



**Эпизод 41 - Гибридные нейроэндокринные неоплазии: патология, трансформация степени злокачественности и новые методы лечения. – 22.12.2025**

**Все подкасты по ссылкам:**

<https://nanets.net/education/netcast-podcast-series>

<https://podcasts.apple.com/us/podcast/netcast/id1647408368>

**Dr. Uday Grewal, Dr. Aman Chauhan, Dr. Renuka Iyer, Dr. Shagufta Shaheen**

*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. Uday Grewal**

Здравствуйтесь и добро пожаловать на NETCast. Мы ведём трансляцию в прямом эфире с симпозиума NANETS здесь, в Остине. Я Удай Греваль, онколог, специализирующийся на опухолях желудочно-кишечного тракта и нейроэндокринных новообразованиях, из Онкологического института Уиншип Университета Эмори. Сегодня мы погружаемся в увлекательную и сложную тему — гибридные нейроэндокринные раковые заболевания. Ко мне присоединилась исключительная группа экспертов: доктор Аман Чаухан, директор программы по нейроэндокринным опухолям в Онкологическом центре Сильвестра в Майами; доктор Ренука Айер, заведующая отделением онкологии органов ЖКТ в Онкологическом институте Россуэлл Парк в Буффало; и доктор Шагуфта Шахин, онколог, специализирующийся на опухолях ЖКТ и нейроэндокринных новообразованиях, из Стэнфорда. Добро пожаловать на NETCast, и спасибо всем за участие. Давайте начнём с основы — патологии. Доктор Айер, насколько важен

экспертный пересмотр патологии при нейроэндокринных опухолях? И на какие ключевые компоненты вы обращаете внимание при изучении патологического заключения?

### **Dr. Renuka Iyer**

Спасибо, Удай, за приглашение и за то, что мы сразу погружаемся в патологию. Насколько это важно? Очень. Крайне важно и жизненно необходимо, чтобы ваша патология была правильной и пересмотренной экспертом-патологом. Проблемы, с которыми мы сталкиваемся — или, по крайней мере, когда я вижу своих пациентов — я часто обнаруживаю, что образец биопсии слишком мал. И патолог на периферии мог не иметь достаточно материала, чтобы действительно дать нам степень злокачественности, дать нам Ki-67. И иногда диагноз ошибочно называют «нейроэндокринным», в кавычках, хотя на самом деле это аденокарцинома с нейроэндокринными чертами. Так что сначала нужно это прояснить. И если ткани недостаточно, особенно в лёгком, может происходить завышение степени злокачественности из-за некротического материала. Могут назвать это мелкоклочковым раком, хотя на самом деле это артефакт раздавливания, и это атипичный карциноид. Получить правильный образец и чтобы эксперт правильно его интерпретировал — это критически важно. И что ещё важнее, если пациенты собираются участвовать в клинических исследованиях, необходимо подтвердить и валидировать их патологию и иметь достаточно ткани. Иногда действительно приходится проводить повторную биопсию, чтобы знать, с чем мы имеем дело, и направить пациента на правильную терапию — будь то стандарт лечения или подходящее клиническое исследование.

### **Dr. Uday Grewal**

Совершенно верно. Я часто говорю своим пациентам, что это одна из причин, почему им следует обращаться в специализированный центр для экспертного пересмотра патологии. В духе сегодняшней темы давайте поговорим о MiNEN — смешанных нейроэндокринных-ненейроэндокринных неоплазиях. Доктор Шахин, MiNEN сложны для классификации и лечения. Как вы концептуализируете эти гибридные опухоли и какие факторы направляют ваш подход к лечению?

### **Dr. Shagufta Shaheen**

Прежде всего, спасибо, Удай, и спасибо NANETS за включение нас в этот подкаст. Вы правы, MiNEN — это сложно. То, как я их концептуализирую — это смешанные двухкомпонентные опухоли. Я не уверена, что назвала бы их по-настоящему гибридными, потому что они не смешиваются вместе. По сути они ведут себя независимо друг от друга. Что касается патологии, мы должны описывать компоненты отдельно. Нужно градировать их отдельно, убедиться, что мы указываем, какой объём опухоли составляет каждый компонент. В целом, определение гласит, что каждый компонент должен составлять не менее 30% от

общего объёма опухоли. Это все нюансы, и, как упомянула доктор Айер, требуется эксперт-патолог для всех этих определений. Они также сложны, когда вы думаете о том, как их лечить. Всё, что касается их лечения, экстраполировано. Но в целом вы лечите более агрессивный компонент опухоли. Например, если MiNEN состоит из нейроэндокринной карциномы и аденокарциномы, ваше начальное лечение должно быть направлено на компонент нейроэндокринной карциномы. Аналогично, если это комбинация аденокарциномы и НЭО, вы лечите компонент аденокарциномы. А затем вы смотрите на молекулярную дифференцировку. Есть некоторые молекулярные данные, которые предполагают, что может быть единый клон происхождения, который затем имел дивергентную дифференцировку. Но я думаю, это спорно. Если есть компонент нейроэндокринной карциномы, вы смотрите на молекулярные драйверы и можно ли на них воздействовать. Это очень мультидисциплинарный подход. Я представляю все свои MiNEN на мультидисциплинарном консилиуме, смотрю на патологию, убеждаюсь, что мы устраняем все неясности, смотрю на визуализацию и молекулярный профиль и принимаю решение о лечении. Это не универсальное решение, подходящее для всех.

#### **Dr. Uday Grewal**

Абсолютно согласен. Говоря о молекулярном профилировании, доктор Чаухан, как вы знаете, молекулярное профилирование всё чаще используется как в диагностических, так и в терапевтических целях при нейроэндокринных опухолях. Как вы балансируете между тканевым и жидкостным профилированием, скажем, при MiNEN?

#### **Dr. Aman Chauhan**

Это сложный вопрос. Знаете, я согласен, что в солидной онкологии повсеместно используются молекулярные методы, и это совершенно оправдано, по всем правильным причинам, для понимания молекулярной биологии этих опухолей. В случае с нейроэндокринными опухолями (НЭО) ситуация несколько запоздала. Но сейчас мы все чаще используем молекулярное тестирование при нейроэндокринных карциномах (НЭК). Вы спросили о MiNEN — это недостаточно изученная область. В идеальном мире, да, вам действительно нужно получить базовый результат секвенирования нового поколения (NGS) на основе анализа тканей. Более того, если у вас есть опытный патолог, мы можем провести макродиссекцию, при которой можно разделить образцы двух компонентов и отправить оба компонента на NGS-исследование. Для комплексного тестирования это было бы идеально, поскольку, как мы понимаем сейчас, это два разных заболевания. Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома или мелкоклеточный компонент будут иметь очень разные молекулярные фенотипы. Они могут преимущественно экспрессировать мутации в TP53, потерю RB1, по сравнению с компонентом аденокарциномы, который очень отличается и больше похож, скажем, на аденокарциному толстой кишки с KRAS и другими мутациями.

Так что в идеальном мире вы хотите провести макродиссекцию и отправить два профиля. Однако жидкостная биопсия помогает увидеть «лес» — общую картину, тогда как тканевой компонент углубляется в детали, в «деревья». Вы получаете целостное представление об общей мутационной нагрузке опухоли, о горячих точках мутаций. И вы можете легко отслеживать с помощью жидкостной биопсии. У пациентов высокой степени злокачественности повторная биопсия при прогрессировании не проста, тогда как жидкостные биопсии легко контролировать. Одно теоретическое преимущество жидкостной биопсии — если вы не уверены, какой компонент прогрессирует, и знаете на исходном уровне, что мелкоклеточный компонент имел TP53, а аденокомпонент имел другой набор мутаций, вы можете отслеживать это по жидкостной биопсии. Сейчас мы говорим только о теории. Нет данных, подтверждающих, что какое-либо из этих вмешательств приводит к значимому результату. Но это логично. Это сложные, редкие заболевания, поэтому данные о клинических исходах часто запаздывают. Но в идеальном мире, если бы у меня были все ресурсы, я бы планировал именно так.

### **Dr. Uday Grewal**

Спасибо за презентацию. Спасибо за эти очень полезные замечания. Говоря о сложных клинических ситуациях, доктор Айер, прогрессирование степени злокачественности или гистологическая трансформация — это то, что мы наблюдаем все чаще. Как вы оцениваете прогрессирование степени злокачественности нейроэндокринных опухолей и как вы проводите обследование пациентов в клинике?

### **Dr. Renuka Iyer**

Да, Удай, это случается. И я думаю, любой, кто лечил этих пациентов, иногда видел дроб-метастаз в яичнике, который растёт намного быстрее, чем всё остальное, или один очаг где-то, который ускорился. И когда это происходит, мы всё чаще проводим их биопсию и сравниваем с исходной опухолью — имеет ли она другую степень злокачественности (grade), потому что очевидно, что скорость роста не соответствует тому 1% Ki-67, который был у исходной опухоли. Такого не должно происходить после сканирования через три или шесть месяцев. Опухоль не должна расти на три или два сантиметра. Это один из моментов. И мы все знаем, что иногда эти пациенты также пропускают свою рутинную колоноскопию и другие обследования для стандартного скрининга рака. А иногда это другой вид рака. Например, рак простаты. У них развивается что-то еще. Нужно убедиться, что это не другая опухоль. Это всё важные моменты. Мы также сейчас осознаём, что когда мы лечим пациентов, мы лечим компоненты заболевания, потому что мы видим на их ПЭТ-КТ с Галлием-DOTATATE, что не все очаги светятся. Может ли это быть связано с тем, что стадия или нет, степень злокачественности этих опухолей различается? И когда вы это видите, это еще один момент, который заставляет меня задуматься: может быть, мне следует провести биопсию и посмотреть, что

происходит? Это может повлиять на мой выбор системной терапии. Я могу выбрать что-то, что будет лечить более высокую степень злокачественности. Скажу, что это также помогает, если это изолированное поражение, и я знаю, что оно grade 3, даже если это так, сказать хирургу: «Да, все остальное — низкая степень злокачественности. Может быть, вам нужно удалить это. Или рассмотреть лучевую терапию или какой-либо другой метод». Таким образом, это помогает направить терапию в нужное русло. Это помогает поставить диагноз. И это помогает подтвердить некоторые подозрения о том, что что-то меняется. И многие из применяемых нами методов лечения, такие как ПРРТ, могут также уничтожать один клон и позволять расти другому.

### **Dr. Uday Grewal**

Доктор Шахин, развивая то, что сказала доктор Айер — предыдущие данные из MD Anderson подчеркнули потенциальную роль ПРРТ в трансформации степени злокачественности. Однако новые данные свидетельствуют о том, что селективное давление со стороны любой терапии может привести к дедифференциации. Каков ваш клинический опыт?

### **Dr. Shagufta Shaheen**

Да, это очень тонкий и сложный сценарий, с которым мы сталкиваемся в клинике. Мы знаем, что есть центральное напряжение между эффективностью ПРРТ и её потенциальной ролью в вызывании эволюции опухоли. Я думаю, мы видим это гораздо чаще, чем раньше. Традиционно мы думали, что НЭО имеют линейную прогрессию от НЭО к НЭК. Но появляются всё больше данных, что это может быть не так. Есть случаи быстрой прогрессии, темпоральной прогрессии. Как вы уже упомянули, данные, которые появляются, как мы сообщали несколько лет назад в Стэнфорде, показывают, что у некоторых пациентов после ПРРТ дисфагия прогрессирует очень быстро. И как вы упомянули, это не только ПРРТ. Я бы сказала, любое лечение, которое работает, может вызывать это селективное давление. То, что делает терапевтическое давление при НЭО, которые, как мы чувствуем, имеют комбинацию высокодифференцированного компонента и, возможно, более резистентного субклона — терапевтическое давление устраняет высокодифференцированную часть опухоли, создавая биологический вакуум и позволяя этим резистентным субклонам расширяться. Это то, что мы видим при гиперпрогрессии. Опять же, мы знаем, что НЭО не являются генетически статичными. Мы знаем, что есть субклоны, и это то, что мы видим не только при ПРРТ — это может происходить при других эффективных методах лечения. Данные из MD Anderson очень важные и интригующие. В том исследовании было семь пациентов с дедифференцировкой. Все они были с панкреатическими НЭО, и, удивительно, все имели локализацию в хвосте поджелудочной железы. Все имели предшествующую терапию темозоломидом. И они увидели, что все эти опухоли также имели мутации TP53 и ATM. Так что в будущем я бы всегда была настороженной относительно панкреатических НЭО хвоста у пациентов с

предшествующей терапией темозоломидом. Поэтому я думаю, что главное — помнить об этом и каким-то образом планировать, что делать, когда вы обнаружите это изменение, и что вы будете делать в тот момент, когда это произойдет. Необходимо провести повторную биопсию и проверить, подтвердить, возможно, сделать сканирование с ФДГ, чтобы увидеть, если у них была экспрессия DOTA, а теперь вы делаете сканирование с DOTA и видите, что экспрессия DOTA потеряна. Все это, я бы сказала, тревожные сигналы. Опять же, это тонкий и сложный вопрос, но эти методы лечения работают для большинства пациентов. Я думаю, нам просто нужно быть внимательными и иметь план, чтобы обнаружить это на ранней стадии и вмешаться.

### **Dr. Uday Grewal**

Безусловно. Говоря о терапевтической значимости или последствиях значительного прогрессирования заболевания, доктор Чаухан, у меня было несколько пациентов, у которых после воздействия алкилирующей химиотерапии мы видели появление гипермутированного фенотипа и значимые ответы на ингибиторы контрольных точек иммунитета. Данные, представленные на ENETS, показали смешанные ответы. Каково ваше мнение об использовании ИКТ в этом контексте?

### **Dr. Aman Chauhan**

Это отличный вопрос. На самом деле, один из наших хороших друзей из Университета штата Огайо, доктор Сукритан и доктор Конда, изучали этот вопрос, и у них был некоторый опыт применения алкилирующего агента с последующей иммунотерапией в области нейроэндокринных опухолей легких, основанный на этой предпосылке. И я думаю, данные сейчас несколько смешанны, особенно в области лёгочных НЭО. С атипичными карциноидами исторически была некоторая активность чекпойнтов по сравнению с НЭО ЖКТ, где активность очень ограничена. Поэтому я думаю, что имеет смысл провести проспективное исследование для подтверждения концепции. Но я скептически отношусь к этому, пока не увижу, потому что мы уже обжигались, мы прошли путь попыток иммунотерапии в различных комбинациях и в качестве монотерапии в области наших высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей, и мы обжигались. И даже в пространстве НЭК несколько исследований, к сожалению, имели однозначную частоту ответа, за исключением SWOG DART-1609, которое имеет очень маленький размер выборки. Но это очень хорошая гипотеза, и в типе заболевания, где у нас дефицит идей, я думаю, это следует исследовать.

### **Dr. Uday Grewal**

Совершенно верно. Возвращаясь к MiNEN — иногда при прогрессировании очень трудно понять или определить, какой именно компонент является движущей силой болезни. Доктор Шахин, как вы оцениваете ответ и прогрессирование при гибридных нейроэндокринных новообразованиях?

### **Dr. Shagufta Shaheen**

Опять же, очень сложно. Это также зависит от того, с каким типом MiNEN вы имеете дело. Если это НЭК и адено, и вы лечите эту нейроэндокринную карциному платиной и этопозидом, для этих MiNEN я бы сделала базовую ФДГ-ПЭТ — не то чтобы это изменило мои действия, но, возможно, это поможет при наблюдении. В целом я наблюдаю пациентов с помощью секционной визуализации. Я думаю, это наиболее надёжный способ при отслеживании целевых очагов. Мы слышали ранее — критерии RECIST не полностью применимы к НЭО, они также молекулярно-обусловленные раки. У пациентов с НЭО и аденокомпонентом иногда может быть полезно, если у вас была двойная ФДГ и DOTA-ПЭТ, и вы не знаете, что прогрессирует — вы можете сделать DOTA и ФДГ вместе в будущем, и это может помочь понять, какой компонент MiNEN прогрессирует. В моей практике, если у меня есть какие-либо сомнения, я провожу повторную биопсию и смотрю, что у нас есть. Но опять же, это много телефонных звонков радиологу и отслеживание очагов, которые ФДГ-авидны, и прогрессируют ли эти очаги, или не-ФДГ очаги прогрессируют, или ФДГ-очаги регрессируют. Это много телефонных звонков радиологу, потому что когда вы с ними разговариваете, они понимают, почему мы спрашиваем то, что спрашиваем.

### **Dr. Uday Grewal**

Действительно, очень сложное заболевание для ведения в клинике. Доктор Айер, что насчёт аденокарцином с нейроэндокринной дифференцировкой, таких как колоректальные или панкреатические аденокарциномы, когда они приобретают нейроэндокринные черты? Как вы подходите к этим случаям?

### **Dr. Renuka Iyer**

Да, здесь есть пара вопросов. Те, у кого есть нейроэндокринные признаки, — это, по сути, аденокарциномы, которые будут вести себя хуже. И их алгоритм или план лечения действительно больше по линии FOLFIRINOX, или если это панкреатические — по пути гемцитабин-абраксан. Конечно, секвенирование нового поколения (NGS) очень полезно в таких случаях, потому что, если у вас есть эти случаи, если у вас есть мутации KRAS и тому подобное, то вы примерно знаете, что представляет собой реальная ДНК этой опухоли и как она будет себя вести. Обычно они не очень хорошо себя ведут, что немного сложно. Но для толстой кишки — немного больше оптимизма. Я использовала РЭА у некоторых из этих пациентов, отслеживая его и наблюдая, что происходит. You know, someone who's progressing with peritoneal disease, with like ascites, you sort of see that a little bit more with the adenos. И клиническое суждение — пациент с прогрессией перитонеальной болезни с асцитом, вы видите это чаще с аденокарциномами. А когда развиваются метастазы в мозг и милиарные метастазы в печени, клиническое суждение тоже вступает в игру. NGS опять же было очень полезно. Я видела BRAF V600E три-четыре раза. Чаще всего я встречала ее у пациентов со смешанными опухолями, чем при раке толстой кишки, хотя я не так часто занимаюсь именно этим. Поэтому, когда я вижу такие случаи, я очень рада, потому что у нас появляется еще один инструмент для таких пациентов. И я думаю,

в целом, клиническая картина важна, а знание патологии имеет большое значение. И ещё — возвращаясь к вопросу о важности патологии — здесь я всегда настаиваю, чтобы патолог рассказал нам о лимфоузлах. Если это кто-то, кто был резецирован, а потом речь идёт о метастатическом заболевании, я хочу знать, что было в лимфоузлах. Я спрашиваю: «Расскажите мне, что было во всех лимфоузлах. Я знаю, что первичная была смешанной. Все лимфоузлы тоже были смешанными, или один из них имел доминирующий компонент?» Потому что это тоже формирует мой выбор терапии. Но в целом вы не ошибётесь, начав с платины и этопозида, как поделилась доктор Шахин, потому что это более доминирующий компонент. А вернуться к FOLFOX, FOLFIRI или FOLFIRINOX немного позже — если они ответят на аденокомпонент, они ответят немного позже тоже.

### **Dr. Uday Grewal**

Думаю, у нас пока что получилась отличная беседа. Давайте перейдем к новым терапевтическим направлениям. Доктор Чаухан, не могли бы вы рассказать нам о DLL3? Что это такое, почему это интересная мишень, и как это меняет лечение высокозлокачественных нейроэндокринных новообразований?

### **Dr. Aman Chauhan**

Отличный вопрос. Я думаю, DLL3 — это как ИИ для высокозлокачественного нейроэндокринного рака. Он — любимец нейроэндокринных карцином, и это заслуженно. Для основ: DLL3 означает «дельта-подобный лиганд 3». Это лиганд сигнального пути Notch — одного из канонических путей, активных в высокозлокачественных нейроэндокринных карциномах. Впервые он был исследован при мелкоклеточном раке лёгкого. Теперь мы знаем, что он активен во всех высокозлокачественных нейроэндокринных карциномах. DLL3 высоко экспрессируется во всех высокозлокачественных нейроэндокринных карциномах. При мелкоклеточном раке лёгкого — более 80%. При внелёгочных нейроэндокринных карциномах экспрессия может достигать 75-80%. И что важнее — это новейшее дополнение к литературе — в категории внелёгочных НЭК, где экспрессия может быть гетерогенной, почти половина пациентов имеет более 50% экспрессии. Мы говорим о биомаркере, который не иголка в стоге сена. Он широко доступен и высоко таргетируем. Ключевые препараты, использующие таргетирование DLL3 — это Т-клеточные энгейджеры. Это моноклональные антитела, которые прикрепляются к раковой клетке через DLL3, а другой домен прикрепляется к Т-клеткам. Есть несколько исследуемых продуктов — биспецифики, триспецифики, даже квадтивалентные Т-клеточные энгейджеры. Но наибольший оптимизм вызвал недавно одобренный FDA препарат Тарлатамаб для лечения мелкоклеточного рака легкого, и этот энтузиазм распространился и на область внелёгочной нейроэндокринной карциномы благодаря исследованиям группы DAREON, в которых экспериментальный препарат Обрикстамиг, опять же, активатор Т-клеток DLL3, продемонстрировал значительную эффективность в области внелёгочной нейроэндокринной карциномы с очень высокими

показателями ответа, и, что более важно, глубокими и длительными ответами. Му Мое первое знакомство с этой темой произошло несколько лет назад, когда я работал в Кентукки и впервые применил Тарлатамаб в сочетании с чекпойнт на людях. Пациент с мелкоклеточной карциномой, рефрактерное заболевание, пять линий терапии. У меня не было ожиданий. У него был полный ответ почти на два года. Мы не видим таких ответов с любым другим классом агентов при внелёгочных НЭК. Так что есть большой оптимизм, но пока еще рано делать выводы. Нам нужно понять экспрессию DLL3 в этих различных молекулярных подтипах: крупноклеточный, мелкоклеточный. Какова степень вариабельности в зависимости от степени злокачественности органа? Различается ли она в трансформированных формах высокой степени злокачественности или MiNEN? И что происходит с экспрессией DLL3 при прогрессировании заболевания на фоне терапии с использованием Т-клеток, активирующих DLL3? Так что пока еще рано делать выводы, но, наконец, у нас есть свет в конце туннеля и луч надежды.

### **Dr. Uday Grewal**

Безусловно. Как вы сказали, после одобрения Тарлатамаба для лечения мелкоклеточного рака легкого, следующими на очереди могут стать внелёгочные нейроэндокринные карциномы. Мы видим многообещающие данные по обрикстамигу, а также по триспекцифическому препарату, представленному на ESMO. Какую роль играют ADC-препараты против DLL3 и радиолигандная терапия в этой развивающейся области?

### **Dr. Aman Chauhan**

Отличный вопрос, Удай. Естественно, когда у вас есть мишень, которая широко распространена при типе заболевания, для которого существует очень мало вариантов лечения, мы будем искать разные способы воздействия на эту мишень, верно? Активаторы Т-клеток, хотя и очень перспективны, но не все отвечают. И в конечном итоге у тех, кто отвечает, может пропасть ответ, и нам еще предстоит понять механизм резистентности. Но это создаст еще один ряд проблем: как решать проблемы, возникающие у пациентов после терапии с использованием Т-клеток, нацеленных на DLL3. Поэтому сейчас в игру вступают несколько стратегий, таких как радиолигандная терапия, и сейчас существует не один, а несколько продуктов, которые нацелены на DLL3 как с помощью бета-, так и с помощью альфа-излучающих радиолигандов. Уникальность высокозлокачественных нейроэндокринных раков заключается в их высокой радиочувствительности. Они агрессивны, быстро метастазируют, но при этом очень радиочувствительны. Традиционно мы не могли использовать внешнюю лучевую терапию при более широком метастатическом заболевании, поскольку оно распространено. Но что, если мы сможем молекулярно воздействовать на рак так же, как лечим нейроэндокринные опухоли с помощью лютеция-177 dotatate? Поэтому я думаю, что в таргетной терапии этих видов рака с использованием тераностики есть большие перспективы. Мы можем провести ПЭТ-сканирование на DLL3,

отслеживать заболевание, а затем лечить его, если есть экспрессия. Поэтому я думаю, что, опять же, это только начало, проводятся первые испытания на людях, и мы посмотрим, что будет дальше. ADC — еще одно многообещающее направление, и ADC разрабатываются как для DLL3, так и для DLL2. В целом, область применения ADC набирает обороты. Знаете, мы пытаемся отойти от более широкого подхода «дробовика» с цитотоксической химиотерапией к более целенаправленному подходу с цитотоксической химиотерапией. Опять же, эти виды рака также очень чувствительны к определенным химиотерапевтическим препаратам, таким как платина, ингибиторы топоизомеразы. Таким образом, в настоящее время разрабатывается несколько продуктов, находящихся на первой фазе клинических испытаний на людях, и я очень оптимистично настроен, что некоторые из них приведут к постепенному улучшению, дополняя результаты исследований активаторов Т-клеток.

### **Dr. Uday Grewal**

Действительно захватывающие времена. Вы ведёте исследование с вирусом Сенека-Вэлли и ипи-ниво в Майами. Есть много появляющихся мишеней — TROP2, DLK1, SES6, CXCR4, Nectin4. Что вас больше всего воодушевляет?

### **Dr. Aman Chauhan**

Я могу быть предвзят — меня воодушевляет исследование вируса Сенека-Вэлли и ипи-ниво. Работа над ним велась долго. Вирус Сенека-Вэлли — это онколитический вирус, который поражает высокозлокачественные нейроэндокринные раки, особенно мелкоклеточные карциномы. Ранее много работы проводилось в Memorial Sloan Kettering, в лаборатории доктора Чарли Рудина. Тогда мы не понимали биомаркер для таргетирования этой терапии. Теперь мы знаем — есть биомаркер TEM8, высоко экспрессируемый при нескольких типах рака и являющийся плохим прогностическим фактором. Мы также узнали, что если вы TEM8-положительны, способность онколитического вируса инфицировать раковую клетку, реплицироваться и вызывать онколизис увеличивается многократно. Как мы уже обсуждали ранее, иммунотерапия, хотя и очень перспективна, и у нас есть отдельные случаи с устойчивыми ответами, но большинство пациентов не отвечают, потому что большинство нейроэндокринных карцином иммунологически инертны. Это так называемые «холодные» опухоли. Мы пытаемся вызвать иммунный ответ и сделать их «горячими». В доклиническом моделировании, когда мы вводили вирус Сенека-Вэлли, а затем добавляли комбинацию PD-1, CTLA-4, это приводило к глубоким длительным ответам. Поэтому мы проверяем эту гипотезу. Это все еще продолжающееся исследование. Мы пролечили около четырех пациентов. Это лишь начало. Но я очень рад, что, по крайней мере, в этой области ведется работа над новыми лекарствами. Все упомянутые вами препараты также очень перспективны. Некоторые из них в настоящее время разрабатываются для лечения мелкоклеточного рака легкого. И многие лекарства фактически переходят из области мелкоклеточного рака легкого, а затем тестируются в области нейроэндокринных

карцином. И я очень оптимистично настроен, что если не все, то хотя бы некоторые из них окажутся эффективными и, опять же, помогут нам в лечении пациентов с внелегочными высокозлокачественными нейроэндокринными карциномами. Так что я думаю, что сейчас прекрасное время для таких людей, как мы, которые лечат нейроэндокринные карциномы. И я никогда раньше не видел столько исследований по лечению нейроэндокринных карцином.

### **Dr. Uday Grewal**

Доктор Айер, вас воодушевляют некоторые перспективные направления в этой области?

### **Dr. Renuka Iyer**

Примерно то же, что и Амана.

### **Dr. Uday Grewal**

Давайте обратимся к клеточным терапиям. Доктор Шахин, у нас есть раннее фазовое клиническое исследование с CAR-T против кадгерина-17 (CDH17) при опухолях ЖКТ, включая НЭО тонкой кишки. Каково ваше впечатление и как вы подходите к лечению синдрома высвобождения цитокинов и синдрому нейротоксичности?

### **Dr. Shagufta Shaheen**

Да, я думаю, это очень волнующее время. Наконец-то CART-препараты начинают применяться в лечении солидных онкологических заболеваний, и, знаете, начинают применяться при нейроэндокринных опухолях. Так что это очень захватывающее время. CDH17 — белок кадгерин-17, экспрессируемый в эпителии ЖКТ, адгезионный белок. И он очень... Он высоко экспрессируется в раке желудка, в области гастроэзофагеального перехода, в раке поджелудочной железы, а также в нейроэндокринных опухолях тонкой кишки. Так что мы знаем, что доклинические данные очень обнадеживают, и сейчас проводится многоцентровое исследование первой фазы, которое изучает... Они также включают нейроэндокринные опухоли тонкой кишки. Так что это очень волнующее время, и посмотрим, как все пойдет. Я бы сказала, что это переломный момент для НЭО или любых других солидных опухолей. Это, знаете, то, как мы освоили кривую обучения в отношении иммуноопосредованных побочных эффектов. В принципе, то же самое относится и к синдрому высвобождения цитокинов и синдрому нейротоксичности. Мы становимся лучше, и самое важное — это обучение, начиная с пациента, объясняя ему, о чем нужно сообщать, а затем обучая всю команду, будь то фельдшеры, сотрудники отделения неотложной помощи, к которым будут обращаться в первую очередь... как к

первому контактному лицу. Я бы сказала, что если мозг не знает, глаза не видят, поэтому обучение — это то, с чего мы начинаем. И, надеюсь, мы увидим, как пройдет эскалация дозы в этом исследовании и что мы увидим. Сложность применения CAR-терапии при солидных опухолях заключается в том, что им необходимо преодолеть физический барьер, а строма очень плотная, поэтому нам просто нужно будет понаблюдать за балансом дозировки и побочных эффектов на первом этапе повышения дозы и посмотреть, как всё пойдёт. В целом, я думаю, мы будем лечить токсичность синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) или синдрома нейротоксичности аналогично другим CAR-терапиям: проявлять высокую настороженность, обучать всю команду, рано вмешиваться с помощью стероидов и ингибиторов IL-6. Есть случаи рефрактерного СВЦ, когда приходится применять высокие дозы стероидов и ингибиторов IL-6, как мы выяснили на раннем этапе, обращаясь за помощью к коллегам-ревматологам. Я предполагаю, что многие из этих пациентов будут госпитализированы в отделения интенсивной терапии, например, в реанимации или другие отделения, в зависимости от ситуации. Таким образом, в академических центрах мы учимся и делаем свою работу лучше. Не знаю, как это повлияет на ситуацию в амбулаторных условиях. Думаю, это еще предстоит увидеть.

### **Dr. Uday Grewal**

Согласен. Это действительно захватывающее время. Мы прошли от называния этих раков орфанными к привнесению персонализированных терапий в клинику. В завершение благодарю всех — доктора Чаухана, доктора Айер и доктора Шахин — за невероятную дискуссию и лидерство в этой развивающейся области. Нашим слушателям — спасибо, что настроились на NETCast. Оставайтесь на связи с NANETS для экспертных дискуссий, пока мы продвигаем науку и уход за пациентами с нейроэндокринными новообразованиями. До следующего раза, я ваш ведущий Удай Греваль, прощаюсь с вами.

### **Dr. Renuka Iyer**

Спасибо.

*Надеемся, вам понравился сегодняшний выпуск NETcast. Если вы пропустили что-либо из сегодняшней программы, вы можете найти запись на нашем сайте [www.nanets.net](http://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](mailto:staff@nanets.net) с вашей идеей программы.*