



Взгляды лидеров: Эволюция и будущее лечения нейроэндокринных опухолей – 01.12.2025

Все подкасты по ссылке: <https://nanets.net/education/netcast-podcast-series>

Dr. Aman Chauhan, Dr. Jennifer Chen, Dr. Simron Singh, Dr. Thor Halfdanarson

Благодарим вас за то, что присоединились к нашей новой серии подкастов, NETCast, выпускаемой Североамериканским обществом по изучению нейроэндокринных опухолей — NANETS. Мы приглашаем ведущих экспертов в области нейроэндокринных опухолей, которые обсуждают новейшие исследования, дискутируют о преимуществах и недостатках различных протоколов лечения, делятся информацией о создании специализированных нейроэндокринных центров и многом другом.

Dr. Aman Chauhan

Здравствуйте, уважаемые слушатели. С вами Аман Чаухан, ведущий серии подкастов NETCast. Сегодня у нас поистине президентский выпуск. Нам невероятно повезло — с нами три всемирно известных специалиста по нейроэндокринным опухолям. Позвольте представить: действующий президент NANETS, доктор Дженнифер Чен из Дана-Фарбер; будущий президент NANETS, доктор Симран Сингх из Саннибрук, Канада; и почётный президент NANETS, доктор Тор Халфданарсон из клиники Мэйо в Рочестере. Все трое — выдающиеся, плодовитые учёные в области НЭО, клиницисты, общественные деятели и наставники для многих из нас в этой сфере. Сегодняшний выпуск станет настоящим подарком — мы поговорим о глобальных вопросах: куда движется область нейроэндокринных опухолей? Что вдохновляет этих трёх всемирно признанных гуру НЭО? Позвольте начать с доктора Чен. За последнее десятилетие мы стали свидетелями значительной трансформации в лечении НЭО. Какое событие в этой области, с вашей точки зрения, является наиболее революционным?

Dr. Jennifer Chen

Да, я думаю, как вы отметили, появился ряд новых методов лечения, которые мы теперь используем повседневно, и которые были недоступны еще десять лет назад, включая таргетные препараты, ингибиторы mTOR, ингибиторы тирозинкиназы, и я думаю, что, вероятно, наибольшие изменения в практике произошли благодаря включению радиолигандной терапии. Более того, эта область расширилась — теперь включает бета-излучатели, а сейчас проходят испытания и альфа-излучателей. Ландшафт полностью изменился. Думаю, нам следует ожидать дальнейших изменений и в будущем.

Dr. Aman Chauhan

Я надеялся, что вы назовёте что-то одно, но вы правы — вся область настолько выросла, что выделить что-то одно действительно сложно. Доктор Сингх, вы были соавтором очень важной публикации в JAMA Network Open, посвященной текущей заболеваемости и тяжести нейроэндокринных опухолевых заболеваний. Некоторые утверждают, что НЭО больше не являются тем «орфанным» заболеванием, каким они были раньше. Как этот сдвиг в заболеваемости и осведомлённости меняет приоритеты исследований и финансирование?

Dr. Simron Singh

Очень хороший вопрос. Думаю, мы осознаём то, что, вероятно, существовало уже давно. Мы просто не оценивали это количественно или не осознавали, что нейроэндокринные опухоли, вероятно, не так редки и необычны, как мы изначально думали. Конечно, рост в основном наблюдается в области локализованных заболеваний низкой степени злокачественности, и нам, вероятно, необходимо больше исследований в этой области, чтобы понять, какое лечение является оптимальным, какова оптимальная схема последующего наблюдения. Когда пациент слышит, что у него рак — даже если это локализованное заболевание — его жизнь меняется. Поэтому я считаю, что мы можем сделать гораздо больше в этом направлении. Но рост наблюдается по всем категориям — и в G1, и в G2, и в G3. Рост отмечается и при метастатической болезни. Поэтому я думаю, нам нужно понять, как мы можем наилучшим образом индивидуализировать лечение, и как мы можем наилучшим образом вести наших пациентов на разных этапах их пути с нейроэндокринным заболеванием, от преддиагностической фазы до фазы survivorship, включая паллиативную помощь тем пациентам, которые находятся на паллиативной терапии.

Dr. Aman Chauhan

У вас много работы в этом году на посту президента NANETS, доктор Сингх. Доктор Халфданарсон, мне очень понравился ваш доклад на недавно завершившемся конгрессе ESMO. Как вы думаете, откуда придёт следующий прорыв — из радиофармацевтики, иммунотерапии или молекулярно-таргетной терапии?

Dr. Thor Halfdanarson

Ещё один хороший вопрос. Я предскажу, что следующего крупного прорыва не будет. Это прозвучит несколько пессимистично для начала, но на самом деле это не так.

Я думаю, мы будем наблюдать серию постепенных, инкрементальных шагов вместо одного грандиозного прорыва. Всё будет зависеть от того, как мы позиционируем отдельные методы лечения в континууме терапии. Мне всегда приходит на ум пример колоректального рака. В случае колоректального рака мы утроили общую медианную выживаемость, не имея при этом революционной терапии для подавляющего большинства случаев. И мы давно знаем, что дольше всех живут те пациенты, которые имеют доступ ко всем доступным методам лечения. Поэтому, думаю, мы увидим много данных по последовательности терапии. Но, конечно, мне придётся поговорить о терапии альфа-частицами. На ESMO было представлено несколько докладов по альфа-терапии. Мы видим, что ответы на альфа-ПРРТ при нейроэндокринных опухолях более выражены, чем при использовании бета-излучателей, и первые данные свидетельствуют о том, что эти ответы могут быть весьма длительными. Итак, я думаю, мы на верном пути. Но вопрос о том, где позиционировать эту терапию в континууме лечения, остаётся открытым. Должна ли она применяться рано, как поддерживают результаты исследования NETTER-2? Или это даже не имеет значения, когда мы её применяем, — главное, чтобы пациент получил все эффективные методы лечения?

Dr. Aman Chauhan

Очень хорошо сказано. И это прекрасный переход к разделу о тераностике. Доктор Сингх, хотел бы спросить вас: поскольку вы возглавляете международное исследование по повторному лечению НЭО, а доктор Халфданарсон упомянул достижения в области альфа-ПРРТ. Что вы думаете о протоколах повторного лечения? Где сейчас находится область? И каковы ваши ожидания на ближайшие пять лет?

Dr. Simron Singh

Мы наблюдаем революцию в радиолигандной терапии НЭО, и нам повезло: мы, вероятно, первая и наиболее продвинутая область в онкологии, когда речь идёт о радиолигандной терапии. Если учесть даже то, что происходило в Европе, у нас есть 20-летний глобальный опыт — в основном с бета-терапией, но сейчас начинаем видеть и альфа. И она работает замечательно. У многих наших пациентов мы наблюдаем длительные, устойчивые ответы, при этом сохраняется качество жизни. Поэтому логично рассмотреть возможность повторного лечения. Конечно, необходимо сопоставлять это с рисками — в первую очередь с миелодиспластическим синдромом. Считаю, что повторное лечение — это то, что нужно изучать. Клинические исследования — правильный путь. Нам необходимо накапливать доказательства. Если мы поспешим и начнём лечение до получения доказательств, во-первых, мы можем подвергнуть пациентов риску, а во-вторых,

мы никогда не получим эти доказательства. Нам нужно знать, когда это правильно, а когда нет. Меня очень воодушевляет то, что сейчас проводятся исследования повторного лечения — как бета-, так и альфа-терапией, — которые помогут определить, что лучше для наших пациентов, и для каких пациентов повторное лечение может быть безопасным и эффективным.

Dr. Aman Chauhan

А вы готовы сделать ставку на то, кто победит — альфа или бета eta?

Dr. Simron Singh

Не знаю. Если говорить честно, то повторное лечение может иметь не меньшее значение. Думаю, оба подхода будут эффективны. Возможно, для определённых пациентов альфа будет лучше на начальном этапе, а для других — бета. Сейчас, на мой взгляд, важно оценивать не только эффективность, но и токсичность. Мы хорошо понимаем токсичность бета — это в целом хорошо переносимое лечение. Конечно, нужно следить за частотой МДС при повторном лечении. У некоторых альфа-препаратов — не у всех — есть уникальные виды токсичности, которые придётся отслеживать: дисфагия, алопеция, возможно нефротоксичность. Для некоторых альфа-агентов мы это наблюдаем, для других — нет. Так что здесь ещё много открытых вопросов.

Dr. Aman Chauhan

Прекрасно. Доктор Чен, вы недавно возглавили исследование, изменившее практику, — CABINET. Я большой поклонник вашей работы. Я следил за ней со второй фазы, и она двигает область в позитивном направлении. Но когда дело доходит до тераностики, существует множество узких мест. Что вы считаете самой большой проблемой для внедрения тераностики нового поколения в практику за пределами академических центров — доступ, регулирование или образование?

Dr. Jennifer Chen

Проблемы существуют во всех этих сферах. Что касается доступа — есть сообщества, которые находятся далеко от центров, проводящих радиолигандную терапию. Это одна из проблем — обеспечить получение пациентами такого вида помощи. Что касается выявления этих пациентов — нам нужно помнить о необходимости диагностического тестирования для оценки, например, экспрессии рецепторов соматостатина. Поэтому я думаю, что для более сложных методов лечения существует реальная необходимость в координации лечения, которой у нас может не быть для обычных терапевтических препаратов, когда мы можем просто выписать рецепт. Поэтому координация помощи становится очень важной для тераностики и радиолигандной терапии.

Dr. Aman Chauhan

На ваш взгляд, есть ли свет в конце туннеля — станет ли проще распространять терапию в сообществе, или это всегда останется явлением академических центров?

Dr. Jennifer Chen

Я думаю, есть цель сделать её более доступной в сообществе. Сейчас, поскольку она сконцентрирована в академических центрах, именно там проводится большая часть исследований и оказывается помощь. Но в идеале, особенно в сообществах, где приходится преодолевать большие расстояния, было бы хорошо создать больше центров и организовать помощь ближе к дому для многих людей.

Dr. Aman Chauhan

Отличные мысли. Теперь давайте сменим тему и поговорим о новых биомаркерах. Давайте начнем с доктора Халфданарсон. Какие недооценённые биомаркеры или молекулярные сигнатуры, по вашему мнению, заслуживают большего внимания в следующей волне исследований НЭО? Мы изучили рецепторы соматостатина вдоль и поперёк, сейчас на подъёме DLL3. Что ещё есть?

Dr. Thor Halfdanarson

Рискуя показаться пессимистом, скажу, что я несколько разочарован разработкой биомаркеров для НЭО. Сегодня было отличное обсуждение: Том Хоуп говорил о биомаркерах на основе визуализации. У нас был ряд как моноаналитных маркёров крови, так и более сложных, комплексных маркёров. И я скажу, что ни один из них не изменил подход к лечению пациентов и не принес существенной пользы. Начнем с того, что относительно легко объяснить: это высокозлокачественные нейроэндокринные карциномы. Мы знаем, что небольшой процент — возможно, 5–10%, может больше — имеют таргетируемые альтерации: RET-слияния, NTRK-слияния, дефицит репарации неспаренных оснований и другие. Я думаю, очень важно выявлять их как можно раньше. Это один из важных моментов. HER2, например, — у нас были случаи с экспрессией HER2, которые прекрасно ответили на трастузумаб дерукстекан. Так что секвенирование на ранних этапах при высокозлокачественных опухолях крайне необходимо. Что касается НЭО G3 — здесь много работы впереди. Мы знаем, что некоторые из них DLL3-позитивны, и мы могли бы немного поговорить об этом. Здесь у нас есть биомаркер, который действительно может направлять терапию, особенно для нейроэндокринных карцином. Для низкоккачественных опухолей G1, G2, особенно НЭО тонкой кишки — я просто не думаю, что мы достаточно хорошо понимаем заболевание, чтобы иметь хороший прогностический биомаркер. Нужно много работы. Нужно привлекать больше людей в фундаментальную и трансляционную науку, чтобы помочь нам понять эти заболевания.

Dr. Aman Chauhan

Отличные мысли. Доктор Сингх, трудно найти класс терапии в разработке для НЭО, где бы я не видел вашего участия. Это хорошо. Что вас больше всего воодушевляет в плане новых исследуемых препаратов на ранних стадиях разработки?

Dr. Simron Singh

Если посмотреть, где наши неудовлетворённые потребности, — это нейроэндокринные карциномы и, возможно, высокодифференцированные НЭО G3, которые были недавно выделены как класс и, я бы сказал, всё ещё довольно плохо изучены. Вы упомянули DLL-3 — думаю, это будет важная мишень для нас во многих отношениях. Мы можем таргетировать её разными способами. Поэтому я думаю, что препараты, используемые при лечении нейроэндокринных карцином, и попытки понять, как мы можем лучше лечить эти опухоли, как мы можем использовать DLL-3, а также другие, не обязательно маркеры, но другие прогностические факторы, которые могут помочь нам понять, насколько агрессивной должна быть наша терапия, — я думаю, что они станут очень важными.

Dr. Aman Chauhan

Прекрасно. Каждый год я вижу новую тему. В прошлом году — альфа, в этом — DLL3. Надеюсь, мы продолжим находить новые биомаркеры, как упомянул доктор Халфданарсон.

Dr. Simron Singh

Если вы не возражаете, я бы хотел добавить, что, на мой взгляд, наиболее эффективными мерами, которые мы можем предпринять, могут быть не столько новые лекарства или биомаркеры, сколько предоставление существующих методов лечения людям, которые не имеют к ним доступа.

Dr. Aman Chauhan

Отличная мысль. Мы недостаточно об этом говорим. Доктор Чен, давайте снова сменим тему и поговорим о клинической практике и опыте пациентов. Как вы определяете последовательность терапии в 2025 году? Аналоги соматостатина, CAPTEM, PRPT, новые препараты. Вы возглавляете один из самых загруженных центров по НЭО в стране — Дана-Фарбер. У вас, вероятно, есть доступ к множеству исследований. Как вы в этом ориентируетесь? Есть ли система в этом хаосе?

Dr. Jennifer Chen

Я думаю, что навигация так важна именно потому, что по сравнению со многими другими заболеваниями в лечении нейроэндокринных опухолевых заболеваний существует огромная гетерогенность. Мы должны учитывать множество

индивидуальных факторов пациента при принятии решений о лечении. То, что подходит одному пациенту, может не подходить другому. Наиболее важные факторы: первичная локализация опухоли, grade, объём заболевания. Все эти факторы учитываются при принятии решений о лечении. Это очень важно.

Dr. Aman Chauhan

Это очень важно. Это отличает нас от многих других видов рака, где есть простой алгоритм. У нас сложно следовать такому подходу. И, надеюсь, у нас всегда будет гарантия занятости именно по этой причине. Хорошо, давайте немного поговорим о survivorship. Доктор Халфданарсон, пациенты часто живут годами, по крайней мере с низкоккачественными НЭО G1, G2. Как мы можем лучше персонализировать наблюдение за ними, качество жизни и управление долгосрочной токсичностью?

Dr. Thor Halfdanarson

У меня есть некоторые мысли на этот счёт. Я думаю, что одним из способов решения этой проблемы было бы создание клиник для пациентов, живущих с раком (survivorship clinics). Сегодня на итоговом обзоре, который провел доктор Сингх, мы увидели результаты его работы, связанной с увеличением заболеваемости и распространенности нейроэндокринных опухолей. Как я иногда говорю своим ординаторам по гастроинтестинальной онкологии: вам могут не нравиться нейроэндокринные опухоли, но вы всё равно будете их видеть. Потому что их будет очень много. Нам нужно найти способы создания специализированных клиник, которые фокусируются на вопросах жизни с диагнозом, управлении побочными эффектами — которые, как мне кажется, мы недостаточно хорошо освещаем. Многие пациенты с НЭО имеют вялотекущие побочные эффекты низкой степени, которые не обязательно фиксируются нами во время коротких визитов и которые оказывают существенный кумулятивный эффект на качество жизни. Обучение медицинских работников для работы с этими вопросами в клиниках наблюдения и совместное ведение пациентов с экспертами по НЭО — это, я думаю, путь вперёд. Нет никакой возможности для нас, немногочисленных экспертов по НЭО, удовлетворить все потребности растущей популяции пациентов с НЭО. Нужно мыслить нестандартно. Возможно, в будущем мы сможем решить часть этих задач с помощью искусственного интеллекта. Сейчас проводятся действительно интересные исследования, и я бы никогда не догадался об этом, — использование ИИ в паллиативной медицине и в оценке результатов лечения, сообщаемых пациентами. Даже в помощи в конце жизни ИИ делает определенные шаги вперед. Поэтому я думаю, нам нужно проявлять креативность.

Dr. Aman Chauhan

Замечательно. Теперь мы переходим к заключительной части нашего подкаста, и мы немного поговорим о сотрудничестве, наставничестве и будущем. Позвольте мне начать с доктора Сингха. Вы работали со многими различными ассоциациями, не только NANETS, вы участвуете в CommNETs, и у вас также большой опыт работы в ENETs. Исследования НЭО стали глобальным сообществом — от NANETS до ENETS, GANETs и многих других. Как мы можем укрепить международное сотрудничество и обмен данными?

Dr. Simron Singh

Да, это отличные замечания, Аман. Нам очень повезло. Такие люди, как мы, — вероятно, первое поколение специалистов, посвятивших себя НЭО, помимо, может быть, пары истинных пионеров. Мы либо оказались здесь случайно, как я, либо целенаправленно пришли в эту область. Мы, по сути, создали эту область. Не так давно не было клинических исследований, не было третьей фазы, верно? В 2008 году, если я правильно помню, было первое исследование третьей фазы. Это даже не 20 лет назад. И посмотрите, где мы сегодня по количеству исследований. Было время, когда люди не думали, что мы вообще можем провести третью фазу для НЭО — недостаточно пациентов, нечётко определённое заболевание. Посмотрите, как далеко мы продвинулись. Риск, который у нас есть, — нам нужно убедиться, что наши исследования, которые ограничены, наши ресурсы, которые ограничены, направлены в русло, отвечающее на актуальные клинические вопросы в этой области сегодня. Поэтому я считаю важным работать вместе над созданием единой исследовательской программы или структуры, которая будет единообразной или, по крайней мере, будет иметь сходства. Нам нужно начать обсуждать такие вопросы, как: какой дизайн исследования является правильным? Как мы справляемся с гетерогенностью в наших клинических исследованиях? Нам нужно обсудить, как мы работаем с нашими конечными точками? Какие точки являются подходящими? Как правильно включать качество жизни в исследования НЭО? Являются ли существующие инструменты оценки качества жизни подходящими для использования? Думаю, нам нужно обсудить, как обеспечить продвижение исследований в области биомаркеров и клинических испытаний. Если мы делаем всю эту работу по продвижению исследований, как это делать? Как убедиться, что мы не дублируем одну и ту же работу по обе стороны океана? Поэтому, я думаю, именно на этом, пожалуй, следует сосредоточиться в первую очередь – на обеспечении дальнейшего развития этой области. Мы начали. Мы начали испытания с этапа роста. Теперь нам нужно координировать действия, чтобы исследования продвигались ускоренными темпами.

Dr. Aman Chauhan

Спасибо. Отличный ответ. Одна из уникальных особенностей NANETS, которая мне лично очень нравится, — это коллегиальность и готовность старших коллег наставлять молодых преподавателей. Я определённо извлёк из этого пользу.

Доктор Сингх — отличный пример. Он мой наставник, иногда проявляет суровую любовь, но я стал гораздо более опытным исследователем благодаря таким наставникам, как он. Доктор Чен, какой совет вы дали бы ординаторам и молодым онкологам, интересующимся редкими опухолями, о том, как построить значимую академическую нишу в этой области?

Dr. Jennifer Chen

Это очень важный момент. Я думаю, особенно в случае редких заболеваний, может потребоваться расширить круг общения. Возможно, потребуется выйти за пределы своего учреждения, чтобы установить связи и понять эту область так, как вы могли бы не увидеть, если бы были ограничены только своим местом работы. И я думаю, что именно поэтому NANETS стало идеальным местом для людей, где они могут развивать свои интересы, создавать свои собственные круги наставничества. И я думаю, как уже упомянул доктор Сингх, это действительно очень гостеприимное сообщество

Мой совет — ухватиться за то, что предлагают такие организации, как NANETS, — в плане понимания актуальных исследовательских вопросов и наставничества, которое мы готовы предоставить. Мы как организация действительно стремимся развивать этот кадровый резерв, потому что видим энтузиазм и исследования, которые ведутся, и знаем, что нам нужны люди, которые продолжат всю эту работу.

Dr. Aman Chauhan

Фантастика. И слушателям: не бойтесь подойти и познакомиться, здесь, в NANETS, самые приветливые и общительные люди. Последний вопрос, доктор Халфданарсон. Если бы вы могли перенестись на пять лет вперёд, какой заголовок вы хотели бы прочитать о НЭО, скажем, в Nature Medicine или New England Journal of Medicine?

Dr. Thor Halfdanarson

О боже. Учитывая сроки разработки лекарств, пять лет — это, вероятно, слишком мало. Я бы сказал что-то вроде: «Улучшение образования медицинских работников и расширение доступа к эффективным препаратам утроило общую выживаемость пациентов с распространёнными нейроэндокринными опухолями». Сформулирую обобщённо. Я думаю, мы все знаем, что нужно много работать над распространением информации. Мы знаем — если посмотреть на данные, включая опубликованные из базы SEER, — что продолжительность жизни пациентов с НЭО в популяционных базах данных может быть вдвое меньше или ещё ниже, чем в учреждениях с экспертизой по НЭО. Частично это, очевидно, связано с систематической ошибкой отбора и другими искажениями. Поэтому я считаю, что крайне важно донести знания до врачей, обеспечить пациентов необходимыми лекарствами и методами лечения (не все из них — лекарства).

Dr. Aman Chauhan

Рад завершить на оптимистичной ноте — от пессимиста к вечному оптимисту с утраением общей выживаемости. Я искренне благодарен всем вам за ваше ценное время. Это был поистине президентский выпуск подкаста NETCast. Спасибо, что присоединились к нам. Следите за обновлениями. В этом году у нас замечательная серия тем по НЭО. Слушайте нас на Spotify. И спасибо — до новых встреч.

Надеемся, вам понравился сегодняшний выпуск NETcast. Если вы пропустили что-либо из сегодняшней программы, вы можете найти запись на нашем сайте www.nanets.net. Мы приглашаем наших слушателей присылать предложения для будущих выпусков. Если вы заинтересованы в участии в будущем выпуске, пожалуйста, свяжитесь с нами по адресу staff@nanets.net с вашей идеей программы. До встречи в следующий раз. До свидания.