

**КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-
РАСПРОСТРАЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННЫМ
СУБКОМПЕНСИРОВАННЫМ СТЕНОЗОМ: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

*Свечкова А.А., Хамид А.Х., Вовин К.Н., Захаренко А.А.

*Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Российская
Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел: 8 (812) 499-68-
95; e-mail: info@1spbgtmu.ru*

Резюме.

Актуальность. У 30% пациентов раком желудка диагностируется опухолевый стеноз, при котором предоперационный этап лечения провести в полном объеме зачастую не представляется возможным, что значительно влияет на онкологические результаты. Современные клинические рекомендации не предлагают единого стандартизованного подхода в лечении пациентов с опухолевой обструкцией желудка в случае местно-распространенного процесса. Перспективным методом воздействия на опухоль, в рамках лечебного и симптоматического действия, является фотодинамическая терапия в комбинации с лекарственным лечением.

Цель. Оптимизация тактики лечения больных местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, путем применения комбинированного подхода к предоперационному лечению.

Материалы и методы. В исследование включено 64 пациента в соотношении 1:1, характеристики групп сопоставимы. В исследуемой группе предоперационно помимо стандартного лечения проводилось 2 сеанса эндоскопической фотодинамической терапии. Первичная конечная точка – динамика времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку после предоперационного лечения по сравнению с исходным значением.

Вторичные конечные точки: оценка нутритивного статуса, степень стеноза, индекс массы тела, индекса саркопении, лечебный патоморфоз опухоли, показатели перфузионной компьютерной томографии, ответ опухоли по критериям RECIST 1.1, койко-день, токсические осложнения на лекарственное лечение.

Результаты. Медиана времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку после лечения снизилась на 9 часов, при этом в контрольной группе данный показатель не изменился, $p=0.0001$. Статус питания так же значимо улучшился у пациентов основной группы, в том числе количество пациентов с недостаточной массой тела снизилось на 9% в исследуемой группе, при этом увеличилось на 5% в контрольной, $p = 0.025$. Не было выявлено разницы по показателю опухолевого ответа на лечение по шкале RECIST 1.1, однако объем кровотока и проницаемость сосудистой стенки в зоне опухоли желудка, в исследуемой группе значимо снизились. В группе с комбинированным лечением количество пациентов с полным патоморфозом и преобладающим фиброзом было значимо выше, $p = 0.017$. Разницы по показателям гематологической токсичности не выявлено, однако очередной цикл химиотерапии чаще задерживался в контрольной группе, $p=0.021$, так же этим пациентам чаще вводились препараты гемопоэтического фактора роста, $p=0.0073$. Эти данные свидетельствуют о большей реканализации опухолевого стеноза, улучшения нутритивного статуса пациента, лучшей переносимости системного лечения в исследуемой группе без увеличения токсичности при сопоставимых краткосрочных онкологических результатах.

Выводы. Комбинированное лечение местно-распространенного рака желудка, осложненного субкомпенсированным стенозом, на неоадьювантном этапе показало большую эффективность при сопоставимой токсичности.

Для корреспонденции: Свечкова Анна Алексеевна, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8. Тел.: +7-952-287-32-38. E-mail: svechkova-95@mail.ru*

Ключевые слова: рак желудка; опухолевый стеноз; эндоскопическая фотодинамическая терапия; осложненный рак желудка; комбинированное лечение

**COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED
OUTLET OBSTRUCTIVE GASTRIC CANCER: INTERIM RESULTS OF
THE CLINICAL TRAIL**

*Svechkova A.A., Khamid A.H., Vovin K.N., Zakharenko A.A.

First Pavlov State Medical University of St. Petersburg

197022, Russia, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6/8;

phone.: 8 (812) 499-68-95; e-mail: info@1spbqmu.ru

Summary.

Background. In 30% of patients with gastric cancer, tumor stenosis is diagnosed, in which case it is often impossible to carry out the preoperative stage of treatment in full, which significantly affects oncological results. Current clinical guidelines do not offer a single standardized approach to the treatment of patients with tumor obstruction of the stomach in the case of a locally advanced process. A promising method of influencing the tumor, as part of the therapeutic and symptomatic action, is photodynamic therapy in combination with drug therapy.

Objective. Optimization of treatment tactics for patients with locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated tumor stenosis, by using a combined approach to preoperative treatment.

Materials and methods. The study included 64 patients in a 1:1 ratio, the characteristics of the groups are comparable. In addition to standard treatment, 2 sessions of endoscopic photodynamic therapy were performed in the study group. The primary endpoint is the time of evacuation of the contrast agent from the stomach. Secondary endpoints: assessment of nutritional status, degree of stenosis, body mass index, sarcopenia index, therapeutic tumor pathomorphosis, perfusion computed tomography parameters, tumor response according to RECIST 1.1 criteria, bed-day, toxic complications of drug therapy.

Results. The median time of contrast evacuation after treatment in the study group decreased by 9 hours, while in the control group it did not change, $p = 0.0001$. The degree of stenosis according to the GOOSS scale significantly decreased in the study group and increased in the control one, $p = 0.041$. The index of nutritional deficiency decreased by 2 points in the study group and did not change in the control one, $p = 0.018$. The number of patients with insufficient body weight also decreased to 3 (9.4%) people in the study group and increased to 5 (15.6%) patients in the control one, $p = 0.025$. The average tumor blood flow volume in the study group decreased by 3.4 ml/100g, in the control group it remained virtually unchanged, $p = 0.027$. The vascular wall permeability index in the tumor area in the main group decreased by 10.5 ml/100g/min, in the control group it remained unchanged, $p = 0.011$. The tumor pathomorphosis index was higher in the study group, $p = 0.017$. No differences in drug toxicity criteria were found, however, delays in the treatment cycle and the introduction of leukopoiesis stimulants were more common in the control group. These data indicate greater recanalization of tumor stenosis, improved nutritional status of the patient, better tolerability of systemic treatment in the study group without increasing toxicity with comparable short-term oncological results.

Conclusions. Combination treatment of locally advanced gastric cancer complicated by subcompensated stenosis at the neoadjuvant stage showed greater efficacy with comparable toxicity.

Corresponding author: Svechkova Anna Alexeevna, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 6-8, L. Tolstoy str., Saint Petersburg, 197022, Russia. +7-952-287-32-38. E-mail: svechkova-95@mail.ru*

Keywords: gastric cancer; endoscopic photodynamic therapy; malignant gastric outlet obstruction; combined treatment

Введение.

Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении рак желудка (РЖ) до сих пор представляет собой глобальную проблему здравоохранения как

злокачественное новообразование высокой агрессивности при своей гетерогенной природе, являясь пятым по распространенности злокачественным новообразованием и занимающим 4 место среди причин онкологической смертности в мире [1]. РЖ характеризуется широкой вариабельностью морфологических и молекулярных признаков в пределах одной опухоли и между пациентами, в связи с чем системное лечение РЖ представляет собой сложную задачу [2]. В России РЖ занимает 5 место, уступая Китаю, Японии, Корее и Индии [3]. Общая 5-летняя выживаемость при РЖ составляет 32,4%. Вероятно, это связано с тем, что до 62% случаев РЖ выявляют на поздних стадиях, что связано с худшей общей выживаемостью по сравнению с локализованным заболеванием [4]. Среди пациентов, поступающих в специализированные учреждения, у 40% наблюдается осложненное течение рака желудка. В условиях развившихся осложнений адекватное лечение является чрезвычайно трудной задачей [5]. В структуре осложнений рака желудка стенозы встречаются в 36,1 % случаев, особенно при локализации опухоли в кардиоэзофагеальном переходе или в выходном отделе желудка. Опухолевая обструкция желудка проявляется уже на поздних стадиях заболевания и отрицательно влияет на качество жизни пациентов из-за связанных с ним симптомов. Пациенты обращаются с клиническими проявлениями, в зависимости от степени стеноза и продолжительности нарушения желудочно-кишечного тракта, начиная с болей и рвоты, которые приводят к потере веса и ухудшению общего состояния питания и гидратации [6]. По данным зарубежных авторов, от 15 до 20 % больных поступают уже с прогрессирующим ОС [7]. Проведение полноценного предоперационного этапа системного лечения на фоне субкомпенсированного стеноза желудка зачастую невозможно, ввиду нарастающей нутритивной недостаточности, водноэлектролитных нарушений.

Современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации не предлагают единого стандартизованного подхода при опухолевой обструкции желудка у пациентов с местно-распространенным процессом. Необходимость

устранения опухолевого стеноза может возникать на всех этапах лечения и достигается различными подходами: эндоскопическими процедурами (электро-, аргонноплазменная или лазерная деструкция, постановка внутриспросветных саморасширяющихся стентов), установка азогастрального/назоинтестинального зонда для питания или формирование обходных анастомозов, гастростом, энтеростом [8]. Одним из перспективных методов воздействия на первичную опухоль в рамках как лечебного, так и симптоматического действия, является фотодинамическая терапия (ФДТ) [9]. ФДТ – достаточно современный метод лечения как неонкологических, так и некоторых онкологических заболеваний различных типов и локализации. Хорошие терапевтические результаты, низкая токсичность фотосенсибилизаторов, практически полное отсутствие осложнений после процедуры и возможность параллельного применения ФДТ с другими лечебными опциями делают метод более широко используемым во многих областях медицины. Анализ данных литературы показал, что метод ФДТ эффективен при любой гистологической форме рака и локализации первичного опухолевого очага. Остаются неизученными вопросы о зависимости лечебного эффекта от биологических свойств опухоли, нет прогностических факторов ответа на лечение и чётких показаний к применению метода, нет доказательной базы об эффективности метода при комбинации его с лекарственным лечением. На текущий момент работ по комбинированному лечению пациентов с местно-распространенным РЖ, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом посредством комбинации лекарственной терапии и эндоскопической ФДТ в рамках предоперационного лечения нет.

Целью настоящего исследования является оптимизация тактики лечения больных местно-распространенным раком желудка, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом, посредством применения комбинированного подхода к предоперационному лечению.

Материалы исследования.

Проспективно-ретроспективное одноцентровое сравнительное клиническое исследование проведено в период 2018-2024 г.г. в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе отделения абдоминальной онкологии научно-исследовательского института хирургии и неотложной медицины.

Критерии включения: пациенты старше 18 лет ECOG статус 0-2 с гистологически верифицированным потенциально-операбельным раком желудка $cT \geq 2M0$, осложненным субкомпенсированным опухолевым стенозом.

Критерии невключения: первично-множественный синхронный или метакронный рак, наличие абсолютных противопоказаний к проведению противоопухолевого лекарственного или оперативного лечения, опухолевое кровотечение в анамнезе.

Критерии исключения: прогрессирование онкологического заболевания на этапе предоперационного лечения или выявленное интраоперационно.

Статистическая обработка результатов проводилась в программном пакете SPSS версии 19.0. В процессе анализа в зависимости от типа данных и распределения величин применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критериев Хи-квадрат или точного критерия Фишера. Количественные данные сравнивались в зависимости от распределения и оценивались критериями Манна-Уитни и Т-тестом Стьюдента. Межгрупповые различия считаются статистически значимыми при $p < 0.05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом, от всех включенных в исследование пациентов было получено письменное добровольное информированное согласие на лечение и обследование в рамках протокола.

Формирование групп и блок-схема исследования представлена на рисунке 1.

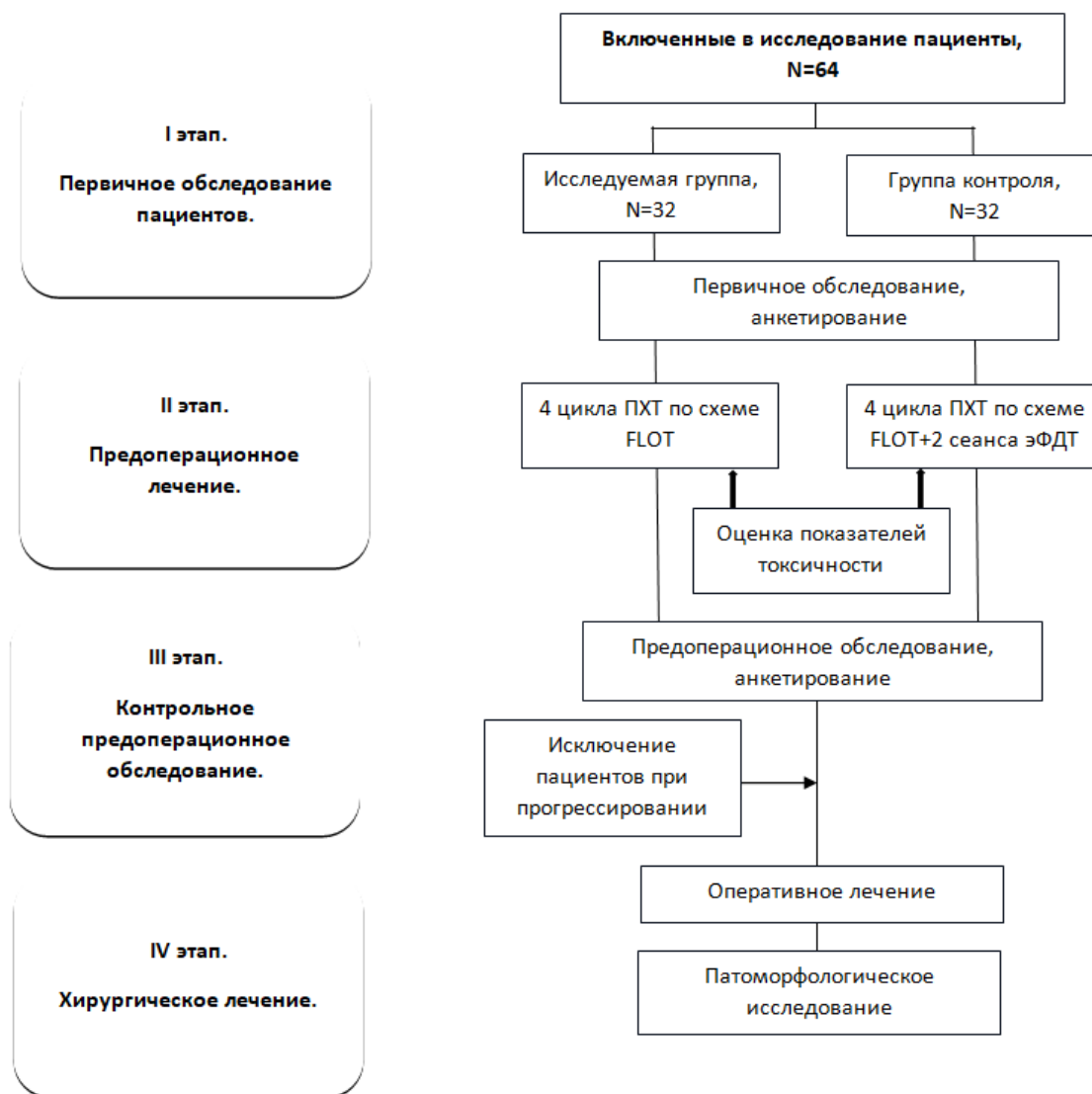


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Первичная конечная точка: динамика времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку после предоперационного лечения по сравнению с исходным значением.

Вторичные конечные точки: клинико-анамнестическая оценка опухолевого стеноза по шкале Gastric outlet obstructive scoring system (GOOSS), нутритивный статус по данным скрининг-опросника Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), индекса массы тела (ИМТ), индекса саркопении (ИС), степень лечебного патоморфоза опухоли по критериям Mandard, оценка динамики показателей перфузионной компьютерной томографии (объем кровотока

опухоли, скорость прохождения определенного объема крови через заданный объем опухолевой ткани за единицу времени, показатель проницаемости сосудистой стенки в зоне опухоли, среднее время транзита, за которое кровь проходит по сосудистому руслу в области опухоли желудка), определение степени ответа опухоли на неоадьюватное лечение по критериям Response evaluation criteria in solid tumors 1.1 (RECIST 1.1), длительность койко-дня в послеоперационном периоде, наличие осложнений на лекарственное лечение по критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (CTC AE).

Первичное обследование. До начала лечения всем пациентам выполнялась клиничко-анамнестическая оценка опухолевого стеноза по шкале GOOSS, рентгеноскопия желудка с суспензией бариевой взвеси, скрининг нутритивного статуса по критериям NRS-2002 с расчетом пероральной и парентеральной нутритивной поддержки, оценка ИМТ и ИС, перфузионных показателей опухоли. Данные по пациентам контрольной группы набирались проспективно и ретроспективно в ходе анализа бумажных и электронных версий историй болезни.

Предоперационное лечение. Пациентам обеих групп проведено 4 цикла полихимиотерапии по схеме FLOT. В исследуемой группе пациентам перед первым и третьим циклами лекарственной терапии выполнялись сеансы эндоскопической ФДТ опухоли желудка с внутривенным введением препарата Хорин Еб в дозе 1 мг/кг массы тела больного в течение 30 мин. Через 3 часа после введения препарата проводился сеанс локального облучения опухоли с помощью кварцевого световода «СИЛМА-01» диффузионного типа диаметром 1,6 мм, фирмы «Полироник» и аппарата «ЛАХТА-МИЛОН в условиях эндоскопической операционной под внутривенной анестезией с сохранением спонтанного дыхания». Длина волны $662\text{ нм} \pm 1\%$ в импульсном режиме (900 mW), длительность импульса 150 мс. с интервалом 90 мс. в дозе 400 Дж/см². Объем опухоли рассчитывался на основании мультиспиральной компьютерной томографии с перфузией, выполненной до начала лечения.

Контрольное предоперационное обследование. После завершения предоперационного этапа лечения пациентам обеих групп выполнялись контрольные обследования с целью оценки противоопухолевого эффекта, выставления показаний к хирургическому этапу лечения. Перед хирургическим этапом повторно определялся нутритивный статус по критериям NRS-2002, ИМТ, ИС, степень выраженности симптомов обструкции по шкале GOOSS.

Хирургическое лечение. Оперативное лечение выполнялось одной бригадой хирургов в объеме, соответствующему расположению и гистологическому типу опухоли с лимфодиссекцией в объеме Д2, лапароскопическим или лапаротомным доступом.

Характеристика пациентов.

С 2018 по 2024 год в исследование включены 64 пациента, из них 32 – в исследуемую группу и 32 – в группу контроля. Группы сопоставимы между собой по полу, возрасту, локализации опухоли, сТ- и сN-критериям, стадии заболевания и патоморфологической характеристике опухоли и результатам предоперационного обследования. Исходная характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1.

Характеристика пациентов основной и контрольной группы

		Группа 1 комбинирован ное лечение (n=32)	Группа 2 контроль (n=32)	p-value
1		2	3	4
Пол	Мужской, N=43	22 (68.8%)	21 (65.6%)	0.790
	Женский, N=21	10 (31.2%)	11 (34.4%)	

Продолжение таблицы 1

1		2	3	4
Возраст, лет	до 45, N=5	3 (9.4%)	2 (6.3%)	0.317
	45-80, N=59	29 (90.6%)	30 (93.7%)	
	более 80, N=0	-	-	
ECOG - статус	0, N=32	14 (43.8%)	18 (56.3%)	0.558
	1, N=24	14 (43.8%)	10 (31.3%)	
	2, N=8	4 (12.4%)	4 (12.4%)	
cT	2, N=14	9 (28.1%)	5 (15.6%)	0.480
	3, N=35	16 (50%)	19 (59.4%)	
	4a, N=5	7 (21.9%)	8 (25%)	
cN	0, N=15	6 (18.8%)	9 (28.1%)	0.815
	1, N=20	11 (34.4%)	9 (28.1%)	
	2, N=22	11 (34.4%)	11 (34.4%)	
	3, N=7	4 (12.6%)	3 (9.4%)	
Стадия	I, N=7	6 (18.8%)	1 (3.1%)	0.409
	IIa, N=7	3 (9.4%)	4 (12.5%)	
	IIb, N=10	2 (6.6%)	8 (25%)	
	III, N=40	21 (65.6%)	19 (59.4%)	
Патоморфология	LG, N=26	12 (37.5%)	14 (43.7%)	0.555
	HG, N=29	15 (46.9%)	14 (43.7%)	
	ПКР, N=9	5 (15.6%)	4 (12.5%)	
Время эвакуации бариевой взвеси до лечения, час.		17.5 IQR [13;20]	18 IQR [16;24]	0.641
Статус по шкале GOOSS до лечения,	«1»	15 (46.9%)	16 (50%)	0.829
	«2»	17 (53.1%)	16 (50%)	

чел.				
------	--	--	--	--

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
Недостаточность питания по шкале NRS-2002 до лечения, балл	4 IQR [3;5]	4 IQR [3;5]	1
Недостаточность питания по шкале NRS-2002 до лечения, чел.	27 (84.4%)	28 (87.5%)	0.831
Саркопения по опроснику SRC-F до лечения, балл	5 IQR [3;6]	5 IQR [3;6]	1
Саркопения по опроснику SRC-F до лечения, чел.	20 (62.5%)	24 (75%)	0.678
ИМТ до лечения	25 IQR [18;28]	25 IQR [19;30]	0.762
ABV до лечения, мл/100 г	8.527±5.884	11.992±7.97	0.063
ABF до лечения, мл/100 г/мин	68 IQR [40.3;99.43]	70.02 IQR [42,1;94.2]	0.12
PS до лечения, мл/100 г/мин	20.39 IQR [9.025;27.22]	19.8 IQR [13.76;22.653]	0.780
МТТ до лечения, сек.	22 IQR [11.64; 35.7]	25 IQR [12.76; 32.09]	0.654

Результаты.

Данные, полученные в результате исследования, по пациентам обеих групп представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Итоговые данные по пациентам обеих групп

		Группа 1 комбинированное лечение (n=32)	Группа 2 контроль (n=32)	p-value
1		2	3	4
Время эвакуации бариевой взвеси после лечения, час.		8.5 IQR [6;12]	18 IQR [16;20]	0.0001
Разница времени эвакуации бариевой взвеси до и после лечения, час.		-4 IQR [-8;0]	0 IQR [4;4]	0.005
Статус по шкале GOOSS после лечения, чел.	«0»	1 (3.2%)	3 (9.4%)	0.041
	«1»	3 (9.7%)	14 (43.75%)	
	«2»	17 (54.8%)	13 (40.6%)	
	«3»	10 (32.3%)	2 (6.25%)	
Недостаточность питания по шкале NRS-2002 после лечения, балл		2 IQR [1;3]	4 IQR [2;5]	0.018
Недостаточность питания по шкале NRS-2002 после лечения, чел.		12 (37.5%)	19 (59.4%)	0.051
Саркопения по опроснику SRC-F после лечения, балл		2.9±1.904	4.5±2.243	0.002
Саркопения по опроснику SRC-F после лечения, чел.		11 (34.4%)	22 (68.7%)	0.032
ИМТ после лечения		24.99±4.976	24.61±5.806	0.025
ABV после лечения, мл/100 г.		5.281±3.738	11.07±7.269	0.027

ABF после лечения, мл/100 г/мин.	79 IQR [44.25; 111.5]	74.5 IQR [45,25; 108.75]	0.962
PS после лечения, мл/100 г/мин	10.819±12.27	19.396±15.076	0.011
МТТ после лечения, сек.	25 IQR [12.5; 38]	28 IQR [13; 36]	0.461

Продолжение таблицы 2

1		2	3	4
Лейкопения после 1 цикла ХТ, чел.		11 (34.4%)	16 (50%)	0.206
Лейкопения после 2 цикла ХТ, чел.		11 (34.4%)	18 (56.6%)	0.06
Лейкопения после 3 цикла ХТ, чел.		14 (43.8%)	14 (43.8%)	1
Лейкопения после 4 цикла ХТ, чел.		17 (53.1%)	15 (46.9%)	0.385
Лейкопения после 1 цикла ХТ, чел.	1-2 ст	8 (25%)	12 (37.5%)	0.097
	3-4 ст	3 (9.4%)	4 (12.5)	
Лейкопения после 2 цикла ХТ, чел.	1-2 ст	7 (21.9%)	8 (25%)	0.003
	3-4 ст	4 (12.5%)	10 (31,2%)	
Лейкопения после 3 цикла ХТ, чел.	1-2 ст	10 (31,2%)	8 (25%)	0.465
	3-4 ст	4 (12.5%)	6 (18.8%)	

Лейкопения после 4 цикла ХТ, чел.	1-2 ст	12 (37.5%)	9 (28.1%)	0.154
	3-4 ст	5 (15.6%)	4 (12.5%)	
Задержка очередного цикла ХТ, чел.		8 (25%)	17 (53.1%)	0.021
Введение Г-КСФ		9 (28.1%)	16 (50%)	0.0073
Ответ по RECIST 1.1, чел.	CR	1 (3.2%)	-	0.191
	PR	16 (51.6%)	11 (34.4%)	
	SD	14 (45.2%)	21 (65.6%)	
	PD	1 (3.2%)	-	
ypT, чел.	0	1 (3.2%)	-	0.32
	1	1 (3.2%)	-	
	2	13 (41.9%)	9 (28.1%)	
	3	11 (34.4%)	14 (43.8%)	
	4a	4 (12.9%)	9 (28.1%)	
	4b	1 (3.2%)	-	
ypN, чел.	0	16 (51.6%)	8 (25%)	0.027
	1	9 (29%)	6 (18.8%)	
	2	(12.9%)	14 (43.8%)	
	3a	1 (3.2%)	4 (12.5%)	
	3b	1 (3.2%)	-	
Патоморфоз по шкале Mandard, чел.	TRG1	1 (3.2%)	-	0.017
	TRG2	11 (35.5%)	4 (12.5%)	
	TRG3	9 (29%)	11 (34.4%)	
	TRG4	7 (22.6%)	9 (28.1%)	
	TRG5	3 (9.7%)	8 (25%)	
Койко-день		13.97±23.043	11.56±6.652	0.573

Большей реканализации зоны опухолевого стеноза удалось достичь у пациентов исследуемой группы: медиана времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку после лечения снизилась на 9 часов, при этом в контрольной группе данный показатель не изменился, $p=0.005$, рисунок 2. Статус питания так же значительно улучшился у пациентов основной группы, о чем свидетельствуют данные по опросникам GOOSS, NRS-2002, количество пациентов, нуждающихся в дополнительном парентеральном питании так же значительно снизилось в исследуемой группе, $p=0.018$. Важно отметить, что в группе контроля количество пациентов, употреблявших только жидкую пищу, после предоперационного лечения увеличилось по сравнению с исходным количеством, рисунок 3. Количество пациентов с недостаточной массой тела снизилось на 9% в исследуемой группе, при этом увеличилось на 5% в контрольной, $p = 0.025$. После предоперационного лечения показатель высокой вероятности наличия саркопении снизился в обеих группах, однако в основной группе разница была значимо больше, $p=0.002$.

Не было выявлено разницы по показателю опухолевого ответа на лекарственное лечение по шкале RECIST 1.1, однако показатели перфузионной компьютерной томографии, а именно объем кровотока и проницаемость сосудистой стенки в зоне опухоли желудка, в исследуемой группе значимо снизились, а в контрольной практически не изменились, что свидетельствует о значимом вкладе ФДТ в обструкцию сосудов опухоли. Эти выводы подтверждают показатели опухолевого ответа по шкале Mandard tumor regression grade: в группе с комбинированным лечением количество пациентов с полным патоморфозом и преобладающим фиброзом было значимо выше, 0.017 , рисунок 4. При гистологическом исследовании операционного материала не было выявлено разницы по показателю глубины инвазии опухоли, $p=0.32$, однако в контрольной группе показатель опухолевого поражения лимфатических узлов был значимо выше, $p=0.027$.

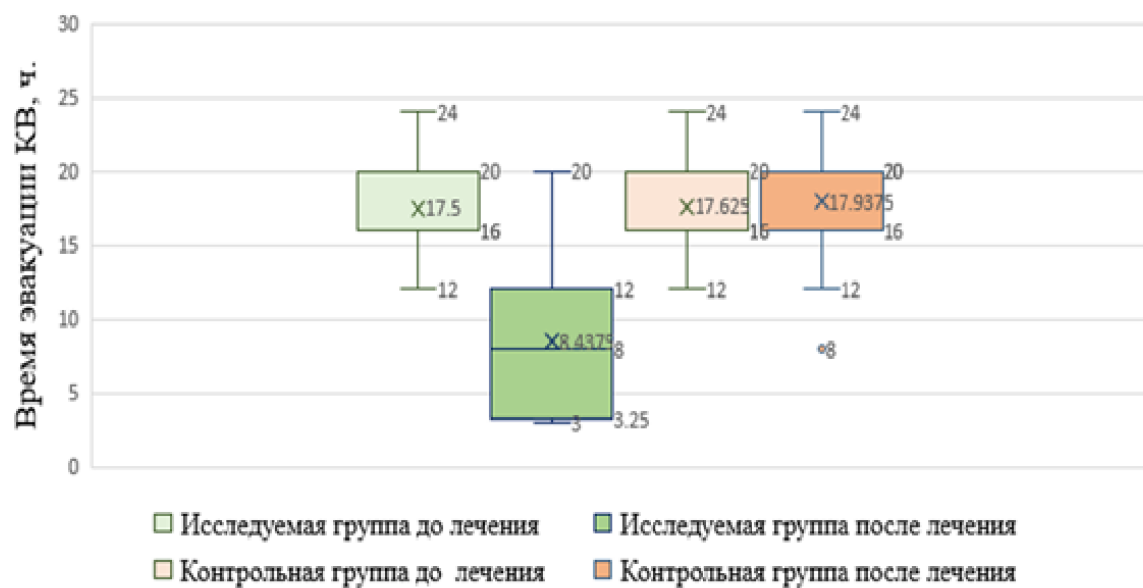


Рисунок 2. Время эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку

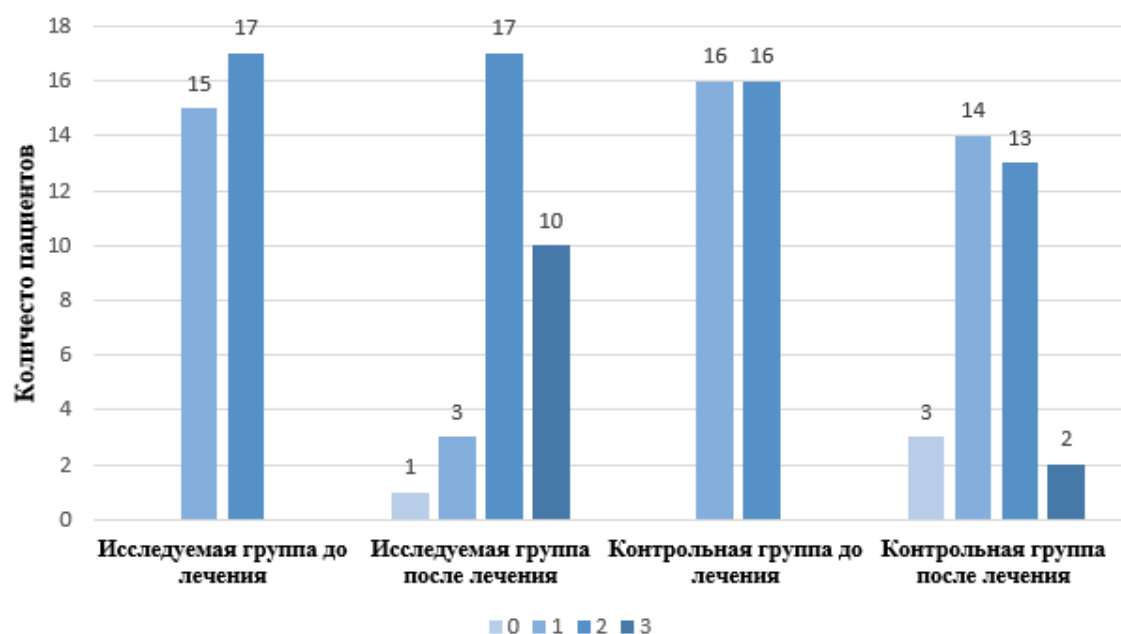


Рисунок 3. Клиника-анамнестическая оценка степени опухолевого стеноза желудка по шкале GOOSS



Рисунок 4. Степень опухолевого патоморфоза по шкале Mandard tumor regression grade

В исследуемой группе 3 (9.4%) пациентов не завершили в полном объеме предоперационное системное лечение по причине: прогрессирования заболевания (вторичное поражение легких, канцероматоз плевры) – 1 (3.1%) пациент, нефротоксичности – 1 (3.1%) пациент, декомпенсации опухолевого стеноза – 1 (3.1%) пациент. В контрольной группе предоперационное лечение не было проведено полностью 7 (21.9%) больным, в том числе по причине гематологической токсичности – 4 (12.5%) пациентам, декомпенсации опухолевого стеноза – 3 (9.4%) пациентам. Значимой разницы по показателю наличия и степени лейкопении между группами не было, однако очередной цикл химиотерапии чаще задерживался в контрольной группе, $p=0.021$, так же этим пациентам чаще вводились препараты гемопоэтического фактора роста, $p=0.0073$.

Обсуждение.

В медицинском сообществе активно обсуждаются пути симптоматического воздействия на опухолевый стеноз желудка, разрабатываются новые методы лечения и комбинируются уже существующие, однако до сих пор не разработан единый стандартизированный подход.

Основным методом лечения опухолевого стеноза кардиального или выходного отдела желудка является стентирование саморасширяющимися металлическими стентами [10]. По результатам двух систематических обзоров, технический успех стентирования зоны опухолевого стеноза достигается в 96-97%, клинический успех — в 86-89% случаев [11, 12]. В систематическом обзоре A. Dormann et al., 2004, включившем данные 606 пациентов, уровень технического успеха составил 97%, а показатель клинического успеха — 89%, средний показатель GOOSS увеличился с 0,4 до 2,4 балла после лечения, а полное исчезновение симптомов произошло в среднем через 4 дня [13].

В исследовании S. Saeed et al. проанализирована потенциально операбельная подгруппа пациентов со стенозами выходного отдела желудка, которым в качестве промежуточной терапии (bridge-терапии) были установлены стенты с последующей неоадьювантной химиотерапией и хирургическим лечением [14]. В результате ИМТ до установки и через 4 нед. составил 19,38 и 19,7 соответственно, а сывороточный альбумин — 3,8 и 3,57 г/дл соответственно. Все пациенты полноценно и непрерывно прошли курс химиотерапии. Полученные данные указывали на стабильный уровень поддержки нутритивного статуса в течение всего периода системного лечения. Подобным же образом представленная bridge-терапия связана с увеличением выживаемости через 1 год после операции, где показатели приближались к 87,5% по сравнению с лучшими, ранее сообщенными в литературе, — 81,3% [15].

Однако необходимо отметить важные ограничения стентирования зоны опухолевого стеноза: высокая частота осложнений (обструкция стента и его миграция, желтуха или холангит вследствие перекрытия фатерова сосочка мигрированным стентом, перфорация), которые часто (до 50% случаев) требуют проведения повторных вмешательств [16], отсутствие противоопухолевого лечебного эффекта. В исследовании E. Halsema et al., 2015 проведенном более чем на 1000 больных, обструкция стента была зарегистрирована в 12,6% случаев, миграция стента — в 4,3%, кровотечение —

в 4,1% (сильное кровотечение — у 0,8%), перфорация желудка — в 1,2% [17]. В литературе так же описаны случаи разрыва металлического стента [18], перфорация желудка во время процедуры его установки [19], тяжелый послеоперационный панкреатит [20]. При обширном поражении желудка, как и при опухолевой деформации по типу «песочных часов» установка стента зачастую технически невозможна.

Для пациентов с обструкцией выходного отдела желудка, ожидаемая продолжительность жизни которых превышает 2 месяца, с высокими показателями функционального статуса следует рассмотреть процедуру формирования гастроеюноанастомоза [21]. При расположении опухоли в кардиальном отделе желудка или в области пищеводно-желудочного перехода предпочтительным методом является формирование гастростомы. В исследовании С. Wang et al., 2021 г. ретроспективно с 2015 по 2019 г. оценивали 94 пациентов с установленным стентом и формированием гастроеюноанастомоза [22]. В эндоскопической группе чаще встречались послеоперационные осложнения (2 случая кровотечения и 5 — повторной обструкции; 15,2% против 0% соответственно), а GOOSS в 3 балла был достигнут у 84,8 и 97,9% пациентов соответственно. Средняя выживаемость в группе хирургического лечения составила 13,2 мес в сравнении с эндоскопической, где данный показатель был 6,8 мес. Вместе с тем 1- и 3-летняя выживаемость составила 64,6 и 33,3% при формировании лапароскопического гастроеюноанастомоза и 26,1 и 0% при установке стента. В тоже время манипуляция формирования обходного анастомоза связана с высоким риском диссеминации опухоли, в связи с чем, в литературе этот метод является первостепенным в рамках паллиативного лечения.

Предложенный способ комбинированного лечения позволил добиться значимой реканализации зоны опухолевого стеноза желудка, улучшить нутритивный статус пациентов, переносимость системного лечения. Так же важно отметить о значимом улучшении краткосрочных онкологических

результатов, таких как опухолевый патоморфоз, опухолевое поражение парагастральных лимфатических узлов.

Ограничением данного исследования является отсутствие рандомизации пациентов, ретроспективно-проспективный характер исследования, ввиду ограниченного количества пациентов исследуемой когорты, отсутствие анализа отдаленных онкологических результатов лечения. Так же отсутствуют группы сравнения с другими методами реканализации зоны опухоли, в том числе установка саморасширяющегося металлического стента.

Выводы.

При промежуточном анализе полученных результатов комбинация эндоскопической ФДТ со стандартной полихимиотерапией схеме FLOT на этапе предоперационного лечения местно-распространенного РЖ, осложненного субкомпенсированным опухолевым стенозом, показала большую эффективность при сопоставимой токсичности над стандартным лечением. Комбинированное лечение показало свое преимущество по показателям времени эвакуации бариевой взвеси из желудка в тонкую кишку, шкалы Gastric outlet obstructive scoring system, нутритивного статуса, индекса саркопении и массы тела, перфузионным показателям (объема кровотока и проницаемости сосудистой стенки в зоне опухоли), токсичности противоопухолевой терапии (введение стимуляторов лейкопоза, задержка очередного введения цитостатических препаратов), опухолевого патоморфоза по шкале Mandard, что свидетельствует о большей реканализации опухолевого стеноза, улучшения нутритивного статуса пациентов, лучшей переносимости лекарственного неoadъюватного лечения без увеличения токсичности при сопоставимых краткосрочных онкологических результатах.

Список литературы

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and

- Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. [doi 10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. López, M. J., Carbajal, J., Alfaro, A. L., Saravia, L. G., Zanabria, D., Araujo, J. M., Quispe, L., Zevallos, A., Buleje, J. L., Cho, C. E., Sarmiento, M., Pinto, J. A., & Fajardo, W. Characteristics of gastric cancer around the world. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2023; 718; 103. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841
3. Siegel R., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(1); 12-49. [doi 10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820)
4. Xia J., Aadam A.A. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022; 125(7); C. 1104-1109. doi.org/10.1002/jso.26844
5. Афанасьев С.Г., Августинovich А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространенном раке желудка. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2023; №2: 12-15.
6. Papanikolaou I.S, Siersema P.D. Gastric Outlet Obstruction: Current Status and Future Directions. *Gut Liver.* 2022; №15;16(5); 667-675. [doi: 10.5009/gnl210327](https://doi.org/10.5009/gnl210327)
7. Tendler D. Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide. *Am J Gastroenterol.* 2002; №97; 4-6. [doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)03953-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)03953-3)
8. Luo T., Du Y., Duan J., Liang C., Chen G., Jiang K., Chen Y., Chen Y. Development and Validation of a Scoring System Based on 9 Glycolysis-Related Genes for Prognosis Prediction in Gastric Cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2020; 19. doi.org/10.1177/1533033820971670
9. Wang H., Ewetse M. P., Ma C., Pu W., Xu B., He P., Wang Y., Zhu J., Chen H. The "Light Knife" for Gastric Cancer: Photodynamic Therapy. *Pharmaceutics.* 2022; 15(1); 101. [doi 10.3390/pharmaceutics15010101](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010101)
10. Ахметзянов Ф.Ш., Валиуллин И.И., Ахметзянова Ф.Ф. Вопросы диагностики и лечения осложненного рака желудка. *Поволжский онкологический вестник.* 2022; №2 (50).

11. Щербаков А.М. Применение эндоскопической аргон-плазменной коагуляции в паллиативном лечении рецидива рака желудка при анастомозах пищевода. *Вопр Онкол.* 2005; №51(2); 230-231. doi.org/10.1272/jnms.74.163
12. Harada S., Sakakibara Y., Ishida H., Mori K., Mita E. Early Gastric Cancer Arising From Hyperplastic Polyps After Argon Plasma Coagulation for Gastric Vascular Ectasia. *ACG Case Rep J.* 2023; 10(1). doi.org/10.14309/crj.0000000000000953
13. Dormann A., Meisner S., Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy.* 2004; 36(6); 543-550. doi.org/10.1055/s-2004-814434
14. Saeed S.M., Bilal S., Siddique M.Z., Saqib M., Shahid S., Ghumman A.N., Yusuf M.A. Pyloric stent insertion in malignant gastric outlet obstruction: moving beyond palliation. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021; 14. doi.org/10.1177/26317745211047012
15. Салимзянов К.И., Рябов А.Б., Хомяков В.М., Пирогов С.С., Соболев Д.Д. Выбор метода коррекции опухолевых стенозов выходного отдела желудка. *Журнал им. П.А. Герцена.* 2023; 12(2):66-76. doi.org/10.17116/onkolog20231202166
16. Troncone E., Fugazza A., Cappello A., et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(16);1847-1860. [doi 10.3748/wjg.v26.i16.1847](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i16.1847)
17. van Halsema E.E., Rauws E.A., Fockens P., van Hooft J. E. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature. *World J Gastroenterol;* 2015 ;21(43):12468-81. [doi 10.3748/wjg.v21.i43.12468.](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12468)
18. Terashita D., Gakuhara A., Fukuda S., Tomihara H., Ota K., Kitani K., Hashimoto K., Ishikawa H., Hida J., Kimura Y. Fracture of a Gastrointestinal Stent during Chemotherapy for Unresectable Advanced Gastric Cancer-A Case Report. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2022; №49(13); 1841-1843.

19. Ko S.W., So H., Bang S.J. Gastric Perforation Encountered during Duodenal Stent Insertion. *Korean J Gastroenterol.* 2022; №80(5); 221-224. doi.org/10.4166/kjg.2022.060
20. Kanno Y., Ito K., Fujita N., Noda Y., Kobayashi G., Horaguchi J., Koshita S., Ogawa T., Masu K., Hirasawa D., Sugawara T., Koike Y., Hashimoto S., Ishii S. Efficacy and safety of a WallFlex enteral stent for malignant gastric obstruction. *Dig Endosc.* 2013; №25(4); 386-91. doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01396.x
21. Abdelhakeem, A.A.; Wang, X.; Waters, R.E.; Patnana, M.; Estrella, J.S.; Blum Murphy, M.; Trail, A.M.; Lu, Y.; Devine, C.E.; Ikoma, N.; et al. Preoperatively Treated Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma: Glucose vs. Other Energy Sources Substantially Influence Prognosis and Therapy Response. *Cancers.* 2021; №13; 420. doi.org/10.3390/cancers13030420
22. Wang C., Lin S., Zhang X., Li W. Laparoscopic gastrojejunostomy versus endoscopic stenting combined with conversion therapy for gastric outlet obstruction. *Scand J Gastroenterol.* 2021; 56(10):1248-1254. doi.org/10.1080/00365521.2021.1956581

References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209-249. [doi 10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
2. López, M. J., Carbajal, J., Alfaro, A. L., Saravia, L. G., Zanabria, D., Araujo, J. M., Quispe, L., Zevallos, A., Buleje, J. L., Cho, C. E., Sarmiento, M. A., W. Gas, gas Pinto, J. Characjar around cancer the world. *Critical reviews in oncology/hematology.* 2023; 718; 103. doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103841
3. Siegel R., Giaquinto A.N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(1); 12–49. [doi 10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820)
4. Xia J., Adam A.A. Advances in screening and detection of gastric cancer. *J Surg Oncol.* 2022; 125(7); S. 1104–1109. doi.org/10.1002/jso.26844

5. Afanasiev S.G., Augustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Y., Saveliev I.N., Frolova I.G. Outcomes of combined surgery in locally disseminated gastric cancer. *Oncology. Magazine im. P.A. Hercena*. 2023; No2: 12-1.
6. Papanicolaou I.S., Schersma P.D. Gastric Outlet Obstruction: Current Status and Future Directions. *Gut Liver*. 2022; No15;16(5); 667–675. [doi: 10.5009/gnl210327](https://doi.org/10.5009/gnl210327)
7. Tendler D. Malignant gastric outlet obstruction: bridging another divide. *Am J Gastroenterol*. 2002; No97; 4-6. [doi.org/10.1016/S0002-9270\(01\)03953-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9270(01)03953-3)
8. Luo T., Du Y., Duan J., Liang C., Chen G., Jiang K., Chen Y., Chen Y. Development and Validation of a Scoring System Based on 9 Glycolysis-Related Genes for Prognosis Prediction in Gastric Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2020; 19. doi.org/10.1177/1533033820971670
9. Wang H., Ewetse M. P., Ma C., Pu W., Xu B., He P., Wang Y., Zhu J., Chen H. The “Light Knife” for Gastric Cancer: Photodynamic Therapy. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(1); 101. [doi 10.3390/pharmaceutics15010101](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010101)
10. Akhmetzyanov F.Sh., Valiullin I., Akhmetzyanova F.F. Issues in the diagnosis and treatment of complicated gastric cancer. *Volga Oncology Bulletin*. 2022; No2 (50).
11. Shcherbakov A.M. Application of endoscopic argon plasma coagulation in the palliative treatment of gastric cancer recurrence at esophageal anastomoses. *Vopr Oncol*. 2005; No51(2); 230–231. doi.org/10.1272/jnms.74.163
12. Harada S., Sakakibara Y., Ishida H., Mori K., Mita E. Early Gastric Cancer Arising From Hyperplastic Polyps After Argon Plasma Coagulation for Gastric Vascular Ectasia. *ACG Case Rep J*. 2023; 10(1). doi.org/10.14309/crj.0000000000000953
13. Dormann A., Meisner S., Verin N, Wenk Lang A. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy*. 2004; 36(6); 543–550. doi.org/10.1055/s-2004-814434
14. Saeed S.M., Bilal S., Siddique M.Z., Saqib M., Shahid S., Ghumman A.N., Yusuf M.A. Pyloric stent insertion in malignant gastric outlet obstruction: moving beyond

- palliation. *Ther Adv Gastrointest Endosc.* 2021; 14. doi.org/10.1177/26317745211047012
15. Salimzyanov K.I., Ryabov A.B., Khomyakov V.M, Pirogov S.S., Sobolev D.D. Choice of method of correction of tumor outlet stenoses of the stomach. *The magazine. P.A. Hercena.* 2023; 12(2):66 76. doi.org/10.17116/oncology20231202166
16. Trunk E., Leak A., Hat A., et al. Malignant gastric outlet obstruction: What is the best therapeutic option? *World J. Gastroenterol.* 2020; 26 (16);1847-1860. [doi 10.3748/wjg.v26.i16.1847](https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i16.1847)
17. van Halsema E.E., Rauws E.A., Fockens P., van Hooft J.E. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(43); 68-81. [doi 10.3748/wjg.v21.i43.12468](https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i43.12468)
18. Terashita D., Gakuhara A., Fukuda S., Tomihara H., Ota K., Kitani K., Hashimoto K., Ishikawa H., Hida J., Kimura Y. Fracture of a Gastrointestinal Stent during Chemotherapy for Unresectable Advanced Gastric Cancer-A Case Report. *Love To My Ryoho.* 2022; No49(13); 1841-1843.
19. S.W., So H., Bang S.J. Gastric Perforation Encountered during Duodenal Stent Insertion. *Korean J Gastroenterol.* 2022; No80(5); 221–224. doi.org/10.4166/kjg.2022.060
20. Kanno Y., Ito K., Fujita N., Noda Y., Kobayashi G., Horaguchi J., Koshita S., Ogawa T., Masu K., Hirasawa D., Sugawara T., Koike Y., Hashimoto S., Ishii S. Efficacy and safety of malixtent enteral gas. *Dig Endosc.* 2013; No25(4); 386–91. doi.org/10.1111/j.1443-1661.2012.01396.x
21. Abdelhakeem, A.A.; Wang, X.; Waters, R.E.; Patna, M.; Estrella, J.S.; Blum Murphy, M.; Trail, A.M.; Lu, Y.; Devine, C.E.; Ikoma, N.; et al. Preoperatively Treated Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma: Glucose vs. Preoperatively Treated Diffuse-Type Gastric Adenocarcinoma. Other Energy Sources Substantially Influence Prognosis and Therapy Response. *Cancers.* 2021; No13; 420. doi.org/10.3390/cancers13030420

22. Wang C., Lin S., Zhang X., L.W. Laparoscopic gastrojejunostomy versus endoscopic stenting combined with conversion therapy for gastric outlet obstruction. *Scand J Gastroenterol.* 2021; 56(10):1248-1254. doi.org/10.1080/00365521.2021.1956581