



**Эпизод 42 - Феохромоцитома и параганглиома (подкаст на испанском языке)
– 08.01.2026**

Все подкасты по ссылкам:

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

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

Drs. Sarimar Agosto, Alejandro Román-González, Camilo Jiménez

Dr Sarimar Agosto Salgado

Добро пожаловать на очередной выпуск NETCast — серии подкастов Североамериканского общества нейроэндокринных опухолей, более известного как NANETS. Данный подкаст создан для того, чтобы приблизить медицинское сообщество к наиболее актуальным темам в области диагностики, лечения и ведения нейроэндокринных новообразований. Наша миссия в NANETS — улучшение результатов лечения пациентов с нейроэндокринными опухолями посредством высококачественного мультидисциплинарного медицинского образования, научных исследований, публикации клинических рекомендаций и постоянного обмена знаниями и инновациями. Меня зовут доктор Саримар Агосто Сальгадо, я онколог-эндокринолог и доцент кафедры онкологии головы и шеи и эндокринной онкологии в Онкологическом центре Моффитта. Моя клиническая и научная деятельность сосредоточена на эндокринных новообразованиях, с акцентом на распространённый рак щитовидной железы и метастатические эндокринные опухоли, включая опухоли надпочечников. Для меня большая честь модерировать этот выпуск и способствовать глубокому и доступному обсуждению важной, но недостаточно освещённой темы в спектре нейроэндокринных опухолей: феохромоцитом и параганглиом. Несмотря на то что нейроэндокринные опухоли являются редкими заболеваниями, они представляют большую ценность для медицинского сообщества. Их диагностическая сложность, биологическая гетерогенность и терапевтические вызовы, которые они ставят, открывают возможности для углубления персонализированных и коллаборативных подходов к ведению пациентов. Сегодня к нам присоединились два эксперта мирового

класса, доктор Алехандро Роман Гонсалес и доктор Камило Хименес Васкес. Вместе они рассмотрят всё: от проблем клинической и генетической диагностики до ограничений и последних достижений. Добро пожаловать, коллеги.

Dr Camilo Jiménez

Спасибо.

Dr Alejandro Román-González

Спасибо. Благодарю за приглашение от NANETS и доктора Саримар, а также доктора Камило.

Dr Sarimar Agosto Salgado

И я благодарна вам за ваше время. Чтобы наша аудитория лучше познакомилась с нашими экспертами, хочу рассказать, что доктор Алехандро Роман Гонсалес — профессор и заведующий отделением эндокринологии Университета Антьокии. Кроме того, он работает интернистом-эндокринологом в больнице Сан-Хуан-де-Диос в Рионегро. На протяжении своей карьеры он был президентом северо-западного отделения и членом правления Колумбийской ассоциации эндокринологии, диабета и метаболизма. В настоящее время он координирует Комитет по смешанной патологии, специализирующийся на надпочечниках и гипофизе, а также входит в состав Комитета по клиническим вопросам Латиноамериканского общества щитовидной железы. Он известен не только своим академическим и клиническим лидерством, но и выдающейся образовательной деятельностью и позитивным присутствием в социальных сетях, где он активно занимается подготовкой новых поколений врачей, а также просвещением пациентов. Наш второй гость сегодня — доктор Камило Хименес Васкес, профессор отделения нейроэндокринных новообразований и гормональных нарушений Онкологического центра MD Anderson. Его исследовательская работа на протяжении карьеры была сосредоточена главным образом на выявлении системных терапий и вариантов лечения феохромоцитом и параганглиом, что напрямую способствовало одобрению FDA двух препаратов, направленных на эти опухоли. Недавно, в Берлине на ESMO 2025, то есть на конференции Европейского общества медицинской онкологии, были представлены инновационные результаты исследования второй фазы препарата белзутифан для распространённых форм феохромоцитомы и параганглиомы. Это же исследование было одновременно опубликовано в *New England Journal of Medicine*, где доктор Хименес выступает первым автором и автором-корреспондентом. Данная публикация считается наиболее значимой в области опухолей надпочечников за всю историю. Должна сказать, что знакома с обоими экспертами лично, и помимо того что они являются выдающимися специалистами в своей области, они также превосходные клиницисты, которые ежедневно делают всё возможное для своих пациентов с искренним участием. Итак, без лишних предисловий, хочу начать с доктора

Романа. По вашему опыту, какие исторические барьеры препятствуют ранней диагностике и оптимальному ведению этих опухолей?

Dr. Alejandro Román-González

Большое спасибо ещё раз за приглашение от NANETS. Возможность работать вместе с доктором Камило и доктором Саримар была незаменимой, и пользуясь случаем, хочу поблагодарить вас за ваши знания и поддержку в моей профессиональной карьере. Я считаю, что основная сложность при феохромоцитоме заключается в том, что, будучи редким заболеванием, большинство врачей не заподозрят эту болезнь. Думаю, это самый критический момент — пациенты с симптомами, указывающими на феохромоцитому или симпатическую параганглиому, несмотря на наличие этих симптомов, остаются без подозрения на данное заболевание. В этом смысле у пациентов с резистентной артериальной гипертензией рутинно не подозревают феохромоцитому. Нас учили типичной триаде феохромоцитомы, которая, к сожалению, не так уж типична. Пациенты могут иметь весьма вариабельные и различные клинические проявления, и некоторые будут испытывать панические атаки и гипертензию, но никто не заподозрит это заболевание. Таким образом, будучи редким заболеванием, которое немногие клиницисты подозревают в своей практике, возникает задержка в диагностике или в подозрении на заболевание. Поэтому я считаю важным обучать врачей, студентов, ординаторов и аспирантов тому, когда следует обследовать или подозревать феохромоцитому у пациента. Важное сообщение: если в какой-то момент вашего клинического мышления вы подумали о феохромоцитоме — исключите феохромоцитому. Думаю, это один из важнейших исторических барьеров. Во-вторых, необходимо обучать соответствующим клиническим контекстам. Не все пациенты с феохромоцитомой имеют лабильную гипертензию или пики гипертензии с последующей гипотензией — некоторые из них имеют стойкую артериальную гипертензию. И у этих пациентов также важно подозревать данное заболевание. Хотя классическая триада может присутствовать у некоторых пациентов, не у всех будет полная триада. Другие исторические барьеры связаны с использованием тестов, которые не столь полезны в диагностике или имеют ограниченную чувствительность и специфичность. В наших странах до сих пор встречаются случаи, когда назначают хромогрин А, ванилилминдальную кислоту или плазменные катехоламины — в то время как сегодня предпочтительны фракционированные метанефрины в плазме или моче. И наконец, ещё одним историческим барьером была фрагментация медицинской помощи. Некоторых из этих пациентов оперируют, но они никогда не попадают на приём к эндокринологу или онкологу, и наблюдение у некоторых из них прерывается.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Отличные замечания. Думаю, это естественно подводит нас к обсуждению другого аспекта — почему даже внутри сообщества специалистов по нейроэндокринным

опухолям эти опухоли остаются менее понятными и менее изученными? Доктор Хименес, мне бы хотелось, чтобы вы подробнее остановились на этом вопросе.

Dr Camilo Jiménez

Спасибо. И да, к сожалению, это реальная ситуация в мире феохромоцитом и параганглиом. Хотя существуют такие общества, как NANETS, Североамериканское общество нейроэндокринных опухолей, которое пыталось укрепить знания об этом заболевании, в контексте нейроэндокринных опухолей, включая гастроэнтеропанкреатические и торакальные, группа феохромоцитом и параганглиом представляет небольшой процент этой популяции. Следовательно, в клинической практике пациенты с этими опухолями часто не попадают к специалистам, несмотря на наличие центров с возможностями и опытом в оценке нейроэндокринных опухолей. И одна из проблем в клинической практике состоит в том, что часто пытаются обобщить или экстраполировать знания, которые мы имеем по нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта или поджелудочной железы, на феохромоцитомы и параганглиомы. Но в действительности феохромоцитомы и параганглиомы — это другие опухоли, они имеют отличное поведение, имеют генетические и молекулярные характеристики, которые сильно отличаются от большинства нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта, и поэтому требуют исследований с иной характеристикой. Всё это вместе определило, что оценка пациентов с феохромоцитомой и параганглиомой была более сложной на протяжении времени. В последние годы мы смогли признать, что феохромоцитомы и параганглиомы — это уникальные, отличные заболевания, из которых мы также можем многому научиться, и эти знания можно применять к другим заболеваниям, учитывая при этом, что то, чему мы учимся от них, также не обязательно обобщаемо. Это важные примеры или важные биохимические, молекулярные или генетические модели, которые помогут нам лучше понять, как функционируют другие заболевания в организме.

Dr Sarimar Agosto Salgado

И этот момент, который вы поднимаете, доктор Хименес, о том, насколько гетерогенным является заболевание и как мы можем экстраполировать определённые диагностические подходы или даже, возможно, методы лечения на другие опухоли, также заставляет меня думать о начале диагностики — каков лучший подход к диагностике этих опухолей? Доктор Роман, вы уже немного упомянули о биохимической роли катехоламинов, метанефринов в плазме. Расскажите немного больше о функциональной визуализации. Каков оптимальный подход к этим опухолям?

Dr. Alejandro Román-González

Мы начинаем с анамнеза и физикального осмотра. В анамнезе важно распознать симптомы или показания для поиска феохромоцитомы. Пациенты с гипертензивной реакцией во время процедур, которые обычно не вызывают гипертензию, например, биопсии, эндоскопии, колоноскопии; молодые пациенты с гипертензией и диабетом; пациенты с надпочечниковыми образованиями, рентгенологические характеристики которых соответствуют инциденталомам с более чем 10 единицами Хаунсфилда; или семейный анамнез, или симптомы, указывающие на лабильную гипертензию с паническими атаками, головной болью, потливостью. Я всегда обучаю своих студентов «П» феохромоцитомы: Пульсирующая боль (Pounding pain) — имея в виду интенсивную головную боль у этих пациентов, бледность (Pallor), потливость или Перспирация (Perspiration), учащённое сердцебиение или Пальпитации (Palpitations), Панические атаки. Эти «П» заставляют подозревать феохромоцитому. Затем мы переходим к измерению фракционированных метанефринов в суточной моче или фракционированных метанефринов в плазме в зависимости от доступности исследования. И как только эти метанефрины будут явно повышены — то есть более чем в 4 раза выше верхней границы нормы лаборатории — и будут исключены ложноположительные результаты, мы должны приступить к локализации опухоли.

Большинство опухолей будут локализованы в брюшной полости — 95% будут в брюшной полости и малом тазу. Лично я очень люблю компьютерную томографию (КТ). Хорошая КТ с контрастным усилением может обнаружить большинство опухолей надпочечников, или те, которые расположены в надпочечниках или других местах. Поэтому моим первым методом визуализации всегда будет КТ. У некоторых пациентов нам понадобится использовать МРТ брюшной полости, и в случае феохромоцитомы мы обнаружим классический симптом «лампочки» — гиперинтенсивность на T2, которая может указывать на присутствие феохромоцитомы. Существуют и другие интересные результаты визуализации при феохромоцитоме, и феохромоцитома очень неспецифична с точки зрения визуализации. И далее третий вопрос — понадобится ли функциональная визуализация, такая как метайодбензилгуанидин (МИБГ) с йодом-123 или 131 в зависимости от доступности в вашем учреждении, ПЭТ с 18-ФДГ, ПЭТ с ДОФА или ПЭТ с галлием. Пациенты, которым нужна функциональная визуализация, — это те, у кого метастатическое заболевание или клинические предикторы злокачественности. Какая функциональная визуализация рекомендуется? Пациентам с мутациями в сукцинатдегидрогеназе В, пациентам с подозрением по данным КТ или МРТ на метастазы, пациентам с патогенными вариантами SDHB или пациентам с симпатическими параганглиомами, где выше риск злокачественности. Теперь помним, что мы уже не говорим о злокачественной феохромоцитоме, а о метастатической феохромоцитоме, которая определяется в основном наличием метастазов за пределами железы. В этом смысле, если у пациента есть какие-либо из этих клинических характеристик, ему понадобится функциональная визуализация. Сложность в том, что есть места, где не все виды функциональной визуализации доступны. У пациентов с

метастатическим заболеванием, которым рассматривается лечение метайодбензилгуанидином, это было бы хорошее исследование при наличии метастазов. И у пациентов с мутациями SDHB особенно хорошо захватывается 18-ФДГ. Хотя большинство руководств рекомендуют проводить ПЭТ с галлием, в зависимости от мутации и заболевания пациента можно рассмотреть МЙБГ с йодом-131 или ПЭТ с ФДГ, который может иметь интересную пользу у пациентов, как я уже упомянул, с мутациями SDHB или в кластере 1.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Большое спасибо за столь исчерпывающий обзор, доктор Роман.

Dr Camilo Jiménez

Могу ли я что-то добавить, если можно?

Dr Sarimar Agosto Salgado

Да, конечно.

Dr Camilo Jiménez

Хотел прокомментировать, потому что это очень интересно. Есть много пациентов с феохромоцитомой или параганглиомой, часто очень больших размеров, часто гормонально активных, но которые оказываются бессимптомными по неясным для нас причинам. То есть пациенты, у которых нет, например, артериальной гипертензии, которые не испытывают учащённого сердцебиения, которые не испытывают головной боли, которые не имеют панических атак, которые не имеют запоров — что является ещё одним симптомом, который часто очень выражен у этих пациентов. И иногда эти случаи обнаруживаются случайно — то, что в медицине называют инциденталомой. Хотел отметить, что у пациентов с опухолями, расположенными в задних отделах брюшной и тазовой полостей, а также грудной полости, рентгенологически одним из дифференциальных диагнозов является феохромоцитома и параганглиома. Поэтому рекомендация — не забывать, что это возможные диагнозы, и да, даже если у пациента нет симптомов, стоит провести оценку плазменных метанефринов. И если необходимо впоследствии перейти к гистологическому диагнозу — делать это при условии, что метанефрины нормальные, потому что многие из этих случаев могут быть случаями феохромоцитомы или параганглиомы.

Хотел это прокомментировать, потому что иногда с клинической точки зрения, как мы видели ранее, они очень гетерогенны и действительно представляют вызов даже в момент диагностики.

Dr. Alejandro Román-González

Еще один очень интересный момент, который только что упомянул доктор Камило, заключается в том, что у некоторых пациентов с инциденталомы, или тем, что выглядит как инциденталомы, при ретроспективном обследовании обнаруживаются ранее жалобы на головные боли, сердцебиение и запоры. Другими словами, у пациента с инциденталомой и феохромоцитомой как причиной инциденталомы, вероятно, уже имелись некоторые симптомы, указывающие на это заболевание.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Это ключевые детали, потому что в нашей аудитории могут быть клиницисты, которые, возможно, не понимают этого. И это жемчужины для учёта в повседневной практике при оценке пациентов. И вы упоминали, доктор Роман, о доступе к терапиям, доктор Хименес также комментировал определённые локализации. И это сразу заставляет меня думать о важности мультидисциплинарного ухода за этими пациентами. Прежде чем продолжить углубляться в биологию опухоли и модальности лечения, я хотела бы, чтобы доктор Хименес прокомментировал, как влияет фрагментация между различными специальностями — эндокринологией, онкологией, генетикой, онкохирургией — на задержки в диагностике у этих пациентов и какие есть рекомендации по ограничению этих барьеров.

Dr Camilo Jiménez

Конечно, и это реальная проблема. Это реальная проблема по всему миру. Когда сталкиваешься с редким заболеванием и заболеванием, которое является сложным, как феохромоцитомы и параганглиомы, как и множество других форм опухолей или рака, очень важна мультидисциплинарная работа и в идеале наблюдение пациентов в центрах, где есть опыт ведения заболевания. И это подразумевает работу многих специальностей одновременно. Например, мы предлагаем создание мультидисциплинарных рабочих групп и надпочечниковых консилиумов, где обсуждаются случаи феохромоцитомы, параганглиомы и другие, с участием многих специальностей: патологии, ядерной медицины, радиологии, хирургии, урологии, эндокринологии и онкологии. И никогда не забывайте о генетическом аспекте, потому что все они могут определить, как правильно охарактеризовать заболевание, как лучше его понять и как улучшить варианты лечения. Именно это позволяет нам обеспечить наилучшее возможное лечение для всех этих пациентов. В той или иной степени задействованы все специалисты. Как мы видели ранее, радиологический диагноз феохромоцитомы или параганглиомы в значительной степени определяется хорошим радиологом. Хирургическое вмешательство зависит от очень хорошего онкохирурга, эндокринного хирурга или очень хорошего уролога, в зависимости от локализации опухоли, или иногда торакального хирурга. Подготовка этих пациентов к операции и полная диагностическая оценка зависят от эндокринологов. И очень важно

учитывать, что всем им рекомендуется генетическое консультирование и генетические исследования, чтобы понять происхождение заболевания, предсказать его поведение, возможно, определить, как их следует лечить в будущем, и что важно — защитить других членов семей этих людей, которые также могут быть носителями генетической мутации, ведущей к развитию заболевания. С этой точки зрения, мы продвигаем в Соединённых Штатах создание центров передового опыта по ведению феохромоцитом и параганглиом, как вы их видите, например, для пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы. И это инициатива, цель которой — помочь различным учреждениям развиваться и предоставлять лучшее лечение пациентам, одновременно обеспечивая пациентам доступ к ним и получение наилучшего возможного лечения.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Отлично. Итак, еще одно сообщение для нашей уважаемой аудитории: если среди нас есть пациенты с недавно диагностированным заболеванием, важно постараться найти центр передового опыта с междисциплинарным подходом к лечению, чтобы получить лучший вариант индивидуализированного лечения.

Dr Camilo Jiménez

Важно упомянуть, извините, что перебиваю, также группы поддержки пациентов. Часто они могут точно знать, какие это центры. Например, в Соединённых Штатах они существуют, говорят на английском, говорят на испанском и могут сориентировать человека в зависимости от места проживания, как связаться с различными специалистами, которые важны для них. Нужно также учитывать, что есть определённые центры, которые по политическим или административным причинам не могут претендовать на титул центров передового опыта. Тем не менее, это центры с историческим и научно признанным опытом в ведении этого заболевания, которые могут быть вариантами для пациентов. И, к счастью, медицина и технологии развиваются. Такие возможности, как телемедицина и сотрудничество между коллегами, занимающимися этими опухолями, значительно облегчают мультидисциплинарное обсуждение, иногда за пределами географических границ.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Я хотела бы, чтобы мы углублённо обсудили биологию этих опухолей, потому что это очень интересно. При феохромоцитоме и параганглиоме мы часто говорим на английском о «clusters», или «молекулярных группах» на испанском. И мне хотелось бы, чтобы доктор Хименес объяснил, как клинически и биологически различаются опухоли молекулярной группы 1, или кластера 1, связанного с псевдогипоксией, от опухолей молекулярной группы 2, связанных с активацией

сигнальных путей киназ, таких как RET, нейрофиброматоз 1. И как эти различия влияют на поведение, метастатический риск и, в конечном счёте, выбор терапии.

Dr Camilo Jiménez

Это действительно очень интересная часть, потому что впервые позволяет нам классифицировать феохромоцитомы или параганглиомы, по крайней мере с молекулярной точки зрения. Это то, что мы называем семействами опухолей. В настоящее время существует три семейства, или кластера. Семейство номер один, кластер номер один, характеризуется молекулярным окружением псевдогипоксии. Что означает псевдогипоксия? Это просто означает, что кислород есть, но кислород не может использоваться для производства энергии. Это соответствует состоянию псевдогипоксии. Это пациенты, у которых, например, есть мутации или патогенные герминальные варианты генов, кодирующих фермент или, точнее, ферментный комплекс — очень важный комплекс сукцинатдегидрогеназы. Комплекс сукцинатдегидрогеназы — это митохондриальный комплекс номер два. Он является частью цикла Кребса, цикла трикарбоновых кислот. Он необходим для производства энергии клеткой. Он необходим для использования этой энергии клеткой через метаболизм кислорода. Таким образом, если у нас есть мутация, которая препятствует активации этого комплекса, как мы видим при синдромах параганглиомы типа 1, 2, 3, 4 или 5, мы просто не сможем использовать кислород для производства энергии, несмотря на его наличие. И это то, что мы называем состоянием псевдогипоксии. Рядом с этими синдромами параганглиомы мы находим болезнь фон Хиппеля-Линдау как ещё один важный пример псевдогипоксии.

И что очень важно, есть заболевания, которые не являются наследственными — параганглиомы или феохромоцитомы, которые не являются наследственными, которые также часто имеют молекулярное окружение псевдогипоксии. Это было определено очень мощными молекулярными исследованиями, которые начали проводиться в начале этого века, первоначально под руководством доктора Патрисии Дэйи и её группы в Юго-Западном университете Техаса в Сан-Антонио, где она обширно работала над идентификацией молекулярных характеристик этих опухолей. Опухоли, принадлежащие к семейству номер один, кластеру номер один, характеризуются нарушением производства адреналина, хотя они могут производить дофамин и норадреналин. И по сравнению с другими семействами, они представляют больший интерес с точки зрения выработки адреналина, поскольку могут представлять большую сложность, учитывая, что большинство опухолей, которые распространяются, ведут себя как злокачественные опухоли или как рак, принадлежат к первому семейству. Около 80-85% метастатических феохромоцитом или параганглиом относятся к этой группе. Семейство номер два характеризуется изменениями в молекулярных путях, связанных с активацией рецепторов типа тирозинкиназы. Классические примеры — множественная эндокринная неоплазия типа 2, нейрофиброматоз типа 1, и пациенты с мутациями или патогенными герминальными вариантами генов TMEM127 и MAX. В отличие от опухолей, принадлежащих к семейству номер один, опухоли семейства номер два

более дифференцированы и имеют способность производить адреналин наряду с норадреналином. И у них, хотя метастазы могут существовать, риск метастатического заболевания ниже, до такой степени, что только 10% опухолей со злокачественным или метастатическим поведением принадлежат к семейству номер два. Семейство номер три — наименее изученное из всех, к счастью, это самое маленькое из всех семейств, связано с изменениями в метаболическом пути WNT и, по-видимому, имеет более агрессивное поведение, хотя нам нужно провести больше исследований в этих случаях. Если вы спросите меня, я видел некоторых пациентов, принадлежащих к семейству номер три, но в реальной клинической практике они очень редки. Теперь, с точки зрения лечения, учитывая недавнее одобрение белзутифана, который является единственным пероральным препаратом, одобренным FDA для лечения опухолей типа феохромоцитомы и параганглиомы в Соединённых Штатах, да, есть мнение, что именно пациенты, относящиеся к семейству номер один, получают наибольшую пользу от использования белзутифана, поскольку эта молекула занимается стабилизацией этого окружения псевдогипоксии. Однако нужно учитывать, что, например, в опухолях семейства номер два метаболические изменения в конечном счёте также могут приводить к механизму псевдогипоксии, который, возможно, также может эффективно модифицироваться использованием таких препаратов, как белзутифан.

Dr. Alejandro Román-González

Позвольте мне, доктор Саримар, добавить кое-что здесь. Две вещи, которые я хотел бы добавить относительно семей, которые, возможно, не так связаны с молекулярной частью. Но помните, что феохромоцитома и параганглиома — я думаю, феохромоцитома — это первая опухоль или опухоль, которая подтверждает теорию о том, что изменения в метаболизме порождают рак, неоплазию — теорию доктора Варбурга, где эти изменения метаболизма производят неоплазию или рак.

Я думаю, эта деталь очень интересна, потому что иногда теряется важность этих физиологических путей митохондриального комплекса 1, 2, 3, 4 и их связь с циклом Кребса. И во-вторых, факт существования гипоксии или псевдогипоксии делает так, что распространённость этих опухолей, особенно параганглиом головы и шеи, выше в местах с обычно более низким содержанием кислорода. То есть на высотах, таких как Непал, Гималаи, в Колумбии на нагорье Кундибойяка, в Перу, где эти большие высоты, или в Эквадоре, приводят к увеличению распространённости параганглиом, особенно головы и шеи.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Очень интересно. И доктор Роман, слушая доктора Хименеса о различных вариантах в этих молекулярных группах, понимаешь, что это заболевание, как мы видим каждый день в наших клиниках, очень гетерогенно. Нет двух одинаковых случаев. И мне хотелось бы, чтобы вы объяснили нашей аудитории, какое концептуальное заблуждение сохраняется относительно этого «супергероя».

Каково предполагаемое доброкачественное поведение этих опухолей и какова реальность, с которой мы сталкиваемся в повседневной практике при лечении этих пациентов?

Dr. Alejandro Román-González

Это очень важный клинический вопрос, потому что, к сожалению, мы продолжаем видеть пациентов, которых оперируют по поводу феохромоцитомы — опухоли 3, 4, 5 или 6 сантиметров. Это успешная операция, но их выписывают, говоря, что это доброкачественная опухоль, что она не будет метастазировать или не имеет метастазов, и что их можно отстранить от дальнейшего наблюдения. Это концептуальное или историческое заблуждение привело к тому, что пациенты приходят к нам с метастатическим заболеванием через годы после операции, и в этот промежуток времени между операцией и консультацией с онкологом-эндокринологом они никогда не проходили визуализационного или лабораторного наблюдения, потому что им всегда говорили, что это доброкачественная опухоль. В 2017 году Всемирная организация здравоохранения признала, что мы не можем говорить о злокачественных феохромоцитомах или параганглиомах, учитывая, что каждая опухоль может иметь потенциал метастазирования и что этот потенциал метастазирования не может быть установлен со 100% уверенностью на основе клинических, лабораторных или даже патологических переменных. Таким образом, Всемирная организация здравоохранения, несмотря на признание существования определённых клинических или патологических факторов, которые могут предсказывать злокачественность, эта распространённость или развитие метастазов или злокачественности непредсказуемы в 100% случаев. Это всегда создаёт ложную безопасность у пациентов и клиницистов, что метастазы не появятся, а метастазы могут появиться поздно: через 5, 10, 15 или 20 лет. И дополнительно систематически игнорировались или забывались генетические основы. И как сказал доктор Камило Хименес сейчас, эти пациенты всегда требуют оценки генетика, и когда у нас есть пациенты, которые ретроспективно имели патогенный герминальный вариант SDHB, возможно, наблюдение было бы более пристальным и мы обнаружили бы метастазы немного раньше, как мне кажется. Поэтому мы должны признать, что риск метастазов — это непрерывная переменная, а не бинарная переменная. То есть не «нет риска метастазов или есть риск метастазов» — это переменная, которая может быть непрерывной у наших пациентов, непредсказуемой с полной клинической уверенностью, и каждый пациент будет иметь метастатический потенциал. Это означает, что все наши пациенты будут требовать наблюдения во времени, даже если они были успешно прооперированы в прошлом.

Dr Camilo Jiménez

И я думаю, простите, что перебиваю, но это очень важно. Если хотите посмотреть на это прагматично — нет, все феохромоцитомы и параганглиомы должны

рассматриваться как рак, всё просто. Именно так их следует рассматривать, чтобы обеспечить надлежащее наблюдение и оценку.

К счастью, большинство из них не метастазирует; большинство излечимы — речь идёт о 70%, 95% случаев. Но есть 25%, у которых будет метастатическое заболевание, которое может присутствовать в момент обнаружения первичной опухоли или может появиться, как упоминал доктор Роман, через месяцы, годы или десятилетия после обнаружения первичной опухоли. Но чтобы отдать этой болезни должное, потому что действительно так и есть, это заболевание, которое с самого начала должно рассматриваться как форма рака.

Dr. Alejandro Román-González

Пример, доктор Камило — рак щитовидной железы. Рак щитовидной железы размером один или два сантиметра — это рак, даже если нет метастазов в лимфоузлах или нет отдалённых метастазов.

Dr Camilo Jiménez

Полностью согласен с вашей концепцией, профессор.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Я также полностью согласна с концепциями, которые вы оба подняли в нашей дискуссии, и если среди наших слушателей есть пациенты, я всегда подчеркиваю один важный момент при предложении генетического тестирования. Важно подчеркнуть, что это не только польза для оценки возможного наличия других членов семьи, которые могут быть затронуты заболеванием, но также приносит прямую пользу самому пациенту, потому что позволяет нам иметь представление о возможном поведении заболевания, а также о необходимости скрининга на какую-либо другую ассоциированную опухоль. Так что очень важно рассмотрение генетической оценки для каждого пациента с диагнозом феохромоцитомы или параганглиомы. И переходя теперь к доступным терапиям, доктор Роман, мне бы хотелось, чтобы мы обсудили пользу хирургии для первичной опухоли. Как решить между локальной терапией, облучением и началом более системной терапии. Исторически долгое время использовались цитотоксические химиотерапии. По вашему опыту, какова их эффективность и какие ограничения мы имеем?

Dr. Alejandro Román-González

Большое спасибо. Этот вопрос довольно сложный и обширный. Единственный потенциально излечивающий вариант для пациента с локализованной феохромоцитомой или параганглиомой — это хирургическая резекция в руках экспертов, как упоминал доктор Камило: урологов, онкохирургов или эндокринных хирургов. У пациента с локализованной опухолью лечение, которое вылечит этого пациента, — это хирургия, с теми соображениями, которые мы уже упомянули, что

всегда будет существовать риск метастазов. Большой вопрос — получит ли пациент с метастатическим заболеванием пользу от резекции первичной опухоли или получит ли пользу от удаления метастазов. Какова была бы возможность для этих пациентов с такого рода вмешательством? У нас есть некоторые ретроспективные данные, свидетельствующие о том, что удаление первичной опухоли может привести к улучшению показателей выживаемости, уменьшению опухолевой нагрузки, улучшению состояния при гипертензии и снижению уровня катехоламинов. Таким образом, у пациентов с метастатическим заболеванием и первичной опухолью возможность резекции первичной опухоли, с циторедукцией метастазов или без нее, должна обсуждаться в междисциплинарной команде. Это, очевидно, включает обсуждение между эндокринологом, онкологом и хирургом, у которого может быть выполнена резекция. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные, включая сопоставление по индексу предрасположенности, указывают на то, что даже пациенты с высокой или низкой опухолевой нагрузкой могут получить пользу от резекции первичной опухоли. Кроме того, интересны варианты местного лечения, особенно у пациентов с метастазами в кости. Использование лучевой терапии или радиохирургии может помочь контролировать боль и предотвратить такие осложнения со стороны скелета, как переломы, и даже уменьшить боль у пациентов с метастазами в позвоночник. Использование других методов местного лечения, таких как эмболизация, терапия, направленная на печень или радиохирургия, также полезно у некоторых пациентов. Таким образом, в контексте метастазов в кости лечение с помощью лучевой терапии или других вмешательств может помочь уменьшить боль у этих пациентов. Однако следует отметить, что имеющиеся данные ограничены, большинство исследований носят ретроспективный характер, и всегда существует риск возникновения или провоцирования катехоламинового криза у таких пациентов. Поэтому необходима специализированная команда по ведению таких пациентов, с надлежащей подготовкой к альфа- и бета-блокаде и соответствующей индукционной терапией для обеспечения клинического успеха во время этих вмешательств и предотвращения осложнений. Опять же, это должно решаться на мультидисциплинарном консилиуме и прежде всего оценивать пациента — какова его опухолевая нагрузка, какова скорость прогрессирования опухоли, где локализованы метастазы и каков клинический фенотип или какие симптомы испытывает пациент. Потому что возможно, что у пациентов с олигометастатическим заболеванием — определяемым как, это противоречивый термин в литературе, от 2 до 5 метастазов — в этом сценарии с медленной скоростью прогрессирования могут быть более полезны локальные терапии. Теперь что касается цитотоксической химиотерапии, которая в основном представляет собой схему CVD (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин), у этих пациентов доказательства ретроспективные, из большинства центров. Первая статья, опубликованная по CVD, была в 1985 году с 3 пациентами. У нас есть некоторые метаанализы исследований из 4 центров, в которых эти пациенты могут получать клиническую пользу. Но, к сожалению, не все пациенты отвечают. Поэтому я думаю, что ограничения химиотерапии — это качество имеющихся у нас

доказательств. Но она имеет очень важную роль у пациентов с очень быстрым прогрессированием заболевания или высокой опухолевой нагрузкой, которые очень симптоматичны. У таких пациентов химиотерапия приносит значительную пользу, а некоторые могут достичь частичного ответа, который может быть даже длительным, с клиническими преимуществами в виде снижения уровня катехоламинов, уменьшения опухолевой нагрузки и снижения симптомов, связанных с этим заболеванием. Мы должны признать, что, к сожалению, из-за редкости этой опухоли качество доказательств очень ограничено, но да, она используется в некоторых конкретных контекстах, особенно, как я уже упоминал, у пациентов с высокой опухолевой нагрузкой или быстро прогрессирующим заболеванием.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Спасибо за этот обзор. И когда в повседневной практике мы сталкиваемся с принятием терапевтических решений, недавно с одобрением белзутифана этот препарат всё больше будет занимать основную роль в использовании как системной терапии. Однако это не единственный вариант, который у нас был исторически. Очевидно, мы имели ранее — были радиофармпрепараты, рассматривался МЙБГ высокой специфичности, в одобрении которого доктор Хименес сыграл решающую роль, и даже в определённых сценариях при нейроэндокринных опухолях используются другие радиофармпрепараты, такие как Lutathera. Итак, я хотела бы, доктор Хименес, узнать вашу перспективу относительно того, какова теперь роль радиофармпрепаратов при феохромоцитоме и параганглиоме и как повлияла отмена МЙБГ высокой специфичности на текущее ведение.

Dr Camilo Jiménez

Большое спасибо, потому что это очень важный вопрос и сложный ответ, который я вам дам. Говоря о роли радиофармпрепаратов — да, я убеждён, что радиофармпрепараты играют важнейшую роль в лечении нейроэндокринных опухолей, не только феохромоцитом или параганглиом, но как также было продемонстрировано, важны в лечении гастроэнтеропанкреатических и торакальных опухолей.

Теперь проблема, которую мы имеем при феохромоцитоме и параганглиоме, — использование таких препаратов, как, например, лютеций-177-dotatate или Lutathera, было обобщено в использовании без очень солидной научной базы для их применения. И это было проблемой, потому что это очень дорогой препарат, это препарат, который считается первой линией во многих учреждениях для лечения этого заболевания, но когда смотришь на результаты, результаты могут быть хорошими у некоторых пациентов, но у других просто не видишь даже терапевтического ответа. В реальности, когда видишь положительные ответы, это, возможно, период стабилизации, который по большей части не очень длительный. И это очень дорогой препарат. К чему я веду — это препарат, который для

использования при лечении феохромоцитомы и параганглиомы действительно требует исследований, в идеале мультидисциплинарных, международных, проспективного типа, очевидно, которые позволят определить пользу, которую препарат мог бы иметь для этой популяции. . И это важно. И я не против него. Просто думаю, что нам нужна более солидная база для его использования. Я его назначал — да, потому что у нас не много доступных методов лечения. И как говорил один испанский философ ранее: «Я — это я и мои обстоятельства». Мы говорим сейчас в подкасте NANETS, который во многом связан с Соединёнными Штатами, где есть много терапевтических опций. Но есть другие страны мира, где, например, терапевтические опции — это в основном лютеций-dotatate или химиотерапия, или оба. И в большинстве, если мы найдём терапевтическую опцию, возможно, единственная — это химиотерапия. Так что, как упоминал доктор Роман Гонсалес, химиотерапия предпочтительна для пациентов с быстро прогрессирующим заболеванием и очень большой опухолевой массой. Но если то, что у вас есть, — только это, и это пациент с прогрессирующим заболеванием, даже если оно не такое быстрое, и опухолевая масса необязательно такая большая — ну, это то, что есть, это то, что придётся использовать, потому что снова — я — это я и мои обстоятельства. И к этому я привяжу метайодбензилгуанидин (МЙБГ). Метайодбензилгуанидин был введён в клиническую практику в 1979 году как инновационный препарат, способный доставлять летальную радиоактивность в опухолевые клетки феохромоцитомы и параганглиомы. И с тех пор его начали использовать без реального одобрения со стороны регуляторных агентств, таких как FDA, просто потому, что многие феохромоцитомы и параганглиомы показывали накопление препарата. И если вы спросите меня, подобно тому, что мы видим с лютецием-dotatate, есть некоторые пациенты, которые показывали какой-то тип терапевтического ответа: было уменьшение размера опухоли, возможно, стабилизация, улучшение гормональных симптомов и снижение биохимических маркеров. Но никогда не было клинического исследования, которое могло бы оценить, какова идеальная доза для определения и лечения этих пациентов. Впоследствии появилась новая форма метайодбензилгуанидина, которая привлекла внимание FDA — то, что мы знаем как AZEDRA или метайодбензилгуанидин высокой специфичности, который стал первым препаратом, одобренным FDA. Это препарат, который, в отличие от предыдущего, имел исследование фазы 1, которое продемонстрировало идеальную дозу для лечения, максимальную приемлемую и переносимую дозу для пациентов, и которое привело к очень интересным результатам с частотой объективного опухолевого ответа 24-26% и частотой клинической пользы более 90%, с некоторыми пациентами, имеющими ответы, длящиеся несколько лет. И сейчас некоторые из этих пролеченных пациентов, которых я наблюдаю, отвечают уже 8, 9, 10 лет и продолжают отвечать на препарат. К сожалению, препарат был снят с клинической практики в 2024 году, и это было разрушительно для мира феохромоцитомы и параганглиомы в Соединённых Штатах, где он существовал, потому что мы остались без одобренного FDA лечения в тот момент. Я не говорю, что это был лёгкий препарат с точки зрения токсичности. Токсичность была ясно

признана, он вызывал подавление костного мозга, но большинство пациентов восстанавливались без каких-либо проблем. И как химиотерапия и как лютеций-dotatate, он также был связан с риском вторичных раков, таких как лейкемия или миелодисплазии костного мозга. Но этот риск был легко принят, учитывая потенциальную пользу от препарата. Мы остались без него; его больше не существует, и сообщение было несколько негативным в том смысле, что сказали: ну, не стоит много инвестировать в исследования для такого редкого заболевания, как это. Однако, к счастью, во время отмены исследование фазы 2 белзутифана уже было активно, набирало пациентов. И это в конечном счёте продемонстрировало, что да, стоит продолжать работать, искать препараты для этих пациентов. И надеюсь, в будущем мы сможем снова увидеть метайодбензилгуанидин высокой специфичности как доступный препарат в арсенале против феохромоцитом и параганглиом, которые не излечимы.

Dr. Alejandro Román-González

Да, я думаю, очень интересно то, что упомянул доктор Камило относительно доказательств по лютецию. И лютеций — доказательства были низкого качества, учитывая, что это ретроспективные исследования, мало проспективных исследований, и в лучшем случае он даёт нам стабилизацию заболевания. И если сравнить — очевидно, нельзя делать сравнения — но в метаанализах химиотерапии частичный ответ при химиотерапии может быть до 30% по сравнению со стабилизацией заболевания. Поэтому с нашей стороны света действительно вызывает удивление столь частое применение лютеция по сравнению с другими терапиями, которые могут давать дополнительные преимущества, которые, на мой взгляд, могут быть лучше или значительнее.

Dr Camilo Jiménez

Конечно, и одна из моих тревог на данный момент в связи с одобрением белзутифана заключается в том, что использование терапий, которые не были хорошо изучены, таких как лютеций, может внезапно спровоцировать механизмы резистентности, из-за которых, когда происходит прогрессирование заболевания на фоне лютеция, это препятствует работе последующих препаратов у пациентов (с феохромоцитомой и параганглиомой). Суть в том, что мы обязаны соблюдать строгие научные стандарты и национальные регуляторные нормы, касающиеся одобрения лекарственных средств. В идеале мы должны начинать лечение наших пациентов препаратами, уже официально одобренными, и, конечно же, использовать имеющуюся информацию для лучшего понимания того, как их комбинировать или как выстроить оптимальную последовательность терапии.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Полностью согласна с вами, доктор Хименес. Тем не менее, учитывая, что в нашей аудитории могут быть разные клиницисты глобального испаноязычного мира в

разных регионах Латинской Америки, где доступ к лекарствам отличается, и даже внутри Соединенных Штатов, где могут существовать противопоказания к определенным препаратам, при этих редких опухолях важно знать, какие варианты были изучены, и те, которые нам часто приходилось внедрять до недавнего одобрения белзутифана, и один из них, который я использовала для контроля опухоли, должны сказать, — это ингибиторы тирозинкиназы или ИТК, такие как кабозантиниб. И я хотела бы, чтобы доктор Роман поделился своим опытом их применения, особенно учитывая, что это противоангиогенные препараты при заболевании, у которого пациенты уже могут иметь гипертонию, связанную с избытком катехоламинов. Как управлять этим гипертоническим риском у таких пациентов?

Dr. Alejandro Román-González

Ну, вопрос очень интересен. Ингибиторы тирозинкиназы при феохромоцитоме изучены в нескольких исследованиях. У нас есть несколько вариантов, и все больше таких препаратов появляется в разных частях мира. Например, в Колумбии кабозантиниб не одобрен для лечения феохромоцитомы, но он зарегистрирован для рака почки и гепатоцеллюлярной карциномы. Я применял кабозантиниб у пациентов с медуллярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой, когда другие терапии были недоступны. Мы используем несколько препаратов. Один из них — сунитиниб. У нас есть небольшие исследования с ленватинибом и с такими препаратами, как акситиниб или пазопаниб, и самая большая трудность, с которой сталкиваются, — это степень гипертонии, которая может быть на фоне этих препаратов. При заболевании, которое само по себе вызывает гипертонию и может провоцировать катехоламиновые кризы. Так что, возможно, самое интересное исследование, которое у нас есть, — это исследование кабозантиноба, опубликованное доктором Камило Хименесом в *Lancet Oncology*. Это исследование, клиническое испытание фазы 2, с очень красивым названием, очень красивым именем — исследование Nathalie. В основном благодаря поддержке, которую оказала Натали Пападам для финансирования этого исследования. В этом исследовании использовалась средняя доза кабозантиноба 60 миллиграммов, а не 140. Это сделало артериальное давление немного более контролируемым, и это исследование включало 17 пациентов. Пациенты были очень хорошо управляемы с точки зрения артериального давления. Им необходимо было иметь контролируемое артериальное давление ниже 140 на 80 за две недели до начала приема препарата. И это похоже на то, что я делаю при раке щитовидной железы с ленватинибом, где провожу немедленный контроль. То есть, первоначальный контроль артериального давления перед использованием препарата. Пациенты, принимающие кабозантиниб, могли иметь в начале приема этого лекарства повышение артериального давления, которое легко контролировалось увеличением дозы гипотензивных препаратов. Но самое интересное для меня то, что по мере прогрессирования исследования артериальная гипертензия улучшалась. Это говорит нам о том, что такой препарат, как ингибитор тирозинкиназы, при правильном управлении с предварительным контролем

артериальной гипертензии и тесным мониторингом пациента — пациенты должны были отправлять свое артериальное давление или мониторить его каждый день и иметь тесный контакт с группой ухода клинического исследования, — позволяет ингибиторам тирозинкиназы надлежащим образом применяться в этом контексте и что в долгосрочной перспективе, по мере уменьшения опухоли, улучшается артериальное давление. Таким образом, не только в этом заболевании мы добились уменьшения размера опухоли у многих пациентов, с точки зрения критериев RECIST, уменьшение у 25% пациентов по RECIST, но у большинства было уменьшение опухоли, а также снижение артериального давления или контроль артериального давления. Поэтому я думаю, что это также альтернатива в местах, где у нас есть доступ к кабозантинibu, или в местах, где нет доступа к этой молекуле, использовать также сунитиниб, по которому есть еще три исследования, но помня, что нужно контролировать артериальное давление. С физиологической точки зрения, учитывая, что кабозантиниб — это самый мощный противоангиогенный препарат, который у нас есть, и который имеет особое ингибирование с-MET, с точки зрения ингибиторов тирозинкиназы, он должен быть препаратом выбора. И это снова подчеркивает мультидисциплинарный аспект. То есть, это препараты, которые обычно назначаются онкологами, а не эндокринологами, но это подразумевает совместную работу с эндокринологом, возможно, кардиологом, нефрологом, которые помогают контролировать артериальную гипертензию. Люди с опытом совместной работы.

Я даже помню первого пациента в этом исследовании, доктор Камило, в то время, когда я был в MD Anderson, и это переносимый препарат, у него был синдром кистей и стоп 2-й степени, который он очень хорошо перенес, он был очень сильным человеком, и ко 2-му курсу уже было заметно уменьшение размера опухоли на ощупь, у пациента были пальпируемые печеночные массы, и уже ко 2-му курсу можно было пропальпировать уменьшение размера опухоли, и с точки зрения артериального давления, это был препарат, который пациент перенес должным образом. Так что это альтернатива и хороший контроль со стороны мультидисциплинарной группы, участвовавшей в клиническом исследовании, который позволил ингибитору тирозинкиназы, который может вызывать гипертонию, быть хорошо переносимым с точки зрения кардиоваскулярной системы.

Dr Sarimar Agosto Salgado

А насколько важен такой контроль и мониторинг даже в домашних условиях? Это позволяет пациенту следить за своим артериальным давлением. Я даю своим пациентам дневник для записи показаний дважды в день, и мы поддерживаем очень тесную связь. Точно так же, как необходимо контролировать артериальное давление до начала лечения, когда мы видим противоопухолевый эффект и улучшение показателей артериального давления, нам также необходимо быть осторожными, поскольку может потребоваться постепенное снижение интенсивности действия антигипертензивных препаратов. Таким образом, это пациенты, за которыми нам необходимо внимательно следить не только за

симптомами, которые могут вызывать эти лекарства, но и за их жизненными показателями и, конечно же, за результатами анализов на наличие различных электролитных нарушений. Однако все чаще мы наблюдаем смещение баланса в сторону использования Белзутифана в связи с исследованием LightSpark, и я хотела бы, чтобы доктор Камило Хименес обсудил важность биологического ингибирования этого гипоксия-индуцируемого фактора (HIF), результаты исследования в отношении продолжительности лечения, контроля заболевания, снижения потребности в антигипертензивных препаратах и управления нежелательными явлениями, поскольку, по моему опыту, этот препарат переносится довольно хорошо. Я прошу своих пациентов не только внимательно следить за давлением, но и приобрести пульсоксиметр для контроля сатурации. Хотелось бы услышать от вас напрямую основные выводы исследования и как вы внедряете такой мониторинг в повседневную практику.

Dr Camilo Jiménez

Этот препарат действительно очень интересен, поскольку является ярким примером прецизионной медицины. Он уникален по сравнению с другими противораковыми препаратами, поскольку является ингибитором транскрипционного фактора, который изначально считался неконтролируемым или не поддающимся воздействию. А ведь именно эти транскрипционные факторы регулируют экспрессию множества генов, участвующих в росте опухолевых клеток. Следовательно, воздействуя на них, мы можем одновременно подавлять экспрессию многих генов — теоретически это очень выгодный подход.

Исследование показало положительные результаты. Однако следует признать, что не все пациенты отреагировали на белзутифан. 15% пациентов не отреагировали, 85% отреагировали, и показатели ответа в основном выражались в стабилизации заболевания или уменьшении размера опухоли, как вы упомянули, доктор Агосто. Объективный ответ составил 26%, остальные пациенты имели стабилизацию заболевания; ни у одного не наблюдалось полного ответа (полного исчезновения болезни). Но особенно поразило то, что у большинства пациентов эффект оказался длительным — средняя продолжительность ответа составила около 22 месяцев. На сегодняшний день в клинической практике есть пациенты, которые получают белзутифан уже более четырех лет.

Это сопровождалось клиническими улучшениями: снижалась гормональная секреция и улучшалась артериальная гипертензия, обусловленная избытком катехоламинов. Кроме того, качество жизни пациентов либо сохранялось, либо улучшалось со временем, а нежелательные явления оказались приемлемыми. Иными словами, польза от препарата значительно превышала потенциальный токсический эффект, что делает его по-настоящему впечатляющим средством в онкологии. Но будет ли он применяться у всех? В США он сейчас является терапией первой линии после одобрения FDA. Однако я не могу рекомендовать его как первую линию, например, при быстро прогрессирующем заболевании, поскольку, согласно данным исследования, препарат действует медленно. В таких случаях, вероятно, стоит комбинировать его с химиотерапией или ингибиторами

тирозинкиназы. Более того, мы также упомянули, что со временем развиваются механизмы резистентности, и внезапно у пациентов, которые ранее лечились другими препаратами, эти механизмы резистентности уже существуют и препятствуют применению такого препарата, как белзутифан, на определенном этапе, когда заболевание прогрессирует, несмотря на другие методы лечения. Суть в том, что нам нужно больше узнать о заболевании, и это должно дать нам возможность провести клинические исследования, которые позволят нам сочетать белзутифан с другими методами лечения или изучать последовательные схемы терапии.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Доктор Камило, у меня вопрос по управлению нежелательными явлениями. Как вы подходите к лечению анемии у этих пациентов?

Dr Camilo Jiménez

Анемия развивается у 88% пациентов. Многие пугаются, думая, что она может быть тяжёлой. И действительно, некоторым пациентам требовались переливания эритроцитарной массы или назначение рекомбинантной эритропоэтина. Однако эта анемия не является прогрессирующей. Наблюдается начальное снижение продукции эритроцитов вследствие подавления синтеза и секреции эритропоэтина в почках — это часть механизма действия белзутифана. Затем состояние стабилизируется. И я бы сказал, что у подавляющего большинства пациентов, у которых развивается анемия, если и возникают симптомы, то это очень легкие симптомы усталости, и со временем организм адаптируется до такой степени, что большинству не требуются переливания крови. Однако важно помнить, что у пациентов с метастатической феохромоцитомой и параганглиомой часто бывают костные метастазы, поражение костного мозга и ранее проведённые терапии (лучевая терапия, радиофармпрепараты, химиотерапия), которые истощают резервы костного мозга. В таких случаях необходимо проявлять особую осторожность, поскольку могут наблюдаться более запущенные формы анемии. Поэтому пациенты, начинающие лечение белзутифаном, должны проходить клиническое обследование, возможно, каждые две недели на начальном этапе, для контроля уровня гемоглобина и гематокрита. Если у пациента наблюдаются выраженные симптомы и критический уровень гемоглобина — например, приближающийся к значению ниже 8 — следует рассмотреть, например, переливание эритроцитов или применение рекомбинантного эритропоэтина для купирования состояния.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Считаете ли вы, что следует рассматривать более ранние вмешательства — даже у пациентов без тяжёлых симптомов или с умеренно выраженным состоянием? Исторически мы вели некоторых пациентов под активным наблюдением, не

назначая системную терапию, если не было угрожающих локализаций или быстрой прогрессии. Но, услышав о таких результатах, думаете ли вы, что это изменит момент начала системной терапии при феохромоцитоме и параганглиоме?

Dr Camilo Jiménez

Я не знаю, потому что, думаю, это зависит от обстоятельств конкретного человека. В конечном итоге, имеющиеся у нас методы лечения ограничены, и решение лечащего врача на данном этапе очень важно учитывать, а также ситуацию пациента. Например, у вас может быть бессимптомный пациент с идеальным функциональным состоянием; вы наблюдаете некоторое прогрессирование заболевания, но прогрессирование не очень быстрое. Можно ли подождать и понаблюдать? Думаю, ответ — да. Это возможно. Конечно, если вы хотите вмешаться, учитывая некоторое прогрессирование, это тоже возможно. Просто нужно помнить, что терапевтические возможности ограничены, и почему бы не воспользоваться любым временем, выигранным благодаря наблюдению? Однако при выборе стратегии наблюдения оно должно быть строгим и тщательным.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Согласна. Ещё один важный посыл для наших пациентов, которые могут нас слушать: не бывает двух одинаковых случаев. Очень важно индивидуализировать подход: учитывать не только локализацию, количество и скорость роста опухолей, но и общее состояние здоровья пациента, поскольку это влияет на выбор терапевтического агента, когда он станет необходим. Ранее доктор Хименес уже упомянул ключевые направления будущих исследований: секвенирование и комбинации терапий. Есть ли у вас другие области, где, по вашему мнению, необходимы дополнительные исследования?

Dr Camilo Jiménez

Я думаю, нам необходимо повысить качество доказательной базы по существующим вариантам лечения. Например, по радиофармпрепаратам — нужны более качественные данные. То же касается химиотерапии: желательны проспективные исследования с более строгой клинической оценкой. В будущем, на мой взгляд, важно сосредоточиться на пациентах с олигометастатическим или медленно прогрессирующим заболеванием, а также с определёнными клиническими предикторами. Следует изучать возможности замедления прогрессирования или даже профилактики метастазов. Это пока отдалённая перспектива, но если мы сможем точно определять, у кого разовьётся метастатическое заболевание, можно будет применять стратегии «химиопрофилактики» или профилактики костных метастазов с помощью модуляторов костного метаболизма, таких как деносумаб или золедроновая кислота. Это было бы важным направлением в будущем.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Если бы мы могли остановиться здесь? Нам нужно донести ключевое послание до тех врачей, которые сталкиваются с этим заболеванием лишь в нескольких случаях в год. Я хотела бы, чтобы у каждого из вас была возможность завершить свое выступление кратким сообщением для врачей, слушающих нас сегодня.

Dr. Alejandro Román-González

Я бы сказал следующее: во-первых, всегда держать в уме возможность феохромоцитомы — никогда не исключать это заболевание. Во-вторых, крайне важно направлять таких пациентов в специализированные центры или к специалистам с опытом, где работает мультидисциплинарная команда.

Dr Camilo Jiménez

Я полностью согласен. И в современную эпоху особенно важна коммуникация между врачами: обсуждение случаев, консультации. Я понимаю, что направить пациента в другой центр бывает сложно по географическим, экономическим и другим причинам.

Но когда у кого-то есть интерес, страсть и желание помочь человеку, попавшему в беду, даже если он делает это самостоятельно, это потенциально может оказать положительное влияние, поскольку этот человек общается с другими и получает поддержку и руководство. Однако следует понимать, что в конечном итоге ответственность за лечение несет врач, который определит наилучший курс действий для пациента.

Dr Sarimar Agosto Salgado

Я поддерживаю оба мнения. Я считаю крайне важным подчеркнуть значимость междисциплинарного подхода к лечению и тот факт, что те из нас, кто ежедневно работает с этими опухолями, обладают страстью, преданностью и зачастую готовностью общаться, преодолевая географические барьеры, на благо наших пациентов. И для нашей аудитории, в то время как существуют возможности для участия в клинических исследованиях, латиноамериканское сообщество исторически было недостаточно представлено. Я считаю важным преодолеть эти страхи и, столкнувшись с таким заболеванием, обратиться за консультацией в экспертные центры и рассмотреть возможность участия в клинических исследованиях. Я думаю, мы все мечтаем о том, чтобы увидеть все больше и больше возможностей, дающих надежду нашим пациентам, как мы недавно убедились на примере успешного одобрения препарата белзутифан. Я хочу выразить свою глубочайшую благодарность обоим гостям за то, что они поделились своими знаниями. Область феохромоцитом и параганглиом переживает беспрецедентный момент инноваций, и понимание их биологии открывает двери для более эффективных и целенаправленных методов лечения.

Ещё раз благодарю доктора Романа, доктора Хименеса и Ассоциацию NANETS за возможность обсудить эту тему на нашем языке — для нашего сообщества. Спасибо, что были с нами! Не пропустите следующий выпуск подкаста NETCast от Ассоциации NANETS. Спасибо за внимание!

Dr Camilo Jiménez

Большое спасибо.

Dr. Alejandro Román-González

Спасибо.