



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

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

ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

LAPAROSCOPIC SURGERY ON UTERUS AND ITS APPENDAGES IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

S. Yu. Sletina, I. G. Komarov, D. V. Komov, T. M. Kochoyan, A. V. Volobuyev

N. N. Blokhin Cancer Research Center of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

One of the components of pathogenetic treatment of patients with breast cancer is castration. The aim of research is to investigate the significance of video assisted laparoscopic surgery on female reproductive organs in the treatment of breast cancer patients. The study is based on analysis of treatment results of 320 breast cancer patients with noncompromised menstruation and presence of steroid hormone receptors in tumor tissue. In comparison to surgical techniques used earlier, video assisted endoscopic surgery allows to decrease the aggressiveness of operation, accelerate the rehabilitation of patients, and lower the length of hospital stay. Radiation castration is not always effective: menstruation recovered in some patients. Besides, radiotherapy can not be recommended for patients with pathologically transformed ovaries. Chemical castration with Zoladex or other analogous drugs is inaccessible for most patients in Russia.

Основной причиной смерти больных раком молочной железы (РМЖ) является отсроченное развитие отдаленных метастазов. Даже при своевременно выполненном, казалось бы, радикальном лечении в дальнейшем возникают метастазы, частота появления которых колеблется при разных стадиях от 10 до 50%, при средней продолжительности жизни после первого рецидива 18–36 мес [1]. В связи с этим и лечение таких больных должно включать наряду с местным воздействием системное, в частности адъювантную гормонотерапию [2, 3].

В генезе злокачественных новообразований молочной железы главную роль играют эстрогены [4], уменьшить продукцию которых можно различными способами. Хирургическая или лучевая кастрация непосредственно на уровне яичников прерывает выработку эстрогенов. Лекарственное выключение гормональной функции яичников на длительный срок препаратами типа золадекс достаточно эффективно, но в настоящее время для жителей России чрезмерно дорого. При лучевой кастрации в ряде случаев у пациенток восстанавливалась менструальная функция [5, 6]. В отличие от облучения, хирургическое удаление яичников исключает восстановление их функции, не дает дополнительную лучевую нагрузку. Отдавая предпочтение хирургическому методу как наиболее быстрому и надежному способу выключения функции яичников, многие авторы указывают на возможность послеоперационных осложнений, вплоть до летальных [3, 7].

По сравнению с ранее применяемыми хирургическими вмешательствами видеоэндоскопическая хирургия позволяет уменьшить травматичность операции, ускорить реабилитацию пациенток, снизить сроки пребывания больных в стационаре [8–10]. Актуальность нового обра-

щения к данной проблеме обусловлена существующей до сих пор неоднозначностью в выборе способа выключения овариальной функции. Вместе с тем еще не до конца изучена сравнительная оценка эффективности различных методов кастрации. Целью настоящего исследования явилось изучение роли видеолапароскопических операций на органах женской репродуктивной системы в лечении РМЖ.

Материалы и методы

Настоящее сравнительное проспективное исследование основано на анализе результатов лечения 360 больных РМЖ. В основную группу вошли 320 пациенток с первично-операбельным, местно-распространенным и диссеминированным РМЖ, которым в рамках комплексного лечения была выполнена лапароскопическая кастрация в период с 1998 по 2007 г.

Показаниями к подавлению гормональной функции яичников в репродуктивном и пременопаузальном возрасте и при наличии рецепторов стероидных гормонов в опухолевой ткани послужили:

- местно-распространенная или диссеминированная форма заболевания;
- первично-операбельные формы при наличии неблагоприятных факторов прогноза, таких как метастазирование в регионарные лимфоузлы (размер опухоли больше 2 см) или раковые эмболы в лимфатических щелях и кровеносных сосудах.

В зависимости от стадии опухоли пациентки основной группы были распределены следующим образом: I — 4,9%; II — 59,5%; III — 20,6%; IV — 14,8%.

Для проведения сравнительного анализа эффективности различных методов подавления гормональной функции яичников из основной груп-

пы были отобраны пациентки со стадией ПВ. Результаты лечения этой группы больных сравнивались с результатами, полученными при анализе ретроспективных данных 2 групп сравнения пациенток с такой же распространенностью РМЖ. Первую группу сравнения составили 30 больных, которым была проведена овариэктомия лапаротомным доступом. Во вторую группу вошли 30 пациенток, которым выполнена лучевая кастрация.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ результатов лапароскопических и традиционных оперативных вмешательств показал, 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 серьезных 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 группе сравнения (6,7 и 23,3% соответственно). Разница между 2 показателями статистически достоверна. Сравнительная характеристика осложнений представлена в табл. 1.

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. Более низкий показатель послеоперационных осложнений в основной группе можно объяснить малой инвазивностью и прецизионностью лапароскопической технологии, вызывающих меньшую травматизацию 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. Назначение обезболивающих и антибактериальных препаратов

в раннем послеоперационном периоде является косвенным отражением тяжести и травматичности операции. В основной группе медикаментозная терапия потребовалась 8,3% больных, в то время как в группе сравнения — в 100% случаев. Среди пациенток, перенесших лапароскопические операции, отмечалось значительное уменьшение выраженности послеоперационного болевого синдрома. При этом потребность больных 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.

При анализе продолжительности лапароскопической овариэктомии среднее время операции составило 37,4 мин, а при овариэктомии лапаротомным доступом — 45,8 мин, что свидетельствует о меньшей, хотя статистически недостоверной, продолжительности лапароскопической овариэктомии за счет экономии времени на этапах 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 мин, а в последнее время — 19,4 мин.

Пациенткам после лапароскопической овариэктомии накладывают внутрикожные швы, которые не требуют снятия. Начиная со вторых суток больные наблюдались амбулаторно. В последующем перевязки не требовались. Следовательно, сроки послеоперационного пребывания пациенток в стационаре сокращаются в среднем в 2,5 раза. Существенным достоинством лапароскопической операции является косметический эффект, что важно для улучшения качества жизни больных.

Сравнение лучевой и лапароскопической кастрации

Методика. Яичники облучаются из 2 противолежащих передне-задних полей, 4 фракции в разовой очаговой дозе — 4 Гр, суммарная очаговая доза — 16 Гр. В исследовании отмечен возврат менструальной функции после лучевой кастрации у 3 из 30 больных. 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%. Лучевая терапия может привести к повреждению окружающих здоровых тканей с развитием характерной картины

Таблица 1. Послеоперационные осложнения в сравниваемых группах больных

Осложнение	Лапароскопическая овариэктомия (n=60)	Овариэктомия лапаротомным доступом (n=30)
Забрюшинная гематома	— (—)	1 (3,3)
Инфильтрат послеоперационного рубца	2 (3,3)	2 (6,7)
Субфебрилитет > 7 дней	1 (1,7)	1 (3,3)
Парез кишечника	1 (1,7)	3 (10)
Всего ...	4 (6,7)	7 (23,3)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — в процентах).

местной лучевой реакции, частота и тяжесть которой зависят в первую очередь от суммарной поглощенной дозы ионизирующего излучения. В исследовании отмечено, что наиболее частое осложнение лучевой кастрации — энтероколит (10%), что совпадает с данными литературы. При сравнении методов лапароскопического и лучевого подавления гормональной функции яичников у больных РМЖ в репродуктивном возрасте и в менопаузе необходимо отметить ряд отрицательных моментов, которые сопутствуют лучевой кастрации:

- обратимость действия 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 положительным фактором, особенно на фоне опухолевого процесса и системного воздействия на организм другими методами лечения (химиотерапия);
- облучение не может быть рекомендовано при патологически измененных яичниках, в этих случаях хирургическое вмешательство является методом выбора, позволяя совместить диагностический этап с хирургическим и выполнить радикальную операцию необходимого объема.

Расширение объема лапароскопических операций на органах малого таза у больных РМЖ и с патологией органов женской репродуктивной системы

Из 320 пациенток, которым проведено лапароскопическое выключение гормональной функции яичников, у 89, помимо лапароскопической двусторонней овариэктомии, объем операции на матке и придатках был расширен. Расширение объема оперативного вмешательства обусловлено наличием сопутствующей патологии органов женской репродуктивной системы.

Помимо выключения гормональной функции яичников в рамках комплексного лечения РМЖ, целью операции у больных с подозрением на опухоль яичников было уточнение характера патологического процесса, получение материала для морфологического исследования. Всем пациенткам при по-

дозрении на опухолевидные образования яичников выполняли срочное гистологическое исследование, в результате которого в 4 случаях выявлена аденокарцинома яичников, что послужило основанием к переходу от лапароскопической к радикальной операции лапаротомным доступом.

По объему оперативного вмешательства больные распределились следующим образом: в 21 случае — надвлагалищная ампутация матки с придатками, в 2 — экстирпация матки с придатками, в 5 — лапароскопическая двусторонняя овариэктомия и миомэктомия, у 62 пациенток — двусторонняя лапароскопическая тубовариэктомия, у 4 больных — надвлагалищная ампутация матки с придатками, удаление большого сальника лапаротомным доступом.

Диагноз опухоли яичников подтвержден у 62 (19,4%) из 320 пациенток, злокачественные опухоли обнаружены у 16 из них, что составило 5%. Среди злокачественных опухолей придатков матки в 4 случаях выявлен рак яичников. У 12 пациенток имелись метастазы РМЖ. У 46 больных распознаны доброкачественные опухоли и опухолевидные образования (табл. 2).

Несмотря на тенденцию к снижению показаний к овариэктомии при необходимости подавления гормональной функции яичников, предпочтительнее целесообразно отдавать лапароскопической овариэктомии как наиболее эффективному методу по сравнению с лучевой кастрацией и менее травматичному по сравнению с овариэктомией лапаротомным доступу.

Кроме выключения гормональной функции яичников в рамках комплексного лечения РМЖ, целью операции у пациенток с подозрением на

Таблица 2. Результаты морфологического исследования операционного материала

Гистологическое заключение	Число больных	
	абс.	%
Параовариальная киста	9	2,81
Эндомиоидная киста	8	2,50
Зрелая тератома	4	1,25
Цистаденома	25	7,81
Миома матки	20	6,25
Аденомиоз или полипоз эндометрия	6	1,88
Метастазы РМЖ в яичники	12	3,75
Рак эндометрия	1	0,31
Рак яичников	4	1,25
Без патологии	231	72,19
Всего ...	320	100



опухоль яичников было уточнение характера патологического процесса и получение материала для морфологического исследования. Диагностика опухолей яичника чрезвычайно важна, так как от правильного и своевременно поставленного диаг-

ноза 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Семиглазов В.Ф., Пожарский К.М. и др. Кинетические особенности первичного рака молочной железы и их значение для раннего выявления и лечения. Материалы Международного симпозиума «Актуальные вопросы онкологии». СПб., 14—17 мая, 1996. СПб.; 1996. с. 127—8.
2. Летагин В.П. Лечение первичного рака молочной железы. В кн.: Новое в терапии рака молочной железы. Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.; 1998. с. 33—5.
3. Pritchard K.I. The best use of adjuvant endocrine treatment. *Breast* 2003;12(6):497—508.
4. Ravaoli A., Bagli L., Zucchini A. et al. Prognosis and prediction of response in breast cancer: The current role of the main biological markers. *Cell Proliferat* 1998;31(3):113—26.
5. Counsell R., Bain G. Artificial radiation menopause: where are the ovaries. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8(4):250—3.
6. Featherstone C., Harnett A.N. Ultrasound localization of the ovaries for radiation-induced of ovarian ablation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999;11(6):393—7.
7. Dees E.C., Davidson N.E. Ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer. *Semin Oncol* 2001;28(4):322—31.
8. Седов В.М., Стрижелецкий В.В. Осложнения в лапароскопической хирургии и их профилактика. СПб., Санкт-Петербургское медицинское издательство; 2002.
9. Федоров И.В., Сигал Е.И., Одинцов В.В. Эндоскопическая хирургия. М.; 2001.
10. Quan M.L., Fey J. Role of laparoscopy in the evaluation of the adnexa in patients with stage IV breast cancer. *Gynecol Oncol* 2004;12(1):327—30.

8 ЛЕТ НАДЕЖДЫ: НОВЫЕ ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АТАС*

- Исследование АТАС — Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (Аримидекс, Тамоксифен, монотерапия или комбинированное лечение)
- Международное рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности и переносимости адъювантной терапии Аримидексом и Тамоксифеном у пациенток с ранними стадиями РМЖ
- 381 центр в 21 стране
- Количество пациентов — 9366
- Время наблюдения — более 8 лет (100 месяцев)

Новые данные исследования АТАС при медиане времени наблюдения более 8 лет указывают на сохранение преимущества в эффективности Аримидекса по сравнению с Тамоксифеном после завершения терапии. Данные, полученные через 100 месяцев после начала исследования демонстрируют, что при применении Аримидекса даже спустя 4 года после завершения терапии абсолютный риск возникновения всех форм рецидивов продолжает снижаться.¹

В клинически важной подгруппе пациенток с наличием в опухоли рецепторов стероидных гормонов различие в частоте рецидивов увеличилось с 2,8% (5 лет наблюдения) до 4,8% (9 лет наблюдения).¹ Этот результат имеет большое значение, учитывая опубликованные ранее данные о том, что влияние 5-летней терапии Тамоксифеном на частоту рецидивирования сохраняется через 5—9 лет от начала терапии.² Дополнительное статистически значимое снижение частоты рецидивов в группе Аримидекса по сравнению с группой Тамоксифена после окончания лечения указывает на то, что для пациенток, получавших Аримидекс, риск рецидива после окончания лечения на 50% ниже, чем для пациенток, не получавших лечение.¹

Это снижение риска означает, что Аримидекс является первым ингибитором ароматазы, с доказанным выраженным эффектом «последствия», иными словами, польза от применения препарата сохраняется спустя многие годы после завершения активного лечения.

При медиане времени наблюдения более 8 лет (100 месяцев)

Аримидекс по сравнению с Тамоксифеном статистически значимо¹

- снижает риск рецидива на 24% (ОР 0,76 [0,67—0,87]; $p=0,0001$);
- улучшает безрецидивную выживаемость на 15% (ОР 0,85 [0,76—0,94]; $p=0,003$);
- снижает риск отдаленных метастазов на 16% (ОР 0,84 [0,72—0,97]; $p=0,022$);
- снижает риск развития рака контралатеральной молочной железы на 40% (ОР 0,60 [0,42—0,85]; $p=0,004$).

Следует подчеркнуть, что увеличенное более чем вдвое время наблюдения пациентов в ходе исследования АТАС по сравнению с другими исследованиями по изучению ингибиторов ароматазы в терапии операбельного РМЖ дает дополнительную информацию о долгосрочном профиле безопасности Аримидекса и демонстрирует отсутствие отдаленных побочных эффектов.¹

¹ The Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group *Lancet Oncol* 2008; 9: 45-53 Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial Published Online December 15, 2007.

² Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687—717.