой сальник и петли кишечника перемещаются краниально, открывая обзор матку с придатками. При необходимости стол наклоняют на левый или правый бок. Затем устанавливают порты в правой подвздошной области 10 мм и в левой подвздошной области 5 мм для инструментов (рис. 3).

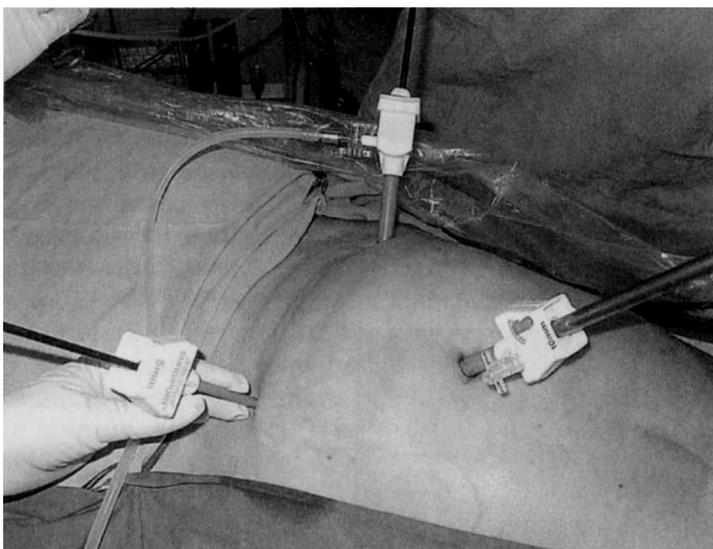


Рис. 3. Расположение портов с инструментами.

Лапароскопическую овариэктомию выполняют при помощи зажимов, моно- или биполярных щипцов, ножниц. Зажимом, введенным через левый порт, захватывают яичник. Собственную связку яичника коагулируют моно- или биполярным коагулятором, введенным с противоположной стороны. Коагуляция осуществляется наилучшим образом при перпендикулярном расположении инстру-

мента по отношению к коагулируемой ткани. При использовании монополярного инструмента ткань коагулируют, а затем рассекают тем же инструментом, переключив педаль на режим резания. После коагуляции биполярным инструментом пересечение осуществляют ножницами. Собственную связку рассекают в непосредственной близости к яичнику. Затем его оттягивают и после предварительной коагуляции пересекают мезовариум, не забывая о близости маточной трубы. Ткани всегда пересекают после предварительной коагуляции (рис. 4.)

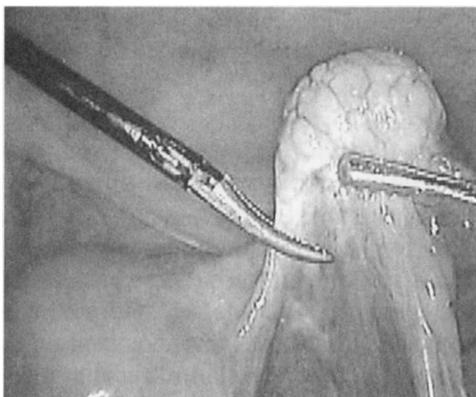


Рис. 4. Захват ткани яичника зажимом и коагуляция собственной связки яичника монополярным коагулятором.

Удаленные ткани извлекают через троакарный разрез в передней брюшной стенке, предварительно поместив удаленные яичники в контейнер. Применение контейнера необходимо для предотвращения имплантационных метастазов в случае диссеминации по брюшине.

Овариэктомия при небольших размерах яичника можно осуществить после наложения петли Редера на собственную связку яичника и мезовариум. Через троакар диаметром 5 мм в брюшную полость вводят петлю Редера. Второй инструмент вводят в петлю, захватывают яичник и подтягивают его в латеральном направлении так, чтобы надеть петлю на мезовариум и собственную связку яичника. Узел плотно затягивают. Наложение петли следует продублировать, что гарантирует надежность гемостаза. Затем ножницами, введенными со стороны поражения, яичник отсекают.

Мы считаем электрохирургический метод гемостаза наиболее простым, надёжным и экономичным способом лапароскопической мобилизации яичников.

## Осложнения и профилактика

Общие осложнения лапароскопии: подкожная эмфизема проявляется в виде припухлости и крепитации в подкожной жировой клетчатке. Частота ее возникновения при лапароскопии варьирует от 0,3 до 3 %. Наиболее частая причина - нагнетание газа через иглу Вереша в ткани передней брюшной стенки. В другом случае газ попадает под кожу из брюшной полости через троакарные отверстия после случайного извлечения плохо фиксированных троакаров или в результате неполной десуффляции в конце операции. Эмфизема может достигать тканей шеи, лица, а также продвигаться в каудальном направлении. Наиболее частая локализация эмфиземы - в зоне введения троакара. Обычно подкожная эмфизема безопасна, существенно не беспокоит пациенток и самостоятельно рассасывается через несколько часов после операции. В некоторых случаях газ можно эвакуировать подкожным введением инъекционных игл.

Предбрюшинное введение газа через иглу Вереша отслаивает брюшину от тканей передней брюшной стенки и создает патологическое пространство, иногда значительных размеров, в которое и попадает троакар с лапароскопом. Свободная брюшная полость на экране монитора отсутствует, видна неповрежденная брюшина. Последующая пункция париетальной брюшины затруднена. Газ можно выпустить, используя троакар со стилетом.

**Пневмоментум** - введение газа в толщу большого сальника. Это осложнение можно заподозрить во время инсуффляции. Так как газ приподнимает брюшную стенку ассиметрично, печеночная тупость не исчезает. После введения лапароскопа видно, что все пространство в брюшной полости занимают вздувшиеся пряди сальника. Эмфизема большого сальника проходит самостоятельно через 10-15 минут, хотя затрудняет манипуляции в брюшной полости.

**Пневмомедиастинум** - попадание газа в средостение. Предбрюшинное введение  $\text{CO}_2$  может привести к его распространению загрудинно в переднее средостение и выше по направлению к шее, где газ образует плотный «воротник». Первым об этом сигнализирует анестезиолог. Серьезные нарушения сердечной деятельности и дыхания наблюдают редко, хотя в литературе описаны случаи сдавления трахеи, крупных бронхов и тампонада сердца. В этой ситуации газ из брюшной полости немедленно удаляют до выяснения причины пневмомедиастинума.

**Газовая эмболия** возникает при введении газа в просвет крупного сосуда. Это очень тяжелое осложнение, которое может привести к летальному исходу. Углекислый газ - быстро резорбируемый газ, поэтому вероятность эмболии им минимальна.

Повреждение сосудов передней брюшной стенки. Это осложнение может привести к массивному наружному или внутреннему кровотечению. Частота повреждения сосудов передней брюшной стенки варьирует в пределах 0,1-2,5 %. В принципе, кровотечение, которое может возникать при лапароскопии, менее выражено, чем в открытой хирургии из-за тампонирующего эффекта пневмоперитонеума. Чаще повреждают нижнюю эпигастральную артерию или ее ветви. Основные причины - неправильный выбор точки и направления введения троакара, аномалии расположения сосудов передней брюшной стенки или их варикозное расширение. Наиболее безопасной для пункции является белая линия живота. При введении троакаров в другие точки брюшной стенки следует помнить о топографии верхних и нижних эпигастральных сосудов, проходящих в предбрюшинной клетчатке на 3-4 см латеральнее белой линии живота и почти параллельно ей.

Риск повреждения сосудов возрастает при варикозном расширении вен брюшной стенки на фоне цирроза печени. Диафаноскопия (просвечивание лапароскопом) позволяет визуализировать сосуды, расположенные подкожно, и является хорошей профилактической процедурой. Краевое ранение сосудов обычно приводит к развитию гематомы передней брюшной стенки либо проявляет себя наружным кровотечением. Кровотечение из подкожной клетчатки или мышц останавливают прошиванием мягких тканей вокруг троакара. Зону введения первого троакара изнутри осматривают через другой, введенный позже порт.

Послеоперационные грыжи. Это осложнение наблюдается при использовании троакаров диаметром 10 мм и более. Как правило, формирование грыжи - результат неадекватного ушивания тканей брюшной стенки на фоне ожирения. Обычное грыжевое содержимое - прядь сальника или кишка. Заболевание проявляет себя локальным болевым синдромом или признаками кишечной непроходимости.

Повреждение внутренних органов. Данные о частоте повреждения внутренних органов иглой Вереша или троакарами при лапароскопических операциях весьма противоречивы. Из органов брюшной полости чаще страдают кишечник, желудок, мочевой пузырь. Обычно повреждают увеличенный в размерах орган (печень при гепатомегалии, переполненный мочевой пузырь, вздутая петля кишки). Нередко повреждения остаются нераспознанными по ходу лапароскопии и проявляют себя позднее разлитым перитонитом, сепсисом или формированием внутрибрюшных абсцессов. Смертность при ранении органов желудочно-кишечного тракта составляет 5 %. Основная причина повреждений - грубое нарушение правил введения инструмен-

тов. Нередко ранение происходит при наличии в брюшной полости спаечного процесса. Контакт иглы Вереша или стилета троакара с органом, свободно перемещающимся в брюшной полости, как правило, не приводит к его повреждению. Иная ситуация возникает при спаечном процессе, когда петля кишки или желудок фиксированы к другим органам или к париетальной брюшине. Поэтому при подозрении на спаечный процесс, наличие рубцов на коже в непосредственной близости от точки введения иглы или троакара, необходимо использовать метод открытой лапароскопии, то есть входить в брюшную полость под контролем зрения. Это осложнение не удастся предотвратить внедрением троакаров с защитным устройством. Ранение внутренних органов происходит раньше, чем срабатывает протектор. Профилактика повреждений внутренних органов состоит в строгом соблюдении классических правил наложения пневмоперитонеума, введения иглы Вереша и троакаров.

Первичная пункция - иглой и троакаром - не представляет трудностей у большинства пациентов. У молодых больных спортивного телосложения преодолеть сопротивление апоневротической ткани значительно сложнее. Нарастивая давление инструмента на ткани, хирург в определенный момент перестает контролировать свое усилие. В этот момент кисть вместе с инструментом может «провалиться» в брюшную полость и повредить внутренние органы или забрюшинные сосуды. Поэтому при значительном сопротивлении апоневроза необходимо использовать троакар с пирамидальным стилетом. Движение руки должно быть постепенным (вращательнo-поступательным) с обязательным контролем глубины погружения указательным пальцем.

Повреждение крупных забрюшинных сосудов. Частота повреждений аорты, подвздошных артерий и нижней полой вены в лапароскопии составляет 3-7 случаев на 1000 операций. Погибают, по данным различных источников, 10-56 % больных. В ряде случаев повреждение сосудов сочетается с газовой эмболией. Чаще повреждают аорту, возможны смешанные аортоvenoзные повреждения. Первым проявлением осложнения нередко служит струя крови, фонтанирующая из иглы Вереша или троакара. В других случаях массивное кровотечение распознают по резкому падению артериального давления. Особенно коварны ранения крупных сосудов иглой Вереша, так как эти повреждения приводят к развитию огромных забрюшинных гематом с минимальным количеством крови в брюшной полости. Повреждения крупных сосудов варьируют от пульсирующего фонтана крови, поступающего наружу через троакар, до массивного внутрибрюшного кровотечения. Чаще ранение сосуда распознают по нара-

тающей гематоме корня брыжейки тонкой кишки. При подозрении на повреждение крупных сосудов, не вынимая лапароскопических инструментов из брюшной полости, выполняют немедленную лапаротомию и временный гемостаз прижатием. Оставленный инструмент помогает быстро сориентироваться в топографии повреждения.

Избежать вышеперечисленных осложнений позволяет знание анатомии органов малого таза и забрюшинного пространства, а также уровень мастерства хирурга. В нашем исследовании интраоперационных осложнений не было.

## Глава 3

# Выбор объема операций на матке и придатках у больных раком молочной железы

### 3.1. Расширение объема лапароскопических операций на органах малого таза у больных раком молочной железы и патологией женской репродуктивной системы

Из 183 пациенток, которым проведено лапароскопическое выключение гормональной функции яичников в плане комплексного лечения рака молочной железы, у 60, помимо лапароскопической двусторонней овариэктомии, объём операции на матке и придатках был расширен. Расширение объёма оперативного вмешательства обусловлено наличием сопутствующей патологии органов женской репродуктивной системы.

Прогрессивный рост заболеваемости раком молочной железы, наблюдаемый во всех странах, естественно, ведет и к увеличению процента выявления рака молочной железы, сочетающегося с другими злокачественными опухолями.

Поданным ряда авторов (Бебякин В.Г.; Бохман Я.В., Рыбин Е.П., Сельчук В.Ю., 1994), на долю рака молочной железы среди всех первично-множественных злокачественных новообразований приходится от 8 % до 21,9 %. Наиболее часто рак молочной железы сочетается со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (33-42 %): раком яичников (15-17 %), эндометрия (12-14 %), шейки матки (10-12 %) (Dorffel W.V., 2000; Cai C, Wang M.A., 2002; Adjadj E., Rubino C, Shamsaldim A., Le M.G. et al, 2003).

Рак молочной железы и яичников может развиваться на фоне наследственных болезней и синдромов, таких как синдром Гарднера, Пейтца-Егерса, Каудена, Луи-Барра (Соловьев Ю.Н., 1990; Акуленко Л.В., Манухии И.Б., Щабалина Н.В., Высоцкий М.М., 2000). К категории особенно высокого генетического риска относятся пациентки-но-

сительницы специфических генов семейства BRCA (BRCA1 и BRCA2) (Eeles R.A., Powles T.J., 2000; I laffty B.G., Harrold E., Khan A.J. et al., 2002; Hadjisawas A., Charalambous E., Adamou A. et al., 2004). Для носительниц патологического гена BRCA 1 риск развития рака молочной железы составляет 44-80 %, а рака яичников — 15-60 %. (Ford D., Easton D.F., Peto J. 1995; Hemminki K., Granstrom C. 2002; Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L.M., Beex L.V. et al., 2003).

Общая и безрецидивная выживаемость больных раком молочной железы в сочетании со злокачественными опухолевыми заболеваниями матки и яичников достоверно хуже аналогичных показателей больных, страдающих только раком молочной железы (Лещев В.В., 2004). Следовательно, наличие злокачественных патологических изменений в матке и яичниках можно расценивать как фактор, ухудшающий течение и прогноз рака молочной железы.

В нашем исследовании в основную группу вошли 183 больные первично-операбельным, местно-распространённым и диссеминированным раком молочной железы, которым в плане комплексного лечения была выполнена лапароскопическая кастрация на базе хирургического отделения диагностики опухолей Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 г. по 2004 г. Все пациентки проходили стандартное предоперационное обследование, которое включало в себя анализы крови, общий и гинекологический осмотр, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, маммографию, сканирование скелета, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

Пациентки основной группы были в возрасте от 28 до 52 лет. Средний возраст составил 40,73±т года. Распределение больных основной группы по возрасту представлено в таблице 2.

Подавляющее большинство пациенток (96,8 %) - в возрасте до 50 лет. В 99 наблюдениях (53,7 %) опухоль локализовалась в левой молочной железе, в 84 (46,3 %) - в правой.

По расположению образования в различных квадрантах молочной железы больные распределились следующим образом: у боль-

**Таблица 2.** Распределение больных основной группы по возрасту

Возрастные группы	Количество больных	
	Абс. число	%
до 40 лет	71	44,2
41-50 лет	106	52,6
Старше 50 лет	6	3,2
Всего	183	100,0

**Таблица 3. Локализация опухоли в молочной железе пациентокосновной группы**

Квадрант	Количество больных	
	Абс. число	%
Верхневнутренний	21	11,5
Нижневнутренний	10	5,5
Граница внутренних квадрантов	11	6,0
Центральный	23	12,6
Граница наружных квадрантов	17	9,3
Граница верхних квадрантов	38	20,7
Граница нижних квадрантов	8	4,4
Нижненаружный	5	2,7
Верхненаружный	50	27,3
Всего	183	100,0

шинства женщин была наружная локализация опухоли - 72 больных (39,4 %). В 42 случаях (22,9 %) опухоль располагалась во внутренних квадрантах, в 23 наблюдениях (12,5 %) - в центральном отделе, а по границам верхних и нижних квадрантов молочной железы - в 38 (20,7 %) и 8 (4,37 %) соответственно (табл. 3).

На основании данных комплексного обследования и изучения гистологических препаратов были установлены следующие стадии заболевания: I стадия - у 9 пациенток, что составило 4,9 % от всей группы наблюдения, ПА стадия установлена у 45 пациенток (24,9 %), ПБ - у 64 пациенток (34,8 %), ША - у 28 (15,2 %) больных, ШБ - у 10 (5,4 %) больных, IV стадия - у 27 (14,8 %) больных. Распределение больных по стадиям и согласно Международной классификации опухолей (TNM), представлено в таблице 4.

Следует отметить, что у всех больных с I стадией на основании данных гистологического исследования были выявлены различные неблагоприятные факторы прогноза, такие как наличие раковых эмболов в кровеносных и лимфатических сосудах, комплексы опухолевых клеток в лимфатических щелях, распространение опухоли на окружающие ткани; II, III — степени злокачественности опухоли.

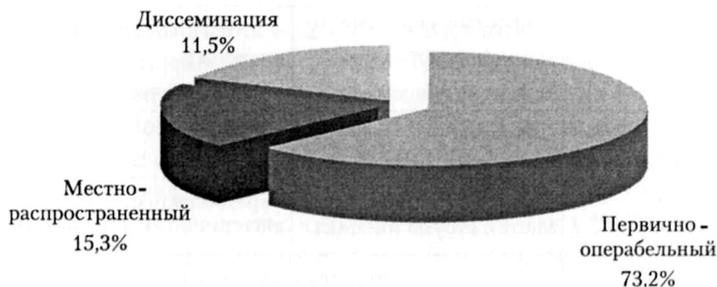
У пациенток с диссеминированным раком молочной железы лапароскопическая овариэктомия была выполнена в плане комплексного лечения и в качестве адьювантной терапии у больных первичнооперательным и местно-распространённым раком молочной железы.

В исследовании в зависимости от распространённости опухолевого процесса пациентки основной группы распределились следую-

**Таблица 4.** Распределение больных основной группы по стадиям заболевания

Стадия (TNM)		Количество больных	
		Абс. количество	%
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	9	4,9
ПА	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	28	15,2
		17	9,7
ПБ	T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	60	32,6
		4	2,2
ША	T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	6	3,3
	T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	14	7,6
	T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	5	2,7
	T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	3	1,6
ШБ	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>	3	1,6
	T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>	2	1,1
	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>	5	2,7
IV	T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>	27	14,8
Всего		183	100

щим образом (рис.5): лапароскопическое вмешательство в 115 случаях (73,2 %) было выполнено у больных с первичнооперабельной опухолью, в 37 - с местно-распространенным опухолевым процессом (15,3%) и у 31— с диссеминированным (11,5 %).



**Рис. 5.** Распределение больных основной группы в зависимости от распространенности заболевания.

При изучении гистологических препаратов выявлено, что в подавляющем числе случаев первичная опухоль имела строение инфильтрирующего протокового, долькового или смешанного рака. Редкие формы злокачественных новообразований молочной железы не превысили 4 % от общего количества наблюдений (табл. 5).

**Таблица 5. Гистологическая структура опухоли молочной железы  
убольных основной группы**

Гистологическая структура	Количество больных	
	Абс. число	%
Инфильтрирующий протоковый рак	105	57,3
Инфильтрирующий дольковый рак	39	21,3
Смешанный дольково-протоковый рак	24	13,1
Тубулярный рак	6	3,3
Инфильтрирующий рак	4	2,2
Слизистый рак	2	1,1
Рак с веретенчатой метоплазией	1	0,6
Полный лечебный патоморфоз	2	1,1
Всего	183	100

**Гистологическая классификация опухолей  
и опухолевидных процессов в яичниках**

**Опухолевидные процессы** яичников характеризуются увеличением объема органа за счет жидкостного или солидного компонента или их сочетания. К ним относятся: фолликулярная киста, киста желтого

**Таблица 6. Классификация истинных опухолей (кистом) яичников**

Группа опухолей	Доброкачественные	Злокачественные
Эпителиальные (70% всех опухолей)	Цилиоэпителиальные (цистаденомы): - простые, серозные - пролиферирующие Псевдомуцинозные	Аденокарцинома (рак) - первичный - вторичный (малигнизация кистомы) - метастатический
Строматогенные, соединительнотканые	Фибромы	Саркомы
Тератоидные, герминогенные	Тератома (дермоидная киста); струма яичника	Тератобластома; дисгерминома: хорионэпителиома
Гормонпродуцирующие	Потенциально злокачественные	
	Эстрогенпродуцирующие Гранулезоклеточные Текаклеточные	Андрогенпродуцирующие Андробластомы
Группа редко встречающихся опухолей Опухоль Бреннера; гипернефрома; гонадобластома; псевдомиксома и др.		

тела, эндометриодная киста, простая киста, воспалительный процесс, параовариальная киста, лютеома беременности, множественные фолликулярные кисты (поликистоз), массивный отек яичника.

### **Диагностический алгоритм при подозрении на патологию органов женской репродуктивной системы**

Диагностика опухолей яичника чрезвычайно важна, так как от правильного и своевременно поставленного диагноза зависит решение о тактике ведения больной, объеме хирургического вмешательства и оперативном доступе (лапароскопии и лапаротомии). Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований яичников представляет сложную клиническую проблему. Значительный рывок в диагностике данной патологии произошел после введения в практику ультразвукового исследования органов малого таза и лапароскопии. Эти методы позволили обнаружить образования яичников малых размеров.

**Первый этап** - дооперационное обследование, которое должно включать изучение данных анамнеза, жалоб, клиническое обследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза. При подозрении на опухолевые образования яичников до операции наиболее информативно ультразвуковое сканирование, особенно с использованием влагалищного датчика, который позволяет определить характер объемных образований яичников с точностью до 97 %.

**Второй этап** - определение концентрации опухолевых маркеров. Маркер рака яичников СА-125, концентрация его повышена в 83 % случаев рака и колеблется от 116 до 1200 Е/мл (у здоровых 35 Е/мл). После радикальной операции наблюдается снижение уровня СА-125 через 2 месяца. Повышение уровня СА-125 при динамическом наблюдении за больными свидетельствует о рецидиве опухоли или ее метастазах на 3-7 месяцев раньше клинических проявлений. Однако чувствительность и специфичность метода невысокая, так у 80 % женщин наблюдается подъем уровня антигена на фоне эндометриоза, лейомиом, аденомиоза, кистозных тератом, острого и хронического сальпингита.

Взятие аспирата из полости матки с цитологическим исследованием содержимого, а также при необходимости выполнение отдельного диагностического выскабливания - необходимы при подозрении на рак эндометрия.

**Третий этап** - ревизия органов брюшной полости, малого таза при лапароскопии, а также взятие материала для выполнения срочного гистологического исследования.

Наряду с выключением гормональной функции, при выполнении лапароскопической овариэктомии оценивается состояние органов брюшной полости и малого таза. Осмотр органов брюшной полости начинают с правой подвздошной области по часовой стрелке, отмечая наличие или отсутствие асцитической жидкости, состояние париетального и висцерального листков брюшины. Особое внимание необходимо обращать на диафрагмальную поверхность печени и сальник. Затем, переведя больную в положение Тренделенбурга, производится ревизия органов малого таза. При наличии опухолевидных образований яичников оценивают размеры опухоли, консистенцию, строение капсулы, характер содержимого. Интраоперационная диагностика имеет высокую ценность, точность лапароскопического диагноза в отношении опухолей и опухолевидных образований яичников составляет 96,5 %. Вопрос первостепенной важности при лапароскопической оценке опухолей и опухолевидных образований яичников - подтверждение данных дооперационного обследования об отсутствии признаков злокачественного характера образований. Гладкая капсула может свидетельствовать об отсутствии пролиферативных процессов в кисте, тогда как экзофитные разрастания на капсуле значительно чаще встречаются при раке яичников или пограничных опухолях.

**Функциональные кисты яичников**, такие как фолликулярные и кисты желтого тела, у молодых женщин составляют 25-30 % всех доброкачественных образований.

**Эндоскопическая картина.** Фолликулярные кисты, как правило односторонние, размеры 2-12 см в диаметре, форма - округлая, имеют тонкую гладкую стенку, однокамерное строение и тугоэластическую консистенцию. Капсула гладкая, белесоватая, содержимое прозрачное. Собственная связка яичника не изменена. Кисты желтого тела, как правило, односторонние. Размеры кисты 2-8 см, форма округлая или овальная, стенка кисты утолщена, имеется складчатость внутренней поверхности, содержимое - геморрагическое. Киста имеет синюшно-багровый оттенок.

**Параовариальная киста** - ретенционное образование, расположенное между листками широкой связки матки и исходящее из придатка яичника. Размеры параовариальных кист колеблются от 3 до 15 см. Толщина стенки кисты варьирует от 1 до 3 мм, составляя в среднем 1,5 мм. Прослеживается четкая корреляция возможности ультразвуковой диагностики параовариальных кист в зависимости от их размеров. В отличие от фолликулярных кист и кист желтого тела, параовариальные кисты не регрессируют.

**Эндоскопическая картина.** Параовариальные кисты, как правило односторонние образования, размерами 3-15 см в диаметре, фор-

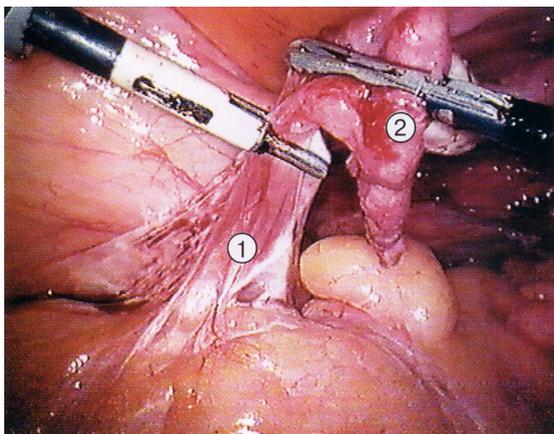


Рис. 6. Лапароскопическая тубовариэктомия  
1 - воронкоотазовая связка; 2 - маточная труба.

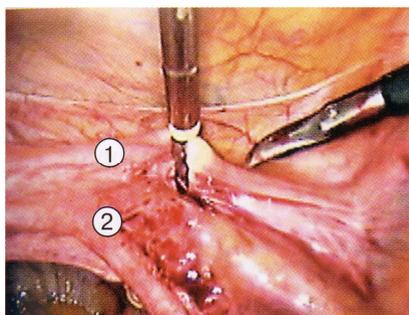


Рис. 7. Коагуляция и пересечение  
круглой связки матки  
1 - круглая связка матки;  
2 - маточная труба.

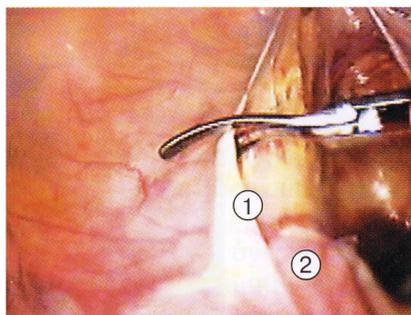


Рис. 8. Пересечение  
пузырно-маточной складки  
1 -пузырно-маточная складка;  
2 - шейка матки.



Рис. 9. Формирование окна  
в широкой связке матки.

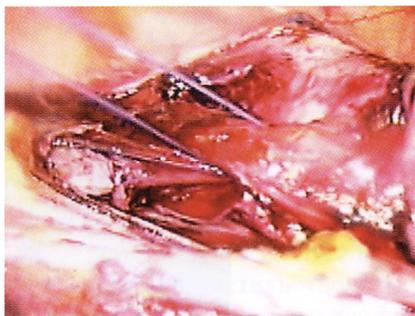


Рис. 10. Прошивание  
сосудистого пучка матки.

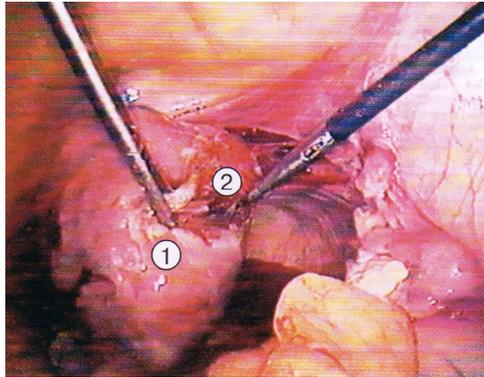


Рис. 11. Отсечение тела матки от шейки  
1 - тело матки; 2 - шейка матки.

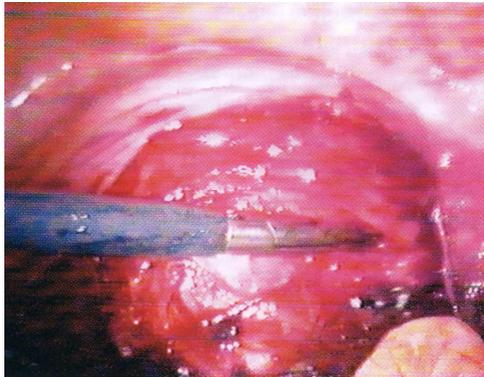


Рис. 12. Гемостаз культи матки.



Рис. 13. Перитонизация культи матки.

ма округлая или овальная, консистенция - тугоэластическая, капсула обычно тонкая, но довольно прочная, содержимое прозрачное. В зависимости от величины кисты, расположение маточной трубы различно, иногда она распластана на поверхности кисты. Параовариальная киста и яичники определяются как отдельные анатомические образования.

**Зрелые тератомы.** Тератомы яичников относятся к группе герминогенных опухолей. Зрелые тератомы представляют собой доброкачественные новообразования, содержащие тканевые элементы, не отличающиеся от аналогичных структур взрослого организма (наиболее часто обнаруживаются элементы кожи, волосы, жир, гладкомышечные волокна, хрящевая и костная ткань, элементы нервной системы).

В 80 % наблюдений зрелые тератомы - это одностороннее образование. Нередко наблюдается рецидив заболевания с обнаружением тератомы в другом яичнике. Чаще (60-70 % случаев) опухоль исходит из правого яичника. Особую ценность представляет выявление зрелых тератом в толще яичника, когда общие размеры яичника не увеличены, а поверхность его не изменена. В этих клинических наблюдениях диагностические возможности эхографии превосходят по значимости лапароскопию.

**Эндоскопическая картина.** Макроскопически стенка дермоидной кисты состоит из плотной, местами гиалинизированной, соединительной ткани. Форма округлая или овоидная, консистенция плотная. Размеры 1-16 см. Поверхность гладкая или бугристая, в одних местах эластичная, в других плотная. При пальпации манипулятором - очень плотная. Определенное дифференциальное диагностическое значение имеет расположение кисты в переднем своде в отличие от других видов опухолей, располагающихся обычно в маточно-прямокишечном пространстве. При разрезе кисты изливается ее густое, похожее на сало, содержимое. Вместе с салом в кисте обнаруживают пучки волос. Внутренняя поверхность стенки кисты на значительном протяжении гладкая.

Эндометриоидная (шоколадная) киста яичников относится к наружному перитонеальному эндометриозу. Одно- или двусторонние, сине-багрового цвета с темно-геморрагическим содержимым эти кисты не имеют соединительнотканной капсулы, поэтому легко вскрываются при их выделении во время операции.

**Серозные или цистоэпителиальные опухоли** делятся на гладкостенные и папиллярные. Гладкая капсула может свидетельствовать об отсутствии пролиферативных процессов в кисте, тогда как экзофитные разрастания на капсуле значительно чаще встречаются при раке яичников или пограничных опухолях. Во время лапароскопии при

пальпации инструментом злокачественной опухоли яичников обнаруживают плотное либо кистозное образование, ограниченно смещаемое, либо неподвижное, чаще двустороннее. Злокачественным опухолям яичника практически всегда сопутствует асцит.

Всем пациенткам при подозрении на опухолевидные процессы яичников выполнялось срочное гистологическое исследование, в результате которого в 3-х случаях выявлена аденокарцинома яичников, что послужило основанием к переходу от лапароскопической к радикальной операции лапаротомным доступом. Чрезвычайно важно до операции исключить злокачественный характер объемного образования яичника. До операции больную необходимо проинформировать о возможной необходимости перехода к лапаротомии по ходу лапароскопической операции. Операционная бригада, в свою очередь, при необходимости должна быть готова к выполнению вмешательств необходимого объема.

В исследовании на предоперационном этапе у 48 пациенток заподозрена опухоль яичников (26 %), у 12 выявлена миома матки (6,6 %), у 2 - аденомиоз тела матки (1,1 %).

У пациенток с истинными доброкачественными опухолями показана аднексэктомия. В нашем исследовании показанием к выполнению тубовариэктомии послужили: спаечный процесс в области придатков, доброкачественные опухоли яичников. Тубовариэктомия была выполнена у 43 пациенток.

### **Методика выполнения оперативных вмешательств**

**Методика выполнения лапароскопической тубовариэктомии.** При спаечном процессе операцию начинают с рассечения спаек, окружающих придатки матки. Адгезиолизис производят при помощи ножниц, моно- или биполярного электрокоагулятора. Особые предосторожности необходимы при манипуляциях около петель кишечника, мочеточников и крупных сосудов. На первом этапе аднексэктомии по поводу объёмных образований яичников уточняют расположение мочеточников. Особенно точно следует идентифицировать их топографию при воспалительных процессах и эндометриозе, нередко приводящих к изменению анатомических взаимоотношений мочеточников с соседними органами. Затем зажимом, введенным со стороны поражения, захватывают маточную трубу в средней трети, осуществляют тракцию вверх и латерально. Монополярным диссектором или биполярными щипцами, введёнными с противоположной стороны, коагулируют и пересекают трубу, отступя 1 -1,5 см от маточного угла. Далее пересекают брыжейку маточной трубы на 2/3 её

протяжённости. Затем пересекают собственную связку яичника и 2/3 бры - ячейки яичника. Для удобства создания экспозиции инструменты (зажим, моно- или биполярные щипцы) меняют местами, зажимом захватывают ампулярный отдел маточной трубы с яичником, натягивают и после предварительной коагуляции пересекают воронкотазовую связку (рис. 6, см. цветн. приложение). Пересекают оставшиеся части брыжек фаллопиевой трубы и яичника. Электрохирургический метод гемостаза, на наш взгляд, является наиболее простым, надёжным и экономичным способом лапароскопической мобилизации придатков матки.

**Методика выполнения консервативной миомэктомии.** Двум пациенткам была выполнена лапароскопическая двусторонняя овариэктомия и миомэктомия. Показанием к этим вмешательствам явилось наличие единичного субсерозного миоматозного узла на ножке размером, не превышающим 5,0 см.

#### **Классификация миомы матки по форме роста**

- Интерстициальная (межмышечная) - узел располагается в толще эндометрия;
- Субмукозная (подслизистая) - рост по направлению к полости матки;
- Субсерозная (подбрюшинная) - рост по направлению к брюшной полости;
- Смешанная (сочетание двух, трех форм роста);
- Забрюшинная - (при экзофитном росте из нижнего сегмента матки, перешейка, шейки матки);
- Межсвязочная (интралигаментарная) - между листками широкой связки.

Над узлом рассекается брюшина, мышечный слой и капсула опухоли. Затем хирургическим зажимом захватывается узел и диссектором вылушивается образование. Кровоточащие сосуды тщательно коагулируются. Значительного мышечного дефекта, как правило, не наблюдается. Соответственно, нет необходимости ушивать стенку матки. Осуществляется контроль гемостаза. Препарат помещают в контейнер и удаляют через одно из отверстий передней брюшной стенки.

**Методика выполнения лапароскопической надвлагалищной ампутации матки с придатками.** 12 пациенткам была выполнена лапароскопическая надвлагалищная ампутация матки с придатками. Показаниями к расширению оперативного вмешательства послужили данные анамнеза, жалоб и клинико-инструментального обследования, на основании которых на дооперационном этапе у 10 пациенток было диагностировано наличие субмукозных и интрамуральных узлов матки, а у двух пациенток - аденомиоза матки. Показания к эн-

доскопическому удалению матки не отличаются от таковых в открытой хирургии: субмукозная, интрамуральная миома матки в сочетании с опухолями яичников, миома матки в сочетании с аденомиозом, аденомиоз матки.

**Положение пациентки.** Операцию выполняют под интубационным наркозом с установкой четырех портов. Троякар для лапароскопа вводят в параумбиликальной области, троакары для инструментов - в обеих подвздошных областях и по средней линии на 4-5 см выше лонного сочленения. Устанавливают внутриматочную канюлю (рис. 14) для смещений матки. Среди имеющихся конструкций подобных приспособлений маточный манипулятор Клермон-Ферран («Karl-Storz») наиболее полно отвечает всем требованиям для проведения лапароскопической надвлагалищной ампутации или экстирпации матки с придатками. Система рычагов маточного манипулятора позволяет перемещать матку в любое удобное положение. Это существенно облегчает выполнение операции, служит профилактикой осложнений и способствует сокращению продолжительности хирургического вмешательства.

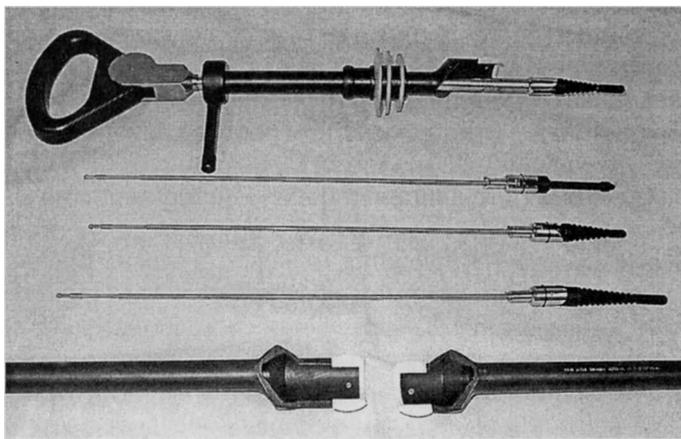


Рис. 14. Вид маточного манипулятора.

С помощью маточного манипулятора матку отводят вправо и несколько вперед, таким образом, натягивая левую круглую связку матки. Для еще большего натяжения круглой связки ее захватывают в середине зажимом и натягивают в латеральном направлении. Диссектором в режиме монополярной коагуляции пересекают левую круглую связку матки (рис. 7, см. цветн. приложение). Аналогично пересекают правую связку. Между пересеченными круглыми связками

ножницами рассекают брюшину по пузырно-маточной складке (рис. 8, см. цветн. приложение). Отслаивают тупым способом мочево́й пузырь.

Затем вскрывают задний листок широкой связки матки. Собственная связка яичника, маточная труба и венозное сплетение параметрия становятся свободными от подлежащей париетальной брюшины (так называемая техника окна, рис. 9, см. цветн. приложение). Коагулируют и пересекают воронкотазовые связки. Тело матки отсекают от шейки, используя монополярную электрокоагуляцию. Предварительно прошиваются или коагулируются маточные сосуды (рис. 10, см. цветн. приложение).

Затем монополярным электродом в режиме резания тканей отсекают тело матки от шейки выше уровня коагуляции сосудистого пучка (рис. 11, см. цветн. приложение). Разрез выполняют сначала спереди, а затем - по задней поверхности шейки матки. После отсечения тела матки биполярными щипцами дополнительно коагулируют культю шейки матки, для обеспечения гемостаза (рис. 12, см. цветн. приложение). После лапароскопической надвлагалищной ампутации матки перитонизацию культи шейки матки производить необязательно, но можно (рис. 13, см. цветн. приложение). Препарат удаляют через переднюю брюшную стенку после расширения одной из латеральных апертур в контейнере.

**Клинический пример.** Больная Б., 46 лет (история болезни 02/13999), поступила в хирургическое отделение диагностики опухолей с клиническим диагнозом: рак левой молочной железы T<sub>1</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>. При обследовании в центральном отделе левой молочной железы пальпировалось опухолевое образование размером 2,0x1,5 см, плотное, с неровными контурами. Кожных симптомов не отмечалось. Периферические лимфатические узлы не увеличены. По результатам обследования данных за отдаленное метастазирование не получено. При пункции опухоли левой молочной железы цитологически (№ 02/10263) - в полученном материале обнаружены клетки рака. По данным УЗИ органов малого таза, матка увеличена, шарообразной формы, размерами 10,0x8,0x10,0 см. Структура эндометрия выражение неоднородная за счет очагов аденомиоза. В области придатков без особенностей. При гинекологическом осмотре: шейка матки цилиндрической формы, слизистая не изменена. Тело матки при пальпации увеличено до 10,0x8,0 см, безболезненно. В области придатков - без особенностей. 10.11.2002 г. выполнена радикальная мастэктомия слева. По данным гистологического исследования, узел в центральном отделе левой молочной железы, размером 2,0x1,8 см - дольковый инфильтративный рак II степени злокачественности, в зоне соска - фокус внутритротокового рака. В 1 из 7-ми исследованных лимфоузлов - метастаз рака

аналогичного строения. Опухоль рецепторо-положительная (РЭ - 35, РП - 110). 22.10.02 г. в плане комплексного лечения выполнена лапароскопическим путем надвлагалищная ампутация матки с придатками по поводу аденомиоза. По данным гистологического исследования, выявлена железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с фокусом атипической гиперплазии. В миометрии - аденомиоз. Яичники обычного строения. Больная консультирована химиотерапевтом. Рекомендовано проведение 6 курсов полихимиотерапии по схеме CAF, прием тамоксифена по 20 мг в сутки длительно.

Оценивая данные планового гистологического исследования, диагноз опухоли яичников подтвержден у 44 из 183 пациенток (24,0 %), из них злокачественные опухоли - в 11 случаях (6,0 %). Среди выявленных злокачественных опухолей придатков матки в 3 случаях выявлен рак яичников. У 8 пациенток обнаружены метастазы рака молочной железы. У 33 больных распознаны доброкачественные опухоли и опухолевидные образования: фолликулярные, эндометриоидные кисты, параовариальные образования (табл. 7). У 4 пациенток с подозрением на опухоль яичников патологии не выявлено.

**Таблица 7. Результаты морфологического исследования операционного материала**

<b>Гистологическое заключение</b>	<b>Абс.</b>	<b>Отн.</b>
Параовариальная киста	8	4,37
Эндометриоидная киста	5	2,73
Зрелая тератома	2	1,09
Цистаденома	18	9,85
Миома матки	12	6,01
Аденомиоз	2	1,09
Рак яичников	3	1,63
Метастазы рака молочной железы в яичники	8	4,37
Без патологии	125	68,86
Всего наблюдений	183	100

Полученные результаты свидетельствуют, что количество больных с патологией органов женской репродуктивной системы прямо пропорционально распространенности рака молочной железы. Больше половины больных диссеминированным раком молочной железы имеют заболевания матки и придатков. Поэтому этим больным нельзя проводить облучение яичников и лекарственную кастрацию. С другой

стороны, наибольшее число больных с патологией матки и придатков в группе пациентов диссеминированным раком молочной железы можно объяснить тем, что в ряде случаев к оперативной кастрации мы прибегали при наличии сопутствующей патологии органов женской репродуктивной системы, которые не поддавались медикаментозному лечению (табл. 8).

**Таблица 8.** Распределение пациенток с патологией органов женской репродуктивной системы в зависимости от распространенности рака молочной железы

Патология органов женской репродуктивной системы	Первично-операб.		Первично-неопер.		Диссеминиров.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Параовариальная киста	6	5,22	0	0,00	2	6,45
Эндометриоидная киста	4	3,47	1	2,71	0	0,00
Дермоидная киста	0	0,00	0	0,00	1	3,23
Цистаденома	10	8,70	3	8,11	6	19,36
Зрелая тератома	1	0,87	1	2,70	0	0,00
Миома матки	6	5,22	4	10,81	2	3,23
Аденомиоз	1	0,87	1	2,70	0	0,00
Рак яичников	0	0,00	1	2,70	2	6,45
Метастаз рака молочной железы в яичники	0	0,00	1	2,70	7	22,58
Без патологии	87	75,65	25	67,57	11	41,94
Всего	115	100,00	37	100,00	31	100,00

В мире ежегодно выявляется до 1 миллиона новых злокачественных опухолей, и по мере нарастания заболеваемости раком молочной железы увеличивается частота первично-множественных опухолей. С учетом этого необходимо уделять пристальное внимание и наиболее тщательно изучать все патогенетические процессы, обнаруженные в шейке матки, эндометрии и яичниках, сопутствующие раку молочной железы, так как именно им принадлежит основная роль в течении злокачественного процесса в молочной железе. Диагностика и лечение опухолей и опухолевидных образований яичников представляет сложную клиническую проблему. Значительный рывок в диагностике данной патологии произошел после введения в практику ультразвукового исследования органов малого таза и лапароскопии. Эти методы позволили обнаружить образования яичников малых раз-

меров. Диагностика опухолей яичника чрезвычайно важна, так как от правильного и своевременно поставленного диагноза зависит решение о тактике ведения больной, объеме хирургического вмешательства и оперативном доступе (лапароскопии и лапаротомии).

Чрезвычайно важно до операции исключить злокачественный характер объемного образования яичника. Перед операцией больную необходимо проинформировать о возможной необходимости перехода к лапаротомии по ходу лапароскопической операции. Операционная бригада, в свою очередь, при необходимости должна быть готова к выполнению вмешательств необходимого объема.

Таким образом, лапароскопическая овариэктомия является процедурой выбора у больных раком молочной железы с подозрением на патологию органов женской репродуктивной системы в пременопаузе, позволяя осуществить лечебную - подавление гормональной активности яичников и диагностическую задачи - получение материала для верификации патологических изменений матки и придатков.

### **3.2. Одномоментные операции на молочной железе и органах женской репродуктивной системы**

Одними из первых вошедших в практику лечения больных раком молочной железы показателей, относящихся к категории клеточных маркеров, были рецепторы стероидных гормонов, в первую очередь, рецепторы эстрогенов (РЭ). Несколько позднее в дополнение к ним стали определять также рецепторы прогестерона (РП).

Присутствие рецепторов эстрогена и прогестерона в первичной опухоли молочной железы свидетельствует о её потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма или на противодействие их эффектам (Дильман В.М., 1984; Корманд.Б., Батомункуева Т.В., Крутова Т.В., 1988; Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Пожарский К.М., 1996).

Эффективность гормонотерапии в зависимости от содержания рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли по данным результатов лечения 2000 больных (McGuire W., Chamness G., Fuqua S., 1991), приведена в таблице 9.

Присутствие РЭ в первичной опухоли молочной железы свидетельствует о её потенциальной чувствительности к лечебным мероприятиям, направленным на удаление источника эстрогенов из организма.

Таблица 9. Эффективность гормонотерапии в зависимости от содержания рецепторов стероидных гормонов в первичной опухоли

Содержание рецепторов стероидных гормонов	Частота объективных лечебных эффектов
ER+PR+	77%
ER+PR-	27%
ER-PR+	46%
ER-PR-	11%

В настоящее время в литературных источниках описаны три относительно равнозначных метода определения рецепторного статуса рака молочной железы: радиолигандный - оценка связывающей способности рецепторов в цитозолях опухолей, иммуноферментный - определение концентрации иммунореактивного рецепторного белка в тех же цитозолях и иммуногистохимический - специфическое окрашивание срезов опухоли с помощью антител к рецепторным белкам.

Преимуществом первых двух методов является их количественный характер, позволяющий объективизировать критерии оценки рецепторного статуса. Радиолигандный метод позволяет также оценить и функциональную активность рецептора на одной из первых стадий его взаимодействия с гормоном, что делает прогноз гормоночувствительности более надежным, чем при определении иммунореактивных белков.

С другой стороны, иммуногистохимический метод, хотя и носит относительно субъективный полуколичественный характер, имеет важное достоинство, заключающееся в том, что при окрашивании срезов можно четко определить принадлежность рецепторов именно к опухолевым клеткам, что практически невозможно при использовании биохимических методов. Кроме того, этот метод позволяет работать с архивным материалом - парафиновыми блоками и даже готовыми стеклами, что делает его единственно возможным вариантом в тех случаях, когда необходимость исследования рецепторов стероидных гормонов возникла или была осознана через длительное время после операции (Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., 1998).

В настоящий момент в хирургическом отделении диагностики опухолей РОНЦ разработан принципиально новый подход к выполнению одномоментных операций у пациенток первично-операбельным раком молочной железы.

Показанием к проведению одномоментного выполнения радикальных операций на молочной железе и лапароскопической овариэктомии до последнего времени ограничивалось местно-распространён-

ным раком молочной железы. Пациенткам, с T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> распространённостью рака молочной железы проводилось предоперационное химио-лучевое лечение. Перед лечением выполняли трепанобиопсию опухоли для получения гистологического материала и определения рецепторного статуса первичной опухоли. Затем радикальная операция на молочной железе у пациенток с наличием рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани дополнялась одномоментной хирургической кастрацией с последующим назначением тамоксифена.

До настоящего времени пациенткам первично-операбельным раком молочной железы на первом этапе выполняли операцию на молочной железе. Затем при исследовании операционного материала определяли рецепторный статус опухолевого образования, размер и морфологию первичной опухоли, наличие метастазов в периферических лимфоузлах. Вторым этапом у больных с сохранённой менструальной функцией, показаниями со стороны первичной опухоли и наличием рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани выполняли лапароскопическую овариэктомию. Проблема заключалась в том, что у больных с первично-операбельной опухолью на дооперационном этапе невозможно было получить материал для определения рецепторного статуса, так как выполнять такую достаточно травматичную процедуру как трепанобиопсия пациенткам, которым предстояла радикальная операция на молочной железе, нецелесообразно, с одной стороны. С другой стороны, для предотвращения диссеминации эта процедура требовала проведения системной химиотерапии, в которой не нуждались пациентки с первично-операбельным раком молочной железы.

С внедрением в РОНЦ иммуноцитохимического метода определения наличия рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани появилась возможность минимально инвазивным методом, не требующим после себя проведения химиотерапии, получать материал. Сущность метода заключается в следующем. Выполняют пункционную биопсию опухолевого образования иглой 23G (для внутривенных инъекций) и помещают материал в пробирку с цитоспином. На первом этапе цитологического исследования определяют наличие раковых клеток и их количество, которое не должно быть меньше 300 клеток. Затем определяют наличие рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевой ткани. С момента взятия материала до получения информации о верификации диагноза с одновременным определением рецепторного статуса проходит не более двух суток. Таким образом, эта процедура не увеличивает время предоперационного обследования.

Знание рецепторного статуса позволяет определиться с тактикой дальнейшего лечения.

Восьми пациенткам с первично-операбельным раком молочной железы были выполнены одномоментные операции. Больные были в возрасте от 39 до 47 лет. У всех была сохранена менструальная функция. Все прошли стандартное предоперационное обследование, которое включало анализы крови, ЭКГ, маммографию, УЗИ органов брюшной полости, малого таза, сканирование скелета. По результатам обследования отдалённых метастазов не выявлено. У пациенток либо при пальпации, либо по данным ультразвукового исследования, отмечалось наличие единичных увеличенных подмышечных лимфатических узлов со стороны поражения. Всем пациенткам была выполнена пункционная биопсия первичного опухолевого очага и подмышечных лимфоузлов с целью верификации диагноза и определения рецепторного статуса первичной опухоли.

**Клинический пример.** Больная Е., 39 лет (история болезни 04/15155), поступила в хирургическое отделение диагностики опухолей с клиническим диагнозом: рак левой молочной железы T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. При обследовании на границе верхних квадрантов левой молочной железы пальпировалось опухолевое образование размером 3,0x2,5 см, плотное, с неровными контурами. Кожных симптомов не отмечалось. В левой аксиллярной области определялся плотный лимфатический узел до 1,5 см в диаметре. По результатам обследования данных за отдаленное метастазирование не получено. При пункции опухоли левой молочной железы и аксиллярного лимфоузла цитологически (№ 04/13656) - в полученном материале обнаружены клетки рака. По данным иммуноморфологического исследования, опухоль рецептор-положительная (рецепторы эстрогенов - 23 фмоль/белка, рецепторы прогестерона - 141 фмоль/белка). По данным УЗИ органов малого таза, матка не увеличена, структура эндометрия не изменена. В области придатков без особенностей. При гинекологическом осмотре: шейка матки цилиндрической формы, слизистая не изменена. Тело матки при пальпации не увеличено, безболезненно. В области придатков - без особенностей. 16.08.2004 г. одномоментно выполнена радикальная мастэктомия слева и лапароскопическая двусторонняя овариэктомия (в плане комплексного лечения). Поданным гистологического исследования, узел в верхненаружном квадранте левой молочной железы, размером 2,5x1,5 см - протоковый инфильтративный рак II степени злокачественности. В 1 из 8-ми исследованных лимфоузлов - метастаз рака аналогичного строения. Яичники обычного строения. Больная консультирована химиотерапевтом. Рекомендовано проведение 6 кур-

сов химиотерапии по схеме CAP, прием тамоксифена по 20 мг в сутки в течение 5 лет.

На основании изучения данных историй болезни, средний срок госпитализации у пациенток, которым проводились радикальные операции на молочной железе с последующей лапароскопической овариэктомией, составил 31,7 дней, против 21,3 дня в группе больных, которым проводились одномоментные операции.

Таким образом, выполнение одномоментных операций позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, проведения повторного наркоза, уменьшить сроки госпитализации, следовательно, значительно снизить стоимость лечения. Стоимость одного койко-дня в РОНЦ на 2004 год составляет 800 рублей. Таким образом, разница в сроках госпитализации в 10 дней, позволяет снизить стоимость лечения только по одному этому показателю на 8000 рублей.

С другой стороны, выполнение одномоментных операций позволяет улучшить качество жизни больных за счет устранения дополнительной психологической травмы от проведения повторного оперативного вмешательства, уменьшения сроков госпитализации и реабилитации.

## Глава 4

# Сравнительная оценка различных методов подавления гормональной функции яичников

### 4.1. Сравнение методик лапароскопической и «открытой» овариэктомии

Настоящее сравнительное исследование основано на анализе результатов лечения 90 больных раком молочной железы ПБ стадии, перенесших хирургическую кастрацию в плане комплексного лечения. В работе сравнивались две группы пациенток. В основную группу включены 60 больных, которым была выполнена лапароскопическая овариэктомия в период с 1998 по 2004 год. Группу сравнения составили 30 пациенток, перенесших традиционную овариэктомию лапаротомным доступом за период с 1988 по 1996 год.

Все пациентки проходили стандартное предоперационное обследование, которое включало в себя анализы крови, общий и гинекологический осмотр, ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, маммографию, сканирование скелета, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

При сравнении больных по возрасту мы не выявили достоверных различий. Первую группу составили больные в возрасте от 34 до 50 лет (средний возраст -  $40,42 \pm 0,73$  года). В группе сравнения пациентки - в возрасте от 31 до 51 года (средний возраст -  $41,23 \pm 0,83$  года). В обеих группах у пациенток была сохранена менструальная функция.

В зависимости от локализации первичного очага в молочной железе больные основной и контрольной группы распределились следующим образом (табл. 10).

Как видно из таблицы 10, у большинства женщин была наружная локализация опухоли - 38 и 20 больных, что составило 55,0 % и 66,66 % от общего количества больных соответственно в основной

**Таблица 10.** Локализации опухоли в молочной железе у пациенток сравнимаемых групп

Локализация	Лапароскопич. овариектомия		«Открытая» овариектомия	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
граница наружных квадрантов	12	20,0	6	20,0
центральная часть	4	6,66	2	6,66
верхневнутренний квадрант	3	5,0	1	3,33
нижневнутренний квадрант	3	5,0	0	0
верхненааружный квадрант	21	35,0	12	40,0
нижненааружный квадрант	5	8,33	6	20,0
граница внутренних квадрантов	1	1,66	0	0
граница верхних квадрантов	10	16,66	2	6,66
граница нижних квадрантов	1	1,66	1	3,33
Всего:	60	100	30	100

группе и в группе сравнения. В 7(11,66%) и 1 (3,33 %) случаях опухоль располагалась во внутренних квадрантах 1-ой и 2-ой группы соответственно. В 4 и 2 случаях по 6,66 % соответственно в каждой группе опухолевое образование было выявлено в центральном отделе, а по границам верхних и нижних квадрантов молочной железы 10 (16,66 %), 2 (6,66 %), и 1 (1,66 %), 1 (3,33 %), соответственно.

Наиболее часто среди морфологических форм встречался протоковый инфильтративный рак 56,6 % и 66,6 % в основной и контрольной группах соответственно (табл. 11).

**Таблица 11.** Варианты морфологического строения опухоли молочной железы в сравнимаемых группах больных

Морфологическое строение опухоли	Лапароскопич. овариектомия		«Открытая» овариектомия	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
протоковый неинфильтративный	1	1,7	0	0
дольковый инфильтративный	17	28,3	6	20
протоковый инфильтративный	34	56,7	20	66,7
смешанный (дольково-протоковый)	8	13,3	4	13,3
Всего:	60	100	30	100

У всех больных исследовалось наличие рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани. Наличие хотя бы одного вида рецепто-

ров рассматривалось как одно из показаний к проведению овариэктомии. Распределение больных по рецепторному статусу представлено в таблице 12.

**Таблица 12.** Содержание рецепторов стероидных гормонов первичной опухоли в сравниваемых группах больных

Содержание рецепторов стероидных гормонов	Лапароскопическая овариэктомия		«Открытая» овариэктомия	
	Абс. число	%	Абс.число	%
ER+PR+	32	53,3	14	46,7
ER+PR-	17	28,4	9	30,0
ER-PR+	11	18,3	7	23,3
Всего	60	100	30	100

В обеих группах пациентки не получали предоперационного специального лечения. Наиболее частым типом оперативного вмешательства была радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц - 84,27 % и 89,15 % соответственно в основной группе и в группе сравнения. Радикальная резекция была выполнена в 15,73 % и 10,85 % соответственно в обеих группах. В послеоперационном периоде всем больным была проведена адъювантная терапия, которая помимо хирургического выключения гормональной функции яичников с последующим назначением тамоксифена, включала проведение шести курсов химиотерапии с назначением антрациклиновых препаратов.

Проведя сравнительный анализ результатов лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств, мы пришли к мнению, что внедрение новой технологии выполнения оперативных вмешательств не привело к увеличению числа и изменению характера послеоперационных осложнений.

Среди больных основной группы и группы сравнения не было выявлено серьёзных осложнений. Тем не менее, после лапароскопических вмешательств осложнения отмечены у 4 из 60 пациенток и в 7 случаях из 30 наблюдений после традиционных операций. Таким образом, в основной группе послеоперационные осложнения регистрировались почти в 3,5 раза реже, чем в контроле (6,7 % в основной группе и 23,3 % в группе сравнения).

Все осложнения были купированы консервативными методами, не потребовали повторных оперативных вмешательств или хирургических манипуляций, а в основной группе не привели к увеличению периода госпитализации и реабилитации. Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений представлена в таблице 13.

**Таблица 13. Послеоперационные осложнения  
в сравниваемых группах больных**

Осложнения	Лапароскопич. овариэктомия (n = 60)		«Открытая» овариэктомия (n = 30)	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
Забрюшинная гематома	-	-	1	3,3
Инфильтрат послеоперационного шва	2	3,3	2	6,7
Субфебрилитет более 7 дней	1	1,7	1	3,3
Парез кишечника	1	1,7	3	10
Всего осложнений	4	6,7	7	23,3

Более низкий процент послеоперационных осложнений в основной группе, можно объяснить малой инвазивностью и прецизионностью лапароскопической технологии, что приводит к меньшей травматизации тканей и органов во время манипуляций в брюшной полости и полости малого таза. А также достоинствами лапароскопического доступа по сравнению с лапаротомным за счет менее выраженной операционной травмы.

Некоторые авторы описывают осложнения, непосредственно связанные с использованием малоинвазивных технологий и пневмоперитонеума, таких как подкожная эмфизема, тромбоз воротной вены, ранение сосудов и органов брюшной полости (Chapron C, Querleu D., Bruhat M., 1998; Mirhashemi R., Harlow B.L., Gisburg E., 1998). В наших наблюдениях ни в одном случае не было осложнений, непосредственно связанных с применением лапароскопических технологий.

Назначение обезболивающих и антибактериальных препаратов в раннем послеоперационном периоде является косвенным отражением тяжести и травматичности операции.

В основной группе лекарственная терапия потребовалась 8,3 % больных, в то время как в группе сравнения в 100 % случаев. В группе пациентов, перенесших лапароскопические операции, отмечается значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома. При этом потребность пациентов в наркотических анальгетиках практически отсутствует (3 % в основной группе и 93,3 % в группе сравнения). Антибактериальная терапия потребовалась 5 % больных в основной группе и 86,7 % в группе сравнения (табл. 14).

При анализе продолжительности лапароскопической овариэктомии среднее время операции составило 37,4 минуты, а при овариэктомии лапаротомным доступом - 45,8 минуты, что свидетельствует о

**Таблица 14. Лекарственная терапия  
в послеоперационном периоде**

Лекарственная терапия	Лапароскопическая овариэктомия		Лапаротомная овариэктомия		p
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.	
Наркотические анальгетики	-	3,3	28	93,3	P<0,01
Стимуляция кишечника	-	-	4	13,3	P<0,05
Антикоагулянты	-	-	2	6,7	P<0,01
Антибиотики		5,0	26	86,7	
Всего больных	60	100	30	100	

меньшей, хотя статистически недостоверной, продолжительности лапароскопической овариэктомии за счет экономии времени на этапе лапаротомного доступа и ушивания раны.

Необходимо отметить, что накопление опыта, а также совершенствование инструментария приводит к постепенному снижению продолжительности лапароскопических вмешательств. Так в период освоения технологий средняя продолжительность овариэктомии составляла 48,2 минуты, а в последнее время — 19,4 минуты.

На основании изучения данных историй болезни среднее время госпитализации в группе больных, которым была выполнена лапароскопическая овариэктомия, составила 31,7 койко-дней по сравнению с 38,2 койко-днями в группе больных, которым выполнялось традиционное оперативное вмешательство. Разница между сроками госпитализации в двух группах статистически достоверна. Хотя необходимо отметить, что срок госпитализации в первой группе мог быть значительно меньше, если бы выписка пациентов проводилась до получения результатов гистологического исследования, время ожидания которого составляет в среднем 7-8 дней. Пациенткам после лапароскопической овариэктомии накладываются внутрикожные швы, которые не требуют снятия. На вторые сутки больных отпускают из стационара. В последующем перевязки не требуются. Таким образом, сроки послеоперационного пребывания пациенток в стационаре сокращаются в среднем в 2,5 раза.

Существенным достоинством в стремлении к улучшению качества жизни пациенток является косметический эффект после лапароскопической операции (рис. 15).

Оценивая результаты лечения больных по критерию выживаемости, выявлены некоторые преимущества, хотя и статистически недостоверные, на примере 2 и 3-летней выживаемости (таблица 15). Таким образом, можно с уверенностью говорить, что лапароскопическая

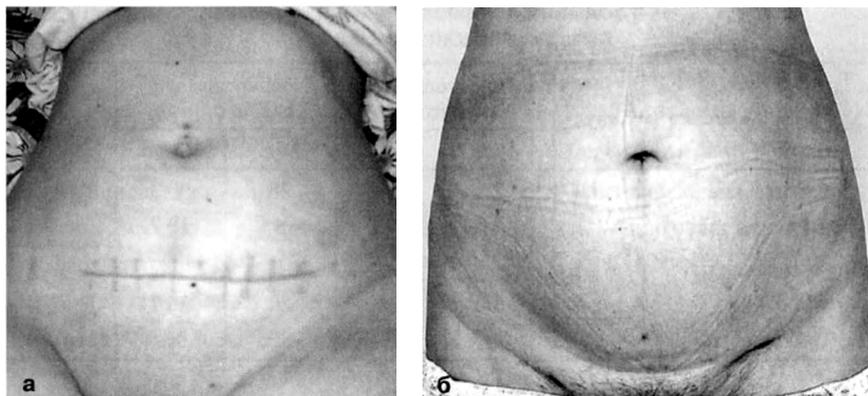


Рис. 15. Косметический результат овариэктомии, выполненной традиционным лапаротомным (а) и лапароскопическим (б) доступами.

овариэктомия не ухудшает результаты лечения больных раком молочной железы.

Нами установлено преимущество лапароскопической овариэктомии перед традиционной за счет снижения травматичное™ операции: объём рассекаемых тканей, величина кровопотери и боль после операции существенно меньше за счет снижения частоты и тяжести осложнений. Такие традиционные осложнения, как эвентрация или образование вентральных грыж, вообще не встречаются в эндохирургии. Послеоперационный парез кишечника, спаечная болезнь или лёгочные осложнения возникают значительно реже, чем при открытых операциях. Меньше инфицируется операционное пространство. Не происходит охлаждения и высушивания серозной поверхности внутренних органов, что уменьшает вероятность образования спаек. За счет снижения продолжительности нахождения в стационаре после операции.

В результате более быстрого восстановления жизненных функций продолжительность госпитального периода меньше в 2,5 раза. Сроки утраты трудоспособности и возвращение к обычному образу

Таблица 15. Кумулятивная выживаемость больных в сравниваемых группах

Выживаемость		Лапароскопии, овариэктомия	Лучевая кастрация	Р
двухлетняя	Общая	96,2±5,5	92,5±5,6	>0,05
	Безрецид.	87,9±3,4	84,8±3,6	>0,05
трехлетняя	Общая	93,2±6,9	87,32±6,7	>0,05
	Безрецид	80,2±2,8	77,42±3,1	>0,05

жизни короче в 3-4 раза. Хотя специальное оборудование для эндохирurgicalических вмешательств увеличивает стоимость операции, лечение в целом дешевле на 20-25 % за счет уменьшения госпитального периода, расхода медикаментов и быстрой реабилитации пациентов. Снижение потребности в лекарственных препаратах имеет не только экономическое, но и профилактическое значение. Минимально инвазивное лечение - это и минимум препаратов с их побочным и токсическим воздействиями. Также косметический эффект для женщин чрезвычайно важен.

## 4.2. Сравнение лучевой и лапароскопической кастрации

Сравнительное исследование основано на анализе результатов лечения 90 больных раком молочной железы ПБ стадии, которым в плане комплексного лечения было выполнено подавление гормональной функции яичников. В работе сравнивались две группы пациентов. В основную группу включены 60 больных, которым была выполнена лапароскопическая овариэктомия. Группу сравнения составили 30 пациентов, перенесших лучевую кастрацию.

В зависимости от локализации первичного очага в молочной железе, больные основной и второй контрольной группы распределились следующим образом (табл. 16).

Таблица 16. Локализации опухоли в молочной железе у пациенток сравниваемых групп

Локализация	Лапароскопич. овариэктомия		Лучевая кастрация	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
граница наружных квадрантов	12	20,0	3	10,0
центральная часть	4	6,7	3	10,0
верхневнутренний квадрант	3	5,0	2	6,7
нижневнутренний квадрант	3	5,0	2	6,7
верхненаружный квадрант	21	35,0	12	40,0
нижненаружный квадрант	5	8,2	3	10,0
граница внутренних квадрантов	1	1,7	0	0
граница верхних квадрантов	10	16,7	4	13,3
граница нижних квадрантов	1	1,7	1	3,3
Всего:	60	100	30	100

Как видно из приведённой таблицы, у большинства женщин была наружная локализация опухоли - 38 и 18 больных, что составило 55,0 % и 60,0 % от общего количества больных соответственно в основной группе и в группе сравнения. В 7 (11,66 %) и 4 (13,4 %) случаях опухоль располагалась во внутренних квадрантах первой и второй группы соответственно. В 4 и 3 случаях, по 6,7 % и 10,0 % соответственно в каждой группе опухолевое образование было выявлено в центральном отделе, а по границам верхних и нижних квадрантов молочной железы 10 (16,7 %), 4 (13,3 %), и 1(1,7 %), 1(3,3 %), соответственно.

Наиболее часто среди морфологических форм встречался протоковый инфильтративный рак 56,6 % и 66,6 % в основной и контрольной группах соответственно (табл. 17).

**Таблица 17.** Варианты морфологического строения опухоли молочной железы в сравниваемых группах больных

Морфологическое строение опухоли	Лапароскопич. овариэктомия		Лучевая кастрация	
	Абс.	Относ.	Абс.	Относ.
протоковый неинфильтративный	1	1,7	0	0
дольковый инфильтративный	17	28,3	6	20
протоковый инфильтративный	34	56,7	20	66,7
смешанный (дольково-протоковый)	8	13,3	4	13,3
Всего:	60	100	30	100

У всех больных исследовалось наличие рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани. Распределение больных по рецепторному статусу представлено в таблице 18.

**Таблица 18.** Содержание рецепторов стероидных гормонов первичной опухоли в сравниваемых группах больных

Содержание рецепторов стероидных гормонов	Лапароскопическая овариэктомия		Лучевая кастрация	
	Абс. число	%	Абс. число	%
ER+PR+	32	53,3	13	43,3
ER+PR-	17	28,4	9	30,0
ER-PR+	11	18,3	8	26,7
Всего	60	100	30	100

В послеоперационном периоде всем больным была проведена адъювантная терапия, которая помимо исключения гормональной функ-

ции яичников с последующим назначением тамоксифена, включала проведение шести курсов химиотерапии с назначением антрациклиновых препаратов.

**Методика.** Яичники облучаются из двух противоположных переднезадних полей, четыре фракции в разовой очаговой дозе - 4 Грей, суммарная очаговая доза - 16 Грей.

В исследовании отмечен возврат менструальной функции после лучевой кастрации у 3-х пациенток из 30. Все эти пациентки были в возрасте до 40 лет. Таким образом, эффективность лучевой кастрации в нашем исследовании составляет 90 %. По данным литературы, эффективность лучевой терапии у женщин моложе 40 лет равна 68 %.

**Клинический пример.** Больная А., 39 лет (история болезни 98/6553), поступила в хирургическое отделение диагностики опухолей ОНЦ РАМН им. Н.Н. Блохина с клиническим диагнозом: рак правой молочной железы T<sub>2</sub>N<sub>1</sub>M<sub>0</sub>, состояние после комбинированного лечения.

При обследовании на передней грудной стенке справа послеоперационный рубец без признаков рецидива и воспаления. В левой молочной железе - без узлообразований. Периферический лимфоузлы не увеличены. По результатам обследования данных за отдаленное метастазирование не получено.

Из анамнеза: в июне 1998 г. в хирургическом отделении диагностики опухолей выполнена радикальная мастэктомия справа. В плане комплексного лечения проведено лучевое выключение функции яичников РОД - 4Гр, СОД - 16Гр. В послеоперационном периоде проведено 6 курсов полихимиотерапии по схеме CAF. С августа 1998 года больная получала тамоксифен.

В ноябре 2000 г. у больной возобновилась менструальная функция. В связи с чем 16.12.2000 г. выполнена лапароскопическая двусторонняя овариэктомия.

При гистологическом исследовании в яичниках без опухолевого роста, склероз коркового слоя, единичные фолликулы. Послеоперационный период без осложнений.

Лучевая терапия может привести к повреждению окружающих здоровых тканей с развитием характерной картины местной лучевой реакции, частота и тяжесть которой зависят в первую очередь от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения.

В исследовании отмечено, что наиболее частым осложнением лучевой кастрации являются энтероколиты (10 %), что совпадает данными литературы. Сравнительная характеристика осложнений лучевой кастрации представлена в таблице 19.

Таблица 19. Осложнения после лучевой кастрации

Осложнения	Лучевая кастрация (n =30)	
	Абс.	Относ.
цистит	1	3,3
ректит	3	10,0
эпидермит	1	3,3
Всего осложнений	6	16,6

Оценивая результаты лечения больных по критерию выживаемости, выявлены некоторые преимущества лапароскопической овариэктомии, хотя и статистически недостоверные, на примере 2 и 3-летней выживаемости (табл.20).

Таблица 20. Кумулятивная выживаемость в сравниваемых группах больных

Кумулятивная выживаемость %		Исследуемая группа М±м	Контрольная группа М±м	P
двухлетняя	Общая	96,2±3,5	90,5±3,2	>0,05
	Безрецид.	87,9±3,4	83,8±3,6	>0,05
трехлетняя	Общая	93,2±5,9	86,32±5,7	>0,05
	Безрецид.	80,2±4,8	75,42±4,1	>0,05

Таким образом, при сравнении двух различных способов подавления гормональной функции яичников у больных раком молочной железы в репродуктивном возрасте и в пременопаузе необходимо отметить ряд отрицательных моментов, которые сопутствуют лучевой кастрации: обратимость метода и достаточно короткая продолжительность эффекта (1-1,5 года).

В нашем исследовании у 10 % пациенток отмечен возврат менструальной функции в среднем через 1,5 года.

Осложнения, связанные с облучением соседних органов (лучевые энтероколиты, циститы, эпидермиты). Лучевая нагрузка на организм в целом, что не является позитивным моментом, особенно на фоне опухолевого процесса и системного воздействия на организм другими методами лечения (химиотерапия).

Необходимость наличия специальной аппаратуры, помещения, специально обученного персонала. Необходимость предварительного уточнения топографии яичников («разметка»).

## Заключение

Рак молочной железы продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной онкологии. В структуре онкологической заболеваемости женского населения, как в России, так и в развитых странах Европы и США рак молочной железы прочно занимает ведущее место и имеет тенденцию к неуклонному росту (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2002). Несмотря на достигнутые успехи диагностики и лечения, отмечается значительный рост заболеваемости и смертности от этой болезни.

Представление о раке молочной железы как о системном заболевании, при котором уже на ранних этапах развития первичной опухоли могут выявляться микрометастазы в отдаленных органах, стало основанием для применения дополнительных методов лекарственного и лучевого лечения. Особое место занимает гормональная терапия. Она подразумевает 2 основных звена: подавление синтеза эндогенных эстрогенов и применение антиэстрогенов.

Рак молочной железы стал блестящей моделью для разъяснения гормональной теории возникновения и распространения злокачественных опухолей. Наличие рецепторов эстрогенных гормонов обеспечивает тропность клеток стромы молочной железы к эстрогенам, андрогенам и прогестинам. Многочисленные исследования показали, что редукция экскреции эстрогенов сопряжена со снижением частоты возникновения рецидивов и метастазирования.

Снизить содержание эстрогенов в организме можно путем химической, радиационной и хирургической кастрации. Первый осуществляется воздействием на гипоталамус, а последние два - выключают функцию яичников. В добавление к этому химиотерапия может индуцировать подавление гормональной функции у больных раком молочной железы в пременопаузе (Davis H., 1979). Выключение функции яичников вне зависимости от метода одинаково эффективно даёт около 30% ремиссий у пациенток в пременопаузе (Стенина М.Б., 2004), а наличие высокого уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепто-

ров в опухоли позволяет добиться эффекта приблизительно у 70% больных (Семиглазов В.Ф., 1983).

Особый интерес в настоящее время представляет хирургический метод, поскольку при этом не только удаляются яичники, но и проводится их микроскопическое исследование. При хирургической кастрации эндогенный источник синтеза эстрогенов блокируется безвозвратно, в то же время данный метод может предупредить возникновение метастазов в яичниках.

До середины 80-х годов яичники удалялись путем лапаротомии, в последние 15 лет развивается направление эндоскопической овариэктомии.

Актуальность нового обращения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью как в показаниях к назначению кастрации при раке молочной железы, так и в выборе способа выключения овариальной функции. Вместе с тем, еще не до конца изучена эффективность различных методов кастрации, а также показания к лапароскопическим операциям различного объема у пациенток, страдающих раком молочной железы в сочетании с различными заболеваниями матки и придатков. Благодаря внедрению иммуноморфологического метода, позволяющего определить рецепторный статус опухоли на этапе предоперационного обследования, появилась возможность пациенткам с диагнозом «первично-операбельный рак молочной железы» выполнять радикальную операцию на молочной железе и лапароскопическую овариэктомию одновременно.

Разработаны методические подходы и обоснованы особенности техники выполнения лапароскопической овариэктомии у больных раком молочной железы; изучены возможные преимущества лапароскопической овариэктомии по сравнению с открытым хирургическим методом выключения функции яичников; проведена сравнительная оценка эффективности различных методов кастрации (хирургическая, лучевая) у больных раком молочной железы ПБ стадии; определены показания и объем лапароскопических вмешательств у больных раком молочной железы в сочетании с различными заболеваниями матки и придатков; разработана методика одномоментного выполнения радикальных операций на молочной железе и лапароскопической овариэктомии у больных первично-операбельным раком молочной железы.

В работе использованы результаты наблюдений за 243 больными первично-операбельным, местно-распространённым и диссеминированным раком молочной железы. 183-м из них проводилось лечение на базе Российского Онкологического Научного Центра им. Н.Н. Блохина РАМН в период с 1998 г. по 2004 г., и в плане комплексного лечения была выполнена лапароскопическая кастрация. 30 пациенткам группы срав-

нения проводилась лучевая кастрация. Все больные этой группы имели распространенность опухоли  $T_2N_1M_0$ . Вторую группу сравнения составили 30 больных раком молочной железы такой же распространённости, которым была проведена овариэктомия лапаротомным доступом. У всех женщин была сохранена менструальная функция.

У всех больных исследовались уровни рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани. Наличие хотя бы одного вида рецепторов рассматривалось как одно из показаний к проведению овариэктомии.

У больных местно-распространённым и диссеминированным раком молочной железы лапароскопическая овариэктомия была выполнена в плане комплексного лечения и в качестве адъювантного лечения у пациенток первично-операбельным раком молочной железы. В зависимости от распространённости опухолевого процесса пациентки основной группы распределились следующим образом: лапароскопическое вмешательство в 115 случаях (73,2%) было выполнено у больных с первично-операбельной опухолью, в 37 — с местно-распространённым опухолевым процессом (15,3%) и в 31 — с диссеминированным (11,5%).

Среди многочисленных проблем клинической онкологии в настоящее время всё большее значение приобретает проблема диагностики и лечения сочетанных опухолевых заболеваний молочной железы и гениталий. На протяжении последних лет в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак молочной железы занимает первое место, составляя 19,3%. Прогрессивный рост заболеваемости раком молочной железы, наблюдаемый во всех странах, естественно, ведет и к увеличению процента выявления рака молочной железы, сочетающегося с другими злокачественными опухолями (Бебякин В.Г., 1974; Бохман Я.В., Рыбин Е.П., 1987.; Сельчук В.Ю., 1994). По данным ряда авторов, наиболее часто рак молочной железы сочетается со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы (33-42%): раком яичников (15-17%), эндометрия (12-14%), шейки матки (10-12%) (Adjadj E., Rubino C, Shamsaldim A., Le M.G. et al., 2003; Cai C, Wang M.A., 2002; Dorffel W.V., Reitzig P., Dorffel Y., Possinger K., 2000). С учетом этого необходимо уделять пристальное внимание и наиболее тщательно изучать все патологические процессы, обнаруженные в шейке матки, эндометрии и яичниках, сопутствующие раку молочной железы (Лещев В.В., 2004).

В нашем исследовании объём операции на матке и придатках был расширен у 60 из 183 пациенток (32,2%), которым проведено хирургическое выключение гормональной функции яичников в плане комплексного лечения рака молочной железы. Расширение объёма оперативного вмешательства было обусловлено наличием сопутствующей патологии органов женской репродуктивной системы.

При работе с пациентками с сочетанной патологией рака молочной железы и заболеваниями органов женской репродуктивной системы мы придерживались алгоритма обследования, который включал в себя три этапа.

Первый этап — изучение данных анамнеза, жалоб, клиническое обследование, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза.

Второй этап (при подозрении на опухолевое образование яичников) — определение концентрации маркера СА-125. При подозрении на патологическое изменение эндометрия - взятие аспирата из полости матки с цитологическим исследованием материала, либо выполнение раздельного диагностического выскабливания.

Третий этап - ревизия органов брюшной полости и малого таза при лапароскопии, а также проведение срочного гистологического исследования при подозрении на опухолевые образования органов малого таза. В нашем исследовании на предоперационном этапе у 48 пациенток заподозрена опухоль яичников, у 12 — выявлена миома матки, у 2 - аденомиоз тела матки. В исследовании всем пациенткам при подозрении на опухолевидные процессы яичников выполнялось срочное гистологическое исследование, в результате которого в 3-х случаях выявлена аденокарцинома яичников, что послужило основанием к переходу от лапароскопической к радикальной операции лапаротомным доступом.

После получения результатов планового гистологического заключения диагноз опухоли яичников подтвержден у 45 из 183 пациенток (23,49%), из них злокачественные опухоли - в 11 случаях (3,82 %). Среди выявленных злокачественных опухолей придатков матки в 3 случаях выявлен рак яичников. У 8 пациенток обнаружены метастазы рака молочной железы в яичники. У 34 больных распознаны доброкачественные опухоли и опухолевидные образования: фолликулярные, эндометриодные кисты, параовариальные образования. У 3 пациенток с подозрением на опухоль яичников патологии не выявлено.

В исследовании были выполнены операции в следующем объеме:

1. Лапаротомия, надвлагалищная ампутация матки с придатками, удаление большого сальника по поводу рака яичников у 3 пациенток.

2. Лапароскопическая надвлагалищная ампутация матки с придатками выполнена у 12 пациенток: у 10 больных — по поводу миомы матки, у 2 пациенток — в связи с аденомиозом.

3. Лапароскопическая двусторонняя овариэктомия и миомэктомия — у 2 больных. Показанием к этим вмешательствам явилось наличие единичного субсерозно расположенного миоматозного узла на ножке, размером, не превышающим 5,0 см.

4. Лапароскопическая тубовариэктомия при доброкачественных образованиях яичников, маточных труб, спаечного процесса в области придатков выполнена у 43 пациенток.

Таким образом, лапароскопическая овариэктомия является процедурой выбора у больных раком молочной железы с подозрением на патологию органов женской репродуктивной системы в пременопаузе, позволяя осуществить лечебную - подавление гормональной активности яичников и диагностическую задачи — получение материала для верификации патологических изменений матки и придатков.

В настоящее время разработан принципиально новый подход к выполнению одномоментных операций у пациенток первично-операбельным раком молочной железы. Показанием к выполнению одномоментной радикальной операции на молочной железе и лапароскопической овариэктомии является  $T_{1,2}N_1M_0$  распространённость опухолевого процесса и доказанное наличие рецепторов стероидных гормонов на дооперационном этапе.

До настоящего времени таким больным на первом этапе выполняли операцию на молочной железе. Затем, после определения рецепторного статуса опухоли, проводили лапароскопическую овариэктомию.

С внедрением иммуноцитохимического метода появилась возможность определить наличие рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани на этапе предоперационного обследования и благодаря этому выполнять одномоментные операции на молочной железе и яичниках.

Восьми пациенткам в возрасте от 39 до 47 лет были выполнены одномоментные операции. Всем была выполнена пункционная биопсия первичного опухолевого очага и подмышечных лимфоузлов с целью верификации диагноза и определения рецепторного статуса первичной опухоли в соответствии со следующим алгоритмом.

На основании изучения данных историй болезни средний срок госпитализации у пациенток, которым проводились радикальные операции на молочной железе с последующей лапароскопической овариэктомией, составил 31,7 дней, против 21,3 дня в группе больных, которым проводились одномоментные операции.

Выполнение одномоментных операций позволяет избежать повторного оперативного вмешательства, уменьшить сроки госпитализации в среднем на 10 дней, таким образом, значительно снизить стоимость лечения.

Для проведения сравнительной оценки различных методов кастрации (хирургическая, лучевая) у больных раком молочной железы оценены результаты лечения больных II Б стадии основной группы с результатами лечения пациентов двух групп сравнения такой же стадии рака молочной железы.

В основную группу включены 60 больных, которым была выполнена лапароскопическая овариэктомия. Первую группу сравнения составили 30 пациенток, перенесших традиционную овариэктомию лапаротомным доступом. Вторую группу сравнения составили 30 пациенток, перенесших лучевую кастрацию.

Сравнительный анализ основных параметров в исследуемой группе пациенток и в двух группах сравнений показал, что они сопоставимы по таким критериям как возраст, менструальный статус, распространенность, гистологическая структура, гормональный статус опухоли, её локализация в молочной железе. Это дало возможность провести корректное сравнительное изучение результатов различных способов выключения функции яичников у данных трех групп пациенток.

Существенным недостатком открытого хирургического удаления яичников является травматичность, соответственно, достаточно большой процент послеоперационных осложнений и в ряде случаев летальность, которая колеблется, по данным различных авторов, в зависимости от тяжести состояния больных, от 2,5% до 4,5% (Fracchia A.A., Farrow J.H., DePalo A.J. et al., 1989). Проведя сравнительный анализ результатов лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств лапаротомным доступом, в нашем исследовании не было выявлено серьёзных послеоперационных осложнений в обеих группах. Тем не менее, такие осложнения как инфильтрат послеоперационного рубца, парез кишечника и субфебрилитет после лапароскопических вмешательств, отмечены у 6,7% больных, а в группе сравнения — в 23,3%. Таким образом, в основной группе послеоперационные осложнения регистрировались почти в 3,5 раза реже. Все осложнения были купированы консервативными методами, не потребовали повторных оперативных вмешательств или хирургических манипуляций, а в основной группе не привели к увеличению периода госпитализации и реабилитации.

При анализе продолжительности лапароскопической овариэктомии среднее время операции составило 29,4 минуты, а при овариэктомии лапаротомным доступом - 45,8 минуты, что свидетельствует о статистически достоверно меньшей продолжительности лапароскопической овариэктомии за счет экономии времени на этапе лапаротомного доступа и ушивания раны. В группе пациентов, перенесших лапароскопические операции, отмечается значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома. При этом потребность пациенток в наркотических анальгетиках практически отсутствует (3% в основной группе и 93,3% в группе сравнения). Антибактериальная терапия потребовалась 5% и 86,7% больных в обеих группах соответственно. Пациенткам после лапароскопической овариэктомии накладывались

внутрикожные швы, которые не требовали снятия. На вторые сутки больных отпускали из стационара. В последующем перевязки не требовались. Таким образом, сроки послеоперационного пребывания в стационаре сокращаются в среднем в 2,5 раза. В результате более быстрого восстановления жизненных функций сроки утраты трудоспособности и возвращение к обычному образу жизни короче в 3-4 раза.

Оценивая результаты лечения больных по критерию выживаемости, выявлены некоторые преимущества, хотя и статистически не достоверные, на примере 2- и 3-летней выживаемости. Таким образом, можно с уверенностью говорить, что лапароскопическая овариэктомия не ухудшает результаты лечения больных раком молочной железы.

Хотя специальное оборудование для эндохирургических вмешательств увеличивает стоимость операции, лечение в целом дешевле на 20-25% за счет уменьшения госпитального периода, расхода медикаментов и быстрой реабилитации пациентов.

Таким образом, на основании данных исследования можно с уверенностью говорить, что внедрение лапароскопического метода удаления яичников позволяет использовать преимущества хирургической кастрации в комплексном лечении рака молочной железы и избежать недостатков традиционной овариэктомии лапаротомным доступом.

Основным аргументом сторонников овариэктомии при сравнении с лучевой кастрацией является то, что такое вмешательство исключает деятельность яичников навсегда и быстро. Уровень эстрадиола в сыворотке крови снижается в послеоперационном периоде с 540 пмоль/л до 25 пмоль/л в течение первого месяца (O'Boyle C.J., O'Hanlon D.M., 1996).

Как яичники, так и маточные трубы могут быть мишенью метастазирования рака молочной железы (Шальнева Т.С., Сидоренко Л.Н., 1986; Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюляндин С. А., 1997), что является еще одним аргументом в пользу их хирургического удаления.

В нашем исследовании лучевая кастрация обеспечила стойкое и безвозвратное отключение яичников у 90% больных. В 10% случаев отмечалось восстановление менструальной функции через несколько лет после лучевого воздействия, чего не наблюдалось при хирургической кастрации.

Лучевая терапия может привести к повреждению окружающих здоровых тканей с развитием характерной картины местного лучевого поражения, частота и тяжесть которого зависят, в первую очередь, от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. В исследовании отмечено, что наиболее частым осложнением лучевой кастрации являются энтероколиты (10%), что совпадает с литературными данными (Featherstone C, Harnet A.N., 1999).

В результате проведения исследования определены показания и противопоказания к применению современного метода выключения функции яичников - лапароскопической овариэктомии у больных раком молочной железы репродуктивного возраста. Проведена сравнительная оценка эффективности эндоскопического вмешательства с другими методами кастрации. Разработана методика одномоментных операций на молочной железе и органах женской репродуктивной системы у больных первично-операбельным раком молочной железы. Показано преимущество метода эндоскопической овариэктомии по сравнению с открытым хирургическим вмешательством.

Применение лапароскопической овариэктомии повышает эффективность подавления гормональной функции яичников по сравнению с консервативными методиками и, в то же время, по сравнению с открытым оперативным вмешательством, позволяет с учетом сохранения эффективности метода, уменьшить время пребывания пациенток в стационаре с их последующей более ранней реабилитацией. Это дает возможность сэкономить материальные затраты на лечение и в более ранние сроки вернуть в сферу производства большую массу трудоспособных граждан. Разработан наиболее рациональный подход к лечению больных сочетанной патологией (рак молочной железы и заболевания матки и придатков), включающий расширение объема эндоскопических вмешательств на органах женской репродуктивной системы.

Лекарственное выключение гормональной функции яичников препаратом «золадекс» в настоящее время для жителей России чрезмерно дорого. Лучевая кастрация не всегда оказывается эффективной: в ряде случаев у пациенток восстанавливается менструальная функция. В отличие от лучевой кастрации хирургическое удаление яичников исключает восстановление их функции, не требует дополнительной лучевой нагрузки. Кроме того, облучение не может быть рекомендовано при патологически изменённых яичниках. В этих случаях хирургическое вмешательство является методом выбора, позволяя совместить диагностический этап с хирургическим и выполнить радикальную операцию необходимого объёма.

## Список литературы

1. Акимова Р.Н., Некрасов П.Я., Маевская Л.П. и др. Особенности гормонального гомеостаза у больных раком молочной железы в процессе комбинированного лечения // Состояние гормональных взаимоотношений в организме при опухолевом процессе. М.: Медицина, 1978. С. 60-63.129.
2. Акуленко Л.В., Манухин И.Б., Шабалина Н.В., Высоцкий М.М. Современные взгляды на этиологию, патогенез и профилактику наследственного рака женской репродуктивной системы. // Проблемы репродукции 2000 г. №1, с. 14-19.
3. Баженова А.П., Островлев Л.Д., Хаханашвили Г.Н. Рак молочной железы. //Хирургия, 1985.3,124-131.
4. Бассалык Л.С, Муравьева Н.И., Смирнова К.Д., Кузьмина З.В., Герштейн Е.С., Вишнякова В.В. Прогностическое значение определения рецепторов стероидных гормонов в опухолях молочной железы // Вопр. Онкол. 1982. Т. 28. №5. С. 82-87.
5. Бебякин В.Г. «Первично-множественные опухоли по материалам Башкирского республиканского онкологического диспансера», авторсф. Дисс. Канд. Мед. Наук. Уфа. 1974.
6. Биланшвили Г. В. и др. Сравнительная оценка эффективности методов рентгено- и хирургической кастрации в комплексном лечении рака молочной железы: (Актуальные вопросы онкологии и рентгенорадиологии. Т. 6). Ташкент. 1974. С. 192.
7. Бохман Я.В., Рыбин Е.П. Патогенетические аспекты первично-множественных опухолей толстой кишки, тела матки и молочной железы.// В кн. «Первично-множественные злокачественные опухоли». Ленинград. 1987. с. 47-56.
8. Брускин Я.М. Гормоно-химиотерапия рака молочной железы. М., 1979.
9. Гарин А.М. Сложные ситуации, трудные и спорные вопросы ведения и лечения больных раком молочной железы. // Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. проф. Переводчиковой Н.И. М., 1998. С. 67-76.

11. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Молекулярные маркёры прогноза и лекарственной чувствительности рака молочной железы / / Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. Н.И. Переводчиковой. Москва, 1998. С. 19-24.
12. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные образования в России и странах СНГ в 2002 году. М.: Медицинское информационное агентство, 2004.
13. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. М.: Медицина, 1984.408 с.
14. Дымарский Л.Ю. Рак молочной железы. М.: Медицина, 1980.
15. Емельянов СИ, Матвеев Л.Н., Феденко В.В. Лапароскопическая хирургия: прошлое и настоящее. Эндоскопическая хирургия, 1:5-8,1995.
16. Заридзе Д.Г., Кушлинский Н.Е., Лифанова Е.Э., Бассалык Л.С. Некоторые показатели гормонального статуса и риск рака молочной железы //Вопросыонкологии. 1990.№7. С. 817.
17. Ищенко А.И., Слободянюк А.И., Зуев В.М. и др. Надвлагалищная ампутация матки при лапароскопии // Проблемы хирургии в акушерстве и гинекологии. М., 1995. С. 176-177.
18. Карнаух В.И., Дурасов В.В., Тугушев М.Т. Лапароскопическая экстирпация матки // Эндохирургия для России (Самара). 1993. №1.С. 15-18.
19. Корневский Л.И., Ищенко М.П. // Клиническая онкология. Вып. 1. Киев, 1965. С. 104-110.
20. Корман Д.Б., Батомункуева Т.В., Крутова Т.В. и др. Проллиферативная активность клеток рака молочной железы человека // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1988, №5. С. 701-707.
21. Лetyагин В.П., Высоцкая И.В. Первичный рак молочной железы: диагностика, лечение, прогноз. М., 1996. 160 с.
22. Лещев В.В. Автореферат «Рак молочной железы в сочетании с опухолевыми заболеваниями матки и яичников» М. 2004.
23. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Пожарский К.М., Климашевский В.Ф., Черномордикова М.Ф. Кинетические особенности первичного рака молочной железы и их значение для раннего выявления и лечения // Актуал. вопр. онкол.: Матер. Междунар. симп., Санкт-Петербург, 14-17 мая, 1996. СПб. 1996. С. 127-128.
24. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Тюлядин С.А. Современное лекарственное лечение местнораспространённого и метастатического рака молочной железы. СПб: «Грифон», 1997.

26. Ниссен-Мейер Р. // Международный противораковый конгресс, 8-й: Труды. Москва - Ленинград, 1963. Т. 6. С. 376-378.
27. Петрухин О.Д. Лучевое и химио-лучевое лечение неоперабельных больных, имеющих злокачественные новообразования. М, 2001.
28. Противоопухолева́я химиотерапия: Справочник / Под ред. проф. Н.И. Переводчиковой. М.: 1996. 68 с.
29. Резолюция пленума правления Всероссийского научного медицинского общества онкологов (Волгоград, 1-3 октября 1997 г.) // Рос. Онкол. Ж. 1998. №4. С. 63.
30. Савельева Г.М., Штыров СВ., Хатиашвили В.В. Надвлагалищная ампутация и экстирпация матки эндоскопическим методом // Акуш. и гин. 1996. №8. С. 17-21.
31. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб., 2002. С. 164.
32. Сельчук В.Ю. Первично-множественные злокачественные опухоли (клиника, лечение и закономерности развития): Дис. Док. Мед. Наук. М., 1994.
33. Семиглазов В.Ф. Адьювантное лечение рака молочной железы: перспективы на ближайшие годы // «Современные тенденции развития лекарственной терапии опухолей» 2-я ежегодная Российская онкологическая конференция. М., 1998. С. 35-38.
34. Семиглазов В.Ф., Моисеенко В.М., Черномордикова М.Ф., Меркулов Э.В. Темп роста первичного рака молочной железы. // Вопр. онкологии. 1988. 2:166-170.
35. Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы. // Санкт-Петербург, 1993.
36. Соловьев Ю.Н. Роль и место патологической анатомии в современной клинической онкологии. // Вестн. ВОНЦ АМН СССР. 1990. №1. С. 6-8.
37. Стельмах О.К., Нечушкин М.И., Тюляндин С.А. Оптимизация подходов к комплексному лечению больных раком молочной железы после органосохраняющих операций с неблагоприятными факторами прогноза. // Возможности современной онкологии в диагностике и лечении злокачественных заболеваний // Под ред. проф. Брюзгина В.В. М., 2003. С. 135.
38. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы. // Практическая онкология: избранные лекции. Под редакцией Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. СПб «Центр ТОММ», 2004. С. 116.

40. Тюляндин С. А. Практическая онкология: избранные лекции. Под редакцией Тюляндина С.А., Моисеенко В.М. СПб «Центр ТОММ», 2004.784 с.
41. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. М, 2001.
42. Франтзайдес К. Лапароскопическая и торакокопическая хирургия. М., 2000.
43. ЦыринаЕ.В., Моисеенко В.М., Боронова Т.Р., Семиглазов В.Ф. Рецепторы эстрогенов в первичной опухоли у больных раком молочной железы // Вопросы онкологии. 1984. №4. С. 29-32.
44. Шальнева Т.С., Сидоренко Л.Н. Гормонотерапия предрака и рака молочной железы // Л., Медицина, 1986.
45. Adjadj E., Rubino C, Shamsaldim A., Le M.G. et al. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. Cancer. 2003; 98(6): 1309-17.
46. Aebi S., Castiglione-Gertsch M. Adjuvant endocrine therapy for very yong patients // Breast 2003 Dec; 12(6): 509-15.
47. Allegra J., Barlock A., Huft K., Lippman M. Changes in multiple or sequential estrogen receptor determinations in breast cancer // Cancer (Philad.) 1980. Vol. 45. P.792-794.
48. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet, July 11, 1886, 104-107.
49. Bonadonna G.Valagussa P The contribution of medicine to the primary treatment of breast cancer. // Cancer Res. 1988. 48, № 9. p. 2314-2324. etal., 1998;
50. Boyle T.J., Boyle C J., McNamara et al. Laparoscopic oophorectomy an adjuvant therapy in primary premenopausal breast cancer. // 5 Internathional Conference on adjuvant therapy of primary breast cancer, St. Gallen, Switzerland, 1-4 March, 1995, Anti-Cancer Drugs. 1995. Vol 6, suppl. 2. P. 66.
51. Bruhat M.A., Manhes H., Lagarde N. et al Treatment of ectopic pregnancy by means of laparoscopy. // Fertil. Steril. 1980. Vol.33. P.411.
52. Cai C, Wang M.A. Clinicopathological analesis of 22 cases of multiple malignant tumors.Clin Med Sci J. 2002 (2):124-6.
53. Chapron C, Querleu D., Bruhat MA: Surgical complications of diagnostic and operaitive gynecological laparoscopy: A series of 29966 cases. Hum Reprod 13:867-1872, 1998.

55. Counsebl R., Bain G. Artificial radiation menopaus: where are the ovaries. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1996; 8(4): 250-3.
56. Dao T.L., Sinha D.K., Nemoto T., Patel J. Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. *Cancer Res.* 42: 359-362, 1982.
57. Dees E.C., Davidson N.E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. // *Semin. Oncol.* 2001 Aug; 28(4): 322-31.
58. Dorffel W.V., Reitzig P., Dorffel Y., Possinger K. Secondary malignant neoplasms in patients with breast cancer *Zentralbl Gynacol.* 2000;122(8): 419-27.
59. Dowsett M, Cantwell B., Lai A., et al. Suppression of postmenopausal ovarian steroidogenesis with luteinizing hormone-releasing hormone agonist goserilin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66: 672-677, 1988.
60. Eeles R.A., Powles T.J. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000 Nov 1;18(21 Suppl): 93S-9S.
61. Featherstone C, Harnet AN., Ultrasound localization of the ovaries for radiation - induced of ovarian ablation. // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 1999; 11(6): 393-7.
62. Fisher B., Carbone P., Eton S. G. Influence of the interval between primary tumor removal and chemotherapy on kinetics and growth of metastases. // *Cancer Res.* 1983. 43. P. 1488-92.
63. Ford D., Easton D.F., Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am. J. Hum. Genet* 1995; 57: 1457-1462.
64. Fracchia AA., Farrow JH., DePalo AJ. et al.: Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. *Surg Gynec Obstet* 128: 1226-1234, 1989
65. Hadjisavvas A., Charalambous E., Adamou A. et al. Hereditary breast and ovarian cancer in Cyprus: identification of a founder BRCA2 mutation. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004(2):152-6. 71. Ford D., Easton D.F., Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am. J. Hum. Genet* 1995; 57: 1457-1462.
66. Haffty B.G, Harrold E., Khan A.J. et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by BRCA 1/2 status. *Lancet* 2002 Apr 27; 359 (9316): 1471-7.
67. Harvey H., Lipton A., Max D., et al. Medical castration produced by the GnRH analogue leuprolide to treat metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 3: 1068-1072, 1985.

69. Hemminki K., Granstrom C. Morphological types of breast cancer in family members and multiple primarytumors: is morphology genetically determined Breast Cancer Res. 2002;4(4): R7.
70. Hoffken K., Kath R. The role of LH-RH analogues in the adjuvant and palliative treatment of BC // Recent Results Cancer Res. 2000; 153 61-70.
71. Hoogerbrugge N., Bult P., de Widt-Levert L.M., Beex L. V. et al. High prevalence of premalignant lesions in prophylactically removed breast from women at hereditary risk for breast cancer. J Clin Oncol 2003 Jan 1;21(1)41-5.
67. Kaufmann M., Jonat W., Kleeberg U. et al. Goserelin, a depot gonadotrophin-releasing hormone agonist in the treatment of premenopausal patients with meta-static breast cancer. J Clin Oncol 7: 1113-1119, 1989.
68. Kolmorgen K. Ovariectomy by laparoscopy. // Zentraebl Gynacol. 1989; 111(9)613-7.
69. Leake R., Laing L., McArdle C et al. Soluble and nuclear estrogen receptors status in human breast cancer in relation to prognosis // Brit. J. Cancer. 1981. Vol. 43. P. 67-71.
70. Linell F., Tergrup I., Tennvall-Nittby L., Landberg T. Modified histologic classification for carcinoma of the breast. Prognostic value and relation to effect of adjuvant oophorectomy // Acta oncol. 1987. Vol. 26, N 5. P. 343-348.
71. Liu C. Laparoscopic hysterectomy (personal experience) // References Gynecol. Obstet. 1994. Vol. 2, No.8 P. 69-77.
72. Maas H., Jonat W. Endocrin treatment of advanced breast cancer // RRCR. Endocrine Treatment of Breast Cancer. A new Approach / Ed by B. Henningsen et al. - Berlin, New York: Springer-Verlag, 1980. P. 102-111.
73. Mage G., Chapron et al. Laparoscopic hysterectomy // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Med. I Vol. 44. P. 25.
74. McGuire W., Chamness G, Fuqua S. Mini-review-estrogen receptor variants in clinical breast cancer. Molecular Endocrinology 5: 1571 — 1577, 1991.
75. Mirhashemi R., Harlow BL., Gisburg ES.: Predicting rise of complications with gynecologic laparoscopic surgery. Obstet Gynecol. 92:327-331, 1998.
76. Mueller M.D., Dreher E., Eggimann T. Is laparoscopic ovariectomy rational in patients with breast cancer? Surg. Endoscopy. 1998 Dec; 12(12): 1390-2.

78. Mueller M.D., Dreher E., Eggimann T. Is laparoscopic ovariectomy rational in patients with breast cancer? *Surg. Endoscopy*. 1998 Dec; 12(12): 1390-2.
79. O'Boyle C.J., O'Hanlon D.M. Laparoscopic oophorectomy: a prospective evaluation in premenopausal b.c. with particular reference to incidence and severity of menopausal symptoms. *Eur J Surg Oncol*. 1996 Oct; 22(5): 491-3.
80. Patel K.R., Boon A.P. Metastatic breast cancer presenting as an ovarian cyst diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Cytopatology*. 1992; 3(3): 191-5.
81. Pertschuk L, Tobin E., Gaetjens E. Histochemical assay of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. Correlation with biochemical assay and patients response to endocrine therapy // *Cancer (Philad.)*. 1980. Vol. 46. P. 2896-2901.
82. Philips G., Hulka B., Hulka G. Laparoscopic procedurs. The American association of gynacologic laparoscopists membership survey for 1975 // *J. Reprod. Med*. 1993. Vol.18. P. 227-232.
83. Pritchard K.I. The best use of adjuvant endocrine treatment // *Breast* 2003 Dec; 12(6): 497-508.
84. Quan ML, Fey J., et al. Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV b.c. *Gynecol. Oncol*. 2004 Jan; 12(1): 327-30
85. Ravaioli A., Bagli L., Zucchini A., Monti F. Prognosis and prediction of response in breast cancer: The current role of the main biological markers // *Cell Proliferat*. 1998. 31, № 3-4. P. 113-126.
86. Reish H., Freifild M. L. Laparoscopic hysterectomy // *Gynecol. Surg* 1989. Vol. 5. P. 213-216.
87. Reish H., Freifild M. L. Laparoscopic treatment of tubal pregnancy / *Obstet. Gynecol*. 1987. Vol. 69, No. 2. P. 275 - 279.
88. Russo J., Frederick J., Ownby H., Fine G. et al. Predictors of recurens and survival of patients with breast cancer // *Amer. J. Clin. Pathol*. 1987.88, №2. P. 123-131.
89. Schally A., Comary-Schally A. Agonist of luteinizing hormone-releasing hormone. In: *Handbook of chemotherapy in clinical oncology* / Ed. by E. Cvitkovic et al., 2 nd ed., 1993, p. 392-394.
90. Semm K. Hysterectomy via laparotomy or pelviscopy: a new CASH - method without colpotomy // *Geburshilfe Frauenheilkd*. 1991. Bd. 51. S. 996-1003.
91. Shapiro H.J., Adler D. Excision of ectopic pregnancy throught the laparoscope // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1973. Vol. 117. P. 290-291.

93. Shek L.L., Godophy W. Survival with breast cancer: The importance of estrogen receptors quantity // *Europ. J. Cancer*. 1989. Vol. 25, N2. P. 243-250.
94. Stein R., Coombes C, Howell A. The basis of hormonal therapy of cancer. In: *Oxford Textbook of Oncology* / Ed. M. Peckham et al. Oxford Medical Publication. 1995. p. 629-648.
95. Walker K., Turkes A., Williams M. et al. Preliminary endocrinological evaluation of a sustained-release formulation of LH-releasing hormone agonist in premenopausal women with advanced breast cancer. *J. Endocrin.* 111: 349-353, 1986.