

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

Место аналогов соматостатина в адъювантном лечении НЭО желудка CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1-го клинико-морфологического типа: результаты одноцентрового ретроспективного исследования

И.Н. Перегородиев¹, Э.А. Мустафазаде¹, О.А. Малихова², А.О. Богданова¹, М.Ю. Федянин¹, В.А. Иванов¹, В.В. Делекторская¹, В.Ю. Бохан¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Иван Николаевич Перегородиев ivan.peregorodiev@gmail.com

Введение: Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудка 1-го клинико-морфологического типа характеризуются относительно благоприятным течением и низкой частотой метастазирования. Основным методом лечения является эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС), однако в ряде случаев применяется адъювантная терапия аналогами соматостатина (АС). Вопрос об эффективности такого подхода остаётся дискуссионным.

Цель: Определить, как назначение АС у больных НЭО желудка 1-го типа (сT1–2N0M0, Grade I–II) влияет на частоту повторных ЭРС, выполняемых в связи с появлением метакронных опухолевых очагов.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное одноцентровое исследование, включавшее пациентов с НЭО желудка 1-го типа, перенёвших ЭРС в период с 2007 по 2024 годы. Для оценки влияния адъювантной терапии АС сформированы две группы: 1) получавшие АС после ЭРС; 2) динамическое наблюдение без противоопухолевого лечения. Для устранения групповых различий применён метод «псевдорандомизации» (propensity score matching) с использованием "cardinality matching". Основным критерием эффективности служила частота повторных ЭРС. Статистический анализ выполнен с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты: В итоговый анализ вошли 104 пациента (52 в каждой группе), сбалансированные по полу, возрасту, Ki67, Grade, TNM-стадии и другим факторам. Не выявлено статистически значимого снижения частоты повторных ЭРС в группе, получавшей АС, по сравнению с группой динамического наблюдения ($p > 0,05$). Также не отмечено достоверных различий в количестве выполняемых контрольных гастроскопий ($p > 0,05$).

Выводы: Назначение аналогов соматостатина в адъювантном режиме у больных НЭО желудка 1-го типа статистически значимо не влияет на частоту повторных вмешательств. Таким образом, рутинное использование АС для профилактики метакронных очагов после ЭРС представляется нецелесообразным.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли желудка, аналоги соматостатина, опухоли желудка, нейроэндокринные неоплазии

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Мустафазаде Э.А., Малихова О.А. и соавт. Место аналогов соматостатина в адъювантном лечении НЭО желудка CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1-го клинико-морфологического типа: результаты одноцентрового ретроспективного исследования. Злокачественные опухоли 2025;15(2):40–45. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

The role of somatostatin analogues in the adjuvant treatment of NETs of the stomach CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1st clinical and morphological type: results of a single-center retrospective study

I. N. Peregorodiev¹, E. A. Mustafazade¹, O. A. Malikhova², A. O. Bogdanova¹, M. Yu. Fedyanin¹, V. A. Ivanov¹, V. V. Delektorskaya¹, V. Yu. Bokhan¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Ivan Nikolaevich Peregorodiev ivan.peregorodiev@gmail.com

Background: Gastric type 1 neuroendocrine neoplasms (gNENs) are relatively indolent malignancies with low metastatic potential. Endoscopic resection (ER) is considered the primary treatment, while somatostatin analogs (SSAs) have proven anti-secretory and anti-proliferative effects. However, routine adjuvant SSA therapy after ER is not universally recommended.

Objective: To determine whether adjuvant therapy with SSAs in patients with type 1 gNENs affects the rate of repeated endoscopic resections due to metachronous lesions.

Methods: We conducted a retrospective, single-center study which included patients with gNENs cT1–2N0M0, Grade I–II who underwent ER from 2007 to 2024. Two groups were compared: one received SSAs in the adjuvant setting, the other remained under observation only. Propensity score matching using a “cardinality matching” approach ensured balanced cohorts. The primary endpoint was the frequency of repeated ER. Statistical analyses were performed using Student’s t-test.

Results: After matching, there was no statistically significant reduction in repeated ER among patients receiving SSAs ($p > 0.05$). Furthermore, no significant difference in the number of endoscopic examinations was observed between the groups.

Conclusion: Routine adjuvant SSA therapy after ER does not appear to reduce the frequency of repeated resections in patients with type 1 gastric NENs, suggesting that such practice may be unnecessary.

Keywords: gastric neuroendocrine tumors, somatostatin analogs, gastric tumors, neuroendocrine neoplasms

For citation: Peregorodiev I.N., Mustafazade E.A., Malikhova O.A., et al. The role of somatostatin analogues in the adjuvant treatment of NETs of the stomach CT1–2N0M0, GRADE I–II, 1st clinical and morphological type: results of a single-center retrospective study. *Zlokachestvennye opuholi* = Malignant Tumors 2025;15(2):40–45 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2025-043>

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН) желудка 1-го клинко-морфологического типа относятся к благоприятно текущим злокачественным опухолям. Как правило, они характеризуются полиповидными неоплазиями небольшого размера, локализующимися в области тела и дна желудка, глубиной инвазии в пределах слизистого слоя. Частота регионарного метастазирования составляет 1–3% [5,6,9,11]. Прогноз у пациентов с данным заболеванием хороший. Общая пятилетняя выживаемость достигает 100% [6,11].

Основным методом лечения НЭН желудка 1-го клинко-морфологического типа является эндоскопический — эндоскопическая резекция слизистой (ЭРС) желудка. Этот подход позволяет осуществлять контроль заболевания у большей части пациентов. Ещё одним распространённым способом противоопухолевого лечения данной категории пациентов является терапия аналогами соматостатина (АС). На сегодняшний день доступны два синтетических АС: октреотид и ланреотид. АС обладают антисекреторным и антипролиферативным эффектом. Пролонгированные формы АС используются в группе пациентов с НЭН желудка в дозе 30 мг в/м 1 раз в 28 дней. Применение данной группы препаратов позволяет добиваться как уменьшения количества и размеров опухолевых узлов, так и их полной редукции [2,3]. Несмотря на известный антипролиферативный эффект, на сегодняшний день рутинное адъювантное лечение пациентов с НЭН желудка 1-го клинко-морфологического типа препаратами из группы АС ведущими профессиональными сообществами, занимающимися данной проблематикой, не рекомендуются

[7,8,12]. Обосновывается это тем, что хотя терапия АС позволяет добиться высокой частоты ответа на лечение (25–100%), на фоне отмены приёма препаратов, как правило, отмечается рецидив заболевания [10]. Несмотря на отсутствие рекомендаций по адъювантному лечению АС пациентам после ЭРС, данный терапевтический подход остаётся популярным в среде специалистов онкологов.

Для объективизации места АС в лечении пациентов НЭН желудка 1-го клинко-морфологического типа, было проведено научное исследование. Целью работы являлось определить, влияет ли назначение препаратов из группы АС у больных НЭН желудка 1-го клинко-морфологического типа на частоту повторных ЭРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Авторами было проведено ретроспективное одноцентровое исследование, в которое были включены пациенты с диагнозом НЭН желудка 1-го клинко-морфологического типа, cT1–2N0M0, Grade I–II, перенёвшие эндоскопическое вмешательство в объёме ЭРС. Было сформировано 2 группы пациентов: 1 группа — больные, получавшие в адъювантном режиме препараты из группы АС, 2 группа — пациенты, остававшиеся под динамическим наблюдением после ЭРС, не получая противоопухолевые препараты. В качестве основного критерия эффективности исследования выступала частота повторных ЭРС, поводом к которым служило появление новых метакронных опухолевых очагов в желудке.

Для обеспечения сбалансированности сравниваемых групп при проведении исследования было запланировано

использование метода «псевдорандомизации» (propensity score matching (PSM) анализ) с соотношением пациентов в контрольной и экспериментальной группе 1:1. Для проведения анализа методом «псевдорандомизации» проводилась балансировка групп пациентов в соответствии со следующими факторами: пол, возраст, индекс пролиферативной активности Ki67, Grade, TNM-стадия, экспрессия SSTR2A (не определялась, нет, есть), SSTR5 (не определялась, нет, есть), локализация опухолевого процесса (один отдел желудка, более одного отдела желудка), максимальный размер опухолевых узлов, количество опухолевых узлов (единичное, множественное), уровень хромогранина А (не определялся, норма, высокий) и серотонина крови (не определялся, норма, высокий), количество выполненных контрольных гастроскопий.

Для расчёта необходимого объема выборки было предположено, что получение пациентами терапии АС после выполнения ЭРС снижает вероятность появления метакронных очагов НЭО в желудке, и, как следствие, уменьшение числа повторных ЭРС на 25%. В соответствии с указанными расчётными данными для выявления статистически достоверных различий в результатах лечения между группами при ожидаемом снижении повторных ЭРС в экспериментальной группе на 25%, при одностороннем уровне ошибки первого рода (α) 0,05 и уровне ошибки второго рода (β) 0,2 в исследование необходимо включить ≥ 82 пациентов (≥ 41 пациента в каждую исследуемую группу), что с вероятной потерей данных по 5% пациентов при ожидаемом минимальном периоде наблюдения ≥ 12 мес., обеспечит ≥ 77 событий, достаточных для обеспечения вышеуказанных параметров проведения данного исследования.

Статистический анализ проводился при помощи набора программ R и RStudio. Псевдорандомизация пациентов проводилась с помощью пакета Matchit [4], был использован метод "cardinality matching", позволяющий обеспечить наиболее точное сопоставление на уровне анализируемых групп, а не отдельных субъектов, в отличие от классических вариантов PSM [1]. Анализ влияния адъювантного лечения препаратами из группы АС на частоту ЭРС оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента. Анализ выполнялся на популяции intention-to-treat (ITT).

ЭРС выполнялось врачами-эндоскопистами по стандартной методике: на первом этапе определялась точная локализация опухоли, затем с помощью термокоагуляции размечались границы выполнения вмешательства, после чего производилась инъекция физиологического раствора в подслизистый слой. Данная манипуляция позволяла обеспечить «подъём» образования от мышечного слоя. Следующим этапам производилась диссекция слизистой оболочки в едином блоке с НЭО желудка.

В рамках проведения динамического контроля всем пациентам в обязательном порядке выполнялось ЭГДС. В случае подозрения на наличие метакронных очагов НЭН из последних бралась биопсия. В случае подтверждения наличия метакронных очагов НЭН пациенту выполнялась повторная ЭРС желудка.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После анализа медицинского архива ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в анализ было включено 247 пациентов, которым по поводу НЭН желудка выполнялись ЭРС. Десяти пациентам по результатам комплексного обследования был выставлен диагноз НЭН желудка 3-го клинко-морфологического типа. Они были исключены из исследования. В исследование были включены пациенты, проходивших лечение в период с 2007 по 2024 годы с диагнозом НЭО желудка 1-го клинко-морфологического типа. Ввиду того, что анализировались данные за длительный исторический период не все включенные пациенты были обследованы в одинаковом объёме. Для проведения ретроспективного исследования были выделены пациенты с определённым по результатам морфологического исследования индексом пролиферативной активности (Ki67), уровнем Grade, TNM-стадией, известной локализацией опухолевого процесса, размером и количеством опухолевых узлов, подтверждённым высоким уровнем гастрина в крови, известным количеством контрольных гастроскопий. Количество пациентов с известными вышеописанными характеристиками составило 147 человек.

При проведении псевдорандомизации методом "cardinality" из 147 пациентов было исключено 43 пациента. В каждой группе оказалось по 52 пациента.

После проведения псевдорандомизации оценены демографические характеристики групп пациентов. Анализ установления достоверности различий проводился методом однофакторного анализа с использованием критерия Пирсона для бинарных и дискретных переменных. Результаты анализа отражены в таблице 1. Медиана возраста в группе наблюдения составила 50 лет, в группе пациентов, получавших АС — 51 год ($p = 0,326$). Медиана индекса пролиферативной активности в обеих группах составила по 5% ($p = 0,334$), как и медиана максимального размера опухолевого узла — 6 мм ($p = 0,566$). Количество больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями составили 14 и 38 в группе пациентов, получавших АС, и 13 и 39 в группе контроля соответственно. В обеих группах подавляющее число пациентов были стадированы по системе TNM как cT1N0M0 (46 и 47 пациентов), и только у 6 и 5 пациентов стадия TNM была определена как cT2N0M0 (группа больных, получавших АС, и группа динамического контроля).

В дальнейшем проведён анализ по t-критерию Стьюдента: проанализирована связь между назначением в адъювантном режиме препаратов из группы АС и количеством выполненных эндоскопических резекций (в связи с появлением метакронных очагов в желудке). После псевдорандомизации не получено статистически значимых различий в количестве выполненных ЭГДС между группами (4 в группе пациентов, получавших АС, и 3 в группе динамического контроля, $p = 0,184$). При медиане наблюдения в группе пациентов, получавших АС, 21 месяц (1–120 месяцев) и 20 месяцев в группе динамического кон-

троля (1–89 месяцев), статистически значимой разницы в количестве выполненных ЭРС и в группе адъювантного лечения АС и в группе динамического контроля не получено ($p = 0,3307$).

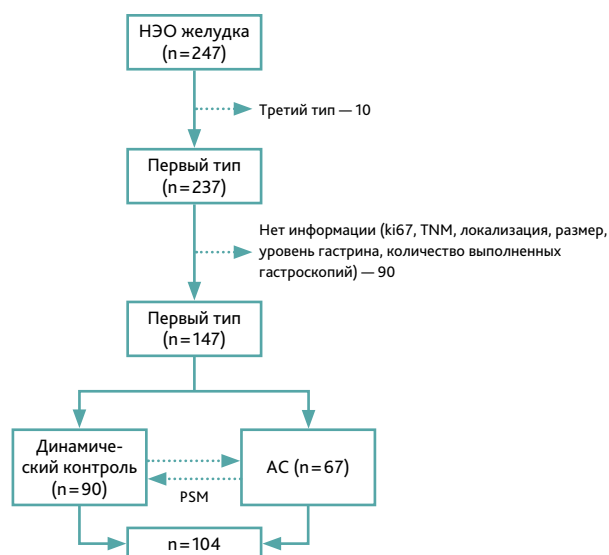


Рисунок 1. Отбор пациентов для проведения исследования

Figure 1. Selection of patients for the study

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных в нашем исследовании был проведен с помощью метода «псевдорандомизации», что позволило нам обеспечить сбалансированность сравниваемых групп по ключевым факторам, влияющим на результат лечения, и, как следствие, повысить достоверность сделанных выводов.

Результаты проведенного исследования показали, что частота ЭРС одинакова и в группе пациентов, получавших АС, и в группе пациентов, находившихся на динамическом наблюдении. Для исключения влияния на результат фактора частоты выполнения контрольных гастроскопических исследований (поскольку в группе пациентов, получавших АС, чаще выполнялась гастроскопия), данный критерий был учтен при балансировке групп пациентов. Это являлось важным фактором, в виду того, что частота выполнения контрольных гастроскопий может напрямую влиять на частоту ЭРС, поскольку у пациентов, которым чаще выполняют гастроскопию, чаще обнаруживают метакронные очаги НЭО. В исходной группе (до проведения псевдорандомизации) среднее число гастроскопий в группе пациентов, получавших АС, было в два раза выше, чем в группе пациентов, находившихся на динамическом контроле (6 против 3).

С учетом того, что у пациентов с диагнозом НЭО желудка 1-го клинико-морфологического типа благоприятный прогноз течения заболевания, и ОПВ достигает 100%,

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов

Table 1. Demographic characteristics of patients

	Исходная группа			PSM анализ		
	АС	Контроль	p	АС	Контроль	p
N	67	80	p	52	52	p
Пол (М/Ж)	5/62	8/72	0,589	5/47	5/47	1,000
Возраст (медиана)	54 (27–80)	52 (33–87)	0,039	51	50	0,326
Ki67 (% , медиана)	4 (1–18)	4 (1–18)	0,365	5	5	0,334
Grade I/II	21/46	26/54	0,881	14/38	13/39	0,823
TNM (T1N0M0/T2N0M0)	59/8	70/10	0,684	46/6	47/5	0,75
Экспрессия SSTR2A (не определялась/не было/высокая)	41/–/26	52/–/28	0,634	34/–/18	32/–/20	0,684
Экспрессия SSTR5 (не определялась/не было/высокая)	43/15/9	52/16/12	0,921	36/10/6	32/12/8	0,704
Локализация опухолевого процесса (один отдел желудка/более одного отдела желудка)	51/16	62/18	0,843	38/14	39/13	0,823
Размер опухолевых узлов (мм, медиана)	6 (2–25)	6 (2–20)	0,862	6	6	0,566
Количество опухолевых узлов (1/> 1)	2/65	12/68	0,013	2/50	3/49	0,647
Уровень хромогранина А крови (неизвестно/норма/высокий)	3/22/42	12/29/39	0,068	3/18/31	4/21/27	0,723
Уровень серотонина крови (неизвестно/норма/высокий)	14/46/7	29/46/5	0,108	11/36/5	15/32/5	0,654
Количество выполненных гастроскопий (среднее)	3 (1–13)	6 (1–12)	< 0,001	4	3	0,184

в исследовании было важно правильно выделить событие, которое являлось бы контрольной точкой. Мы определили таким событием частоту повторного выполнения ЭРС. Данная манипуляция является хирургическим вмешательством и требует полноценного предоперационного обследования, госпитализации, несёт риски периоперационных осложнений. Таким образом, снижение частоты выполнения повторных ЭРС служит достижением ряда позитивных эффектов: отсутствие госпитализации пациента, снижение риска неблагоприятных явлений, экономическая выгода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рутинное использование препаратов из группы АС в адъювантном режиме у больных НЭО желудка 1-го клиничко-морфологического типа нецелесообразно, несмотря на имеющийся у этой группы препаратов антипролиферативный и антисекреторный эффект. Частота выполнения повторных ЭРС в группе пациентов, получавших АС, не меньше, чем в группе больных, находящихся на динамическом контроле.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fortin S.P., Johnston S.S., Schuemie M.J. Applied comparison of large-scale propensity score matching and cardinality matching for causal inference in observational research. *BMC Medical Research Methodology* 2021;21:109. <https://doi.org/10.1186/s12874-021-01282-1>
2. Fykse V., Sandvik A.K., Qvigstad G., et al. Treatment of ECL cell carcinoids with octreotide LAR. *Scan J Gastroenterol* 2004;39(7):621–628. <https://doi.org/10.1080/00365520410005225>
3. Grozinsky-Glasberg S., Kaltsas G., Gur Ch., et al. Long-acting somatostatin analogues are an effective treatment for type 1 gastric carcinoid tumours. *Eur J Endocrinol* 2008;159(4):475–482. <https://doi.org/10.1530/EJE-08-0420>
4. Ho, D., Imai, K., King, G., & Stuart, E. A. MatchIt: nonparametric preprocessing for parametric causal inference. *Journal of Statistical Software* 2011;42(8):1–28. <https://doi.org/10.18637/jss.v042.i08>
5. Manfredi S., Walter T., Baudin E., et al. Management of gastric neuro-endocrine tumours in a large French national cohort (GTE). *Endocrine* 2017;57(3):504–511. <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1355-9>
6. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology* 2020;76(2):182–188. <https://doi.org/10.1111/his.13975>
7. Panzuto F., Ramage J., Pritchard D.M., et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol* 2023;35(8):e13306. <https://doi.org/10.1111/jne.13306>
8. Pavel M., Öberg K., Falconi M., et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(7):844–860. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
9. Rindi G., Luinetti O., Cornaggia M., et al. Three subtypes of gastric argyrophil carcinoid and the gastric neuroendocrine carcinoma: a clinicopathologic study. *Gastroenterology* 1993;104(4):994–1006. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(93\)90266-f](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90266-f)
10. Rossi R.E., Invernizzi P., Mazzaferro V., Massironi S., et al. Response and relapse rates after treatment with long-acting somatostatin analogs in multifocal or recurrent type-1 gastric carcinoids: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterology J* 2019;8(2):140–147. <https://doi.org/10.1177/2050640619890465>
11. Schindl M., Kaserer K., Niederle B. Treatment of gastric neuroendocrine tumors: the necessity of a type-adapted treatment. *Arch Surgery* 2001;136(1):49–54. <https://doi.org/10.1001/archsurg.136.1.49>
12. Bergsland E. NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion. 2022/

ВКЛАД АВТОРОВ

Перегородиев И.Н.: сбор и обработка данных, написание статьи;
Малихова О.А., Богданова А.О., Федянин М.Ю., Иванов В.А., Делекторская В.В., Бохан В.Ю.: помощь в сборе данных, редактирование статьи;
Мустафазаде Э.А.: помощь в сборе данных

AUTHORS' CONTRIBUTION

Peregorydiev I. N.: data collection and processing, article writing;
Malikhova O. A., Bogdanova A. O., Fedyanin M. Yu., Ivanov V. A., Delektorskaya V. V., Bokhyan V. Yu.: assistance in data collection, article editing;
Mustafazade E. A.: assistance in data collection

ORCID АВТОРОВ

Перегородиев Иван Николаевич

<https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Мустафазаде Эльшан Араз оглы

<http://orcid.com/0009-0002-2250-8772>

Федянин Михаил Юрьевич

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Делекторская Вера Владимировна

<https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Малихова Ольга Александровна

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Богданова Ангелина Олеговна

<https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>

Иванов Валерий Анатольевич

<https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

Бохян Ваган Юрикович

<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию журнала 01.04.2025, принята к публикации 28.05.2025

ORCID OF AUTHORS

Peregorodiev Ivan Nikolaevich

<https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Mustafazade Elshan Araz ogly

<http://orcid.com/0009-0002-2250-8772>

Fedyanin Mikhail Yurevich

<https://orcid.org/0000-0001-5615-7806>

Delektorskaya Vera Vladimirovna

<https://orcid.org/0000-0002-4550-2069>

Malikhova Olga Aleksandrovna

<https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Bogdanova Angelina Olegovna

<https://orcid.org/0000-0002-9372-5195>

Ivanov Valerii Anatolevich

<https://orcid.org/0000-0003-3028-7578>

Bokhyan Vagan Yurikovich

<https://orcid.org/0000-0002-9066-5190>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.

Received 01 April 2025.

Accepted for publication 28 May 2025