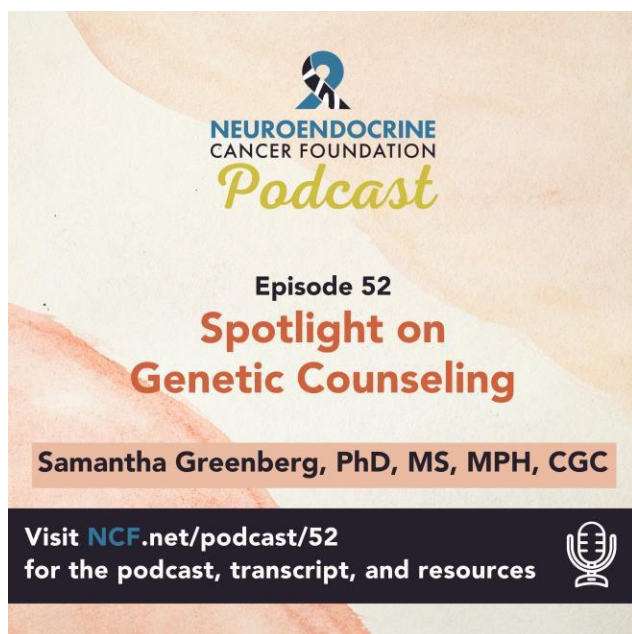




Эпизод 52: В центре внимания генетические консультанты

Спикер: Samantha Greenberg, PhD, MS, MPH, CGC

Lisa Yen 00:00

Добро пожаловать на подкаст Neuroendocrine Cancer Foundation. Я ваша ведущая Лиза Йен. Я директор программ и работы с общественностью, а также сопровождающая и защитник интересов моего мужа, который живет с нейроэндокринным раком. В каждом эпизоде подкаста мы беседуем с экспертом, который отвечает на ваши 10 самых часто задаваемых вопросов. Этот подкаст предназначен только для образовательных целей и не является медицинской консультацией. Пожалуйста, обсудите свои вопросы и опасения со своим врачом.

Добро пожаловать в сегодняшний выпуск подкаста Neuroendocrine Cancer Foundation. Кто такой генетический консультант и кому следует к нему обратиться? Какова их роль в команде специалистов по лечению нейроэндокринного рака, и что означают генетические тесты для пациентов и их семей? Сегодня с нами доктор Саманта Гринберг, директор программы генетического консультирования в Юго-западном медицинском центре Техасского университета. Она поможет нам понять роль генетических консультантов, расскажет, чего ожидать от консультации, и объяснит, как генетическое тестирование может повлиять на ведение как пациентов, так и их близких.

Доктор Саманта Гринберг — основатель и директор программы подготовки генетических консультантов в UT Southwestern. Она получила степень магистра наук в области генетического консультирования и общественного здравоохранения в Мичиганском университете. После работы учителем естественных наук в средней школе в рамках программы Teach for America в Талсе, штат Оклахома, в мае 2024 года она защитила докторскую диссертацию в Университете

Юты. В качестве генетического консультанта по онкологическим заболеваниям доктор Гринберг оказывает клиническую помощь по различным показаниям и способствует созданию междисциплинарных команд и генетических клиник для пациентов с раком предстательной железы, синдромом фон Хиппеля-Линдау и параганглиомой/феохромоцитомой. Она является соруководителем программы по параганглиоме в UT Southwestern, которая в сентябре 2025 года получила статус Центра передового опыта от PheoPara Alliance. Ее стремление повышать осведомленность о генетике нейроэндокринных опухолей обусловлено работой с пациентами и интересом к оптимизации выявления пациентов с наследственными факторами риска. Мне посчастливилось впервые познакомиться с доктором Гринберг на международной конференции по феохромоцитоме в Праге, и я была впечатлена ее страстью к своему делу. Нам также выпала честь пригласить ее в качестве спикера на наш вебинар в феврале 2023 года, посвященный генетике нейроэндокринных опухолей. Ее увлеченность своим делом вдохновляет, и я думаю, вам очень понравится наша беседа, в которой мы развенчаем мифы о роли генетического консультанта. Итак, добро пожаловать, Саманта, и не могли бы вы поделиться каким-нибудь интересным фактом о себе?

Samantha Greenberg, PhD 02:34

Да, спасибо. Привет, Лиза. Как же здорово вернуться, и я очень рада сегодня пообщаться. Забавный факт: помимо всей клинической работы и того, что я всегда любила быть занятой, с тех пор как начала свою карьеру генетического консультанта после окончания университета, у меня всегда была подработка. Я начала в Charming Charlie, магазине аксессуаров с цветовой кодировкой, затем была «Королевой свечей» в Bath and Body Works, продавая людям всевозможные ароматизированные свечи к праздникам. А совсем недавно я подрабатывала в службе обслуживания гостей на стадионе AT&T, где проходят матчи Dallas Cowboys и крупные концерты. И это был действительно интересный опыт, который стал противовесом всей моей работе здесь, в UT Southwestern.

Lisa Yen 03:14

Это такой забавный факт. Я имею в виду, у вас и так дел по горло.

Samantha Greenberg, PhD 03:19

Я знаю, вы знаете, что постоянная занятость невероятно полезна для здоровья. И вот, после того как я закончила аспирантуру и кое-что ещё, и мы переехали в Техас, мне просто нужно было немного больше дел, и это было идеальным вариантом, чтобы воспользоваться всем тем, что может предложить мегаполис.

Lisa Yen 03:36

И, как вы и сказали, баланс, верно? Добавление большей наполненности в вашу жизнь.

Samantha Greenberg

Да

Lisa Yen 03:41

Какой интересный факт! А не могли бы вы также рассказать нашим слушателям, как вы пришли в область нейроэндокринного рака.

Samantha Greenberg, PhD 03:48

Итак, на первом курсе обучения генетическому консультированию я подрабатывала в нашей клинике генетики рака, и у нас была семья... Когда мы составляли историю семьи в виде визуальной диаграммы, называемой родословной, мы обозначали родословную для каждого члена семьи номером семьи, а затем номером отдельного человека. Например, если семья была 1001, то первый человек, которого мы видели в этой семье, был 1001-01, а второй — 1001-02. И я видела семью с **мутацией гена сукцинатдегидрогеназы (SDHB)**, у которой был повышенный риск наследственной параганглиомы и феохромоцитомы. И к тому времени, как я ушла оттуда после года работы на полставки, мы осмотрели уже 46 человек. Итак, в их семье было 46 случаев. Подготовка этих случаев, хотя я и не видела многих членов семьи, заинтересовала меня этим заболеванием во время моей клинической практики в Мичигане. В той же клинике год спустя я познакомилась с некоторыми людьми из этой семьи, и возможность увидеть, как наследственные формы нейроэндокринных опухолей влияют на пациентов в самом начале моей карьеры, вдохновила меня на некоторые исследования. А когда я начала свою карьеру, мне очень повезло иметь невероятных наставников и коллег, которые сказали: «Эй, нас интересует этот проект». И я ответила: «О, я как раз собиралась сделать то же самое». Так началась моя исследовательская карьера в изучении того, как оптимизировать генетическое тестирование нейроэндокринных опухолей.

Lisa Yen 05:15

Мы очень благодарны за ваш интерес к этой области. Для нас очень важно иметь таких людей, как вы, которые поддерживают нас и которым небезразлично, через что мы проходим.

Samantha Greenberg, PhD 05:24

Знаете, мне кажется, многие, работая в области генетики рака, не задумываются о том, что существует множество, как я бы сказала, «более распространенных» видов рака. Верно? Рак молочной железы, рак простаты – ими страдает более 10% населения. А еще есть пациенты с нейроэндокринными опухолями, которые проходят через такие сложные диагностические процедуры, и их истории совершенно разные. Поэтому важно говорить об опухолях и генетическом риске для всех, независимо от типа опухоли, независимо от риска и независимо от распространенности заболевания. Более того, мы знаем, что у людей с определенными типами нейроэндокринных опухолей генетический риск выше, чем у людей с некоторыми более распространенными видами рака. Поэтому, я думаю, что поиск ниши в этой области, о которой мы не так много говорим, но которая так важна, чтобы нужные люди занимались генетикой, привел к тому, что исследования в этой области продолжаются уже почти десять лет.

Lisa Yen 06:20

Этот огонек очевиден, и мы очень благодарны за это. Как вы сказали, многие знают о распространенных видах рака, и гораздо меньше знают о нейроэндокринном. Поэтому люди, подобные вам, которые знают и понимают нейроэндокринный рак, невероятно ценны. И не многие знают, чем занимаются генетические консультанты. И это очень распространенные вопросы. Нас всех волнует генетика, передается ли это по наследству? Каков наш риск? Каков риск для наших детей?

Итак, я думаю, если мы сразу перейдем к вопросам и сделаем шаг назад, то сначала посмотрим на общую картину. И для начала, кто такой генетический консультант и какая подготовка необходима для этой роли?

Samantha Greenberg, PhD 06:58

Итак, генетические консультанты — это медицинские работники с магистерской степенью. Я часто сравниваю нас со специалистами расширенной практики, такими как медсестра или помощник врача, которые специализируются исключительно на генетике. Наша роль, по сути, двойка. Во-первых, мы помогаем выявлять и диагностировать наследственные заболевания. И во-вторых, помогаем адаптироваться и справляться с генетическим заболеванием. Таким образом, генетика и консультирование — это одновременно и отдельные, и взаимосвязанные процессы. Мы работаем с пациентами, которые только что обнаружили у себя наследственный риск развития рака, и что члены их ближайших семей также могут иметь этот риск. Это помогает не только убедиться, что мы проводим правильные тесты для выявления этого риска, что мы проводим правильный скрининг, что мы занимаемся ранней диагностикой и/или профилактикой. И в то же время мы признаем, что, по сути, добавили еще одну роль. Я часто говорю о том, что у людей много разных идентичностей. Вы можете быть братом или сестрой. Вы можете быть родителем. Вы дочь или сын, верно? Ты ведь для кого-то ребёнок, правда? В жизни ты носишь множество ролей, независимо от того, какие у тебя рабочие роли. И поэтому, если у человека диагностировано генетическое заболевание, мы, по сути, добавляем ему еще одну роль в жизни, и нам нужно подумать о том, как помочь ему справиться с этим и убедиться, что эта роль не надевается слишком часто, а только тогда, когда это необходимо, но не затмевает все остальные аспекты его личности.

Итак, генетический консультант обычно проходит двухгодичное обучение для получения степени магистра, а затем в конце проходит процесс сертификации. Поэтому, если вы ищете клинические услуги, вы, как правило, хотите обратиться к сертифицированному генетическому консультанту, что гарантирует, что специалист прошел обучение по программе магистратуры и успешно сдал экзамены. Генетические консультанты работают во многих областях. Сегодня мы поговорим только о раке, но вы могли сталкиваться с генетическим консультантом в процессе репродуктивного здоровья: либо до зачатия, либо во время беременности. Некоторые люди обращаются к генетическому консультанту по поводу педиатрических заболеваний, а другие — по поводу заболеваний сердца, легких, глаз, мозга и так далее - существует множество

генетических заболеваний. В этой области генетический консультант по раку — это, как правило, специалист, работающий с пациентами с нейроэндокринными опухолями. Но я хочу отметить, что вы можете столкнуться с генетическими консультантами и в других аспектах вашей жизни, потому что в конечном итоге мы помогаем пациентам на протяжении всей жизни.

Lisa Yen 09:18

Спасибо за то, что вы так подробно всё объяснили и подчеркнули, насколько внимательны генетические консультанты, добавляя этот дополнительный аспект, эту «дополнительную роль», информацию, которой они делятся. Речь идёт не только о передаче плохой или трудноусвояемой информации, но и о помощи в процессе преодоления трудностей.

Samantha Greenberg, PhD 09:36

Одна из моих любимых аналогий, о которой я говорю с пациентами, и которая, как мне кажется, актуальна независимо от того, касается ли она генетики нейроэндокринных опухолей или чего-либо еще, связана с... Я рассказываю историю о том, как вы стоите на мосту через ручей, и под вами множество вещей. Там рыба, может быть, пороги. Не знаю. Возможно, там катаются на байдарках. Никогда не знаешь наверняка. И допустим, там лежит кусок мусора. И пока вы стоите на мосту, вы наблюдаете за всем этим, что происходит вокруг. Вы как бы наблюдаете за всем этим, но ничто конкретно не бросается в глаза. Но когда кто-то доходит до того момента, когда он стоит у ручья или где-то ещё, он уже не на мосту. Он вытащил этот кусок мусора из воды и смотрит на него. Откуда он взялся? Куда он девается? Они упускают из виду красоту людей, рыб, порогов и всего остального, что происходит вокруг. Обычно это признак того, что мы не находимся в нужном балансе, и что нам нужно помочь людям достичь состояния, когда они стоят на мосту через реку, наслаждаясь всем, что она может предложить, и признавая, что иногда нужно больше или меньше сосредотачиваться на определенных вещах. Именно так мы и рассматриваем наличие генетического заболевания. Оно не должно управлять вашей жизнью. Если вы смотрите на него как на мусор, который вы игнорируете, не считая все остальное (не то чтобы генетические заболевания — это мусор, но, если говорить об аналогии), то генетический консультант, социальный работник или кто-то еще в этой области будет невероятно полезен, чтобы понять, как с этим справляться. Поэтому мы проводим большую часть предварительной работы с такими специалистами, а затем, если кому-то требуется дополнительная помощь, мы обращаемся к специалистам, которые больше занимаются консультированием.

Lisa Yen 11:05

Какая прекрасная аналогия, она действительно помогает людям развить это осознание. Я имею в виду, необходимость осознавать происходящее и при этом иметь возможность двигаться дальше и жить полной жизнью.

Итак, я знаю, что вы работали в составе междисциплинарных онкологических команд. Я знаю, что вы делали это в Солт-Лейк-Сити, когда работали в клинике Huntsman с доктором

Элоизой Соарес. Какова ваша роль в междисциплинарной онкологической команде? И как вы сотрудничаете с другими специалистами?

Samantha Greenberg, PhD 11:32

Я смотрю на один забавный факт и понимаю, что он весьма уместен, потому что я собираюсь провести аналогию с футболом. Мои ученики часто говорят мне, что я люблю аналогии, поэтому я заранее извиняюсь перед теми, кому они не так нравятся. Но я всегда описывал это как **«специальные команды»** в футболе. Итак, представьте себе: у вас есть квотербек. Это может быть онколог, если вы начинаете с хирурга, или кто-то еще. И, вероятно, у вас также есть координатор, кто-то, кто помогает направлять ход событий и определять, куда нужно двигаться. А еще есть защитная сторона, остальное ваше здоровье, ваше благополучие. Вы занимаетесь одним делом. И одновременно с этим происходят все профилактические мероприятия для поддержания вашего здоровья. А «специальные команды» — это тот человек, который приходит и, по сути, передает мяч туда, куда нужно. Итак, если хирург или онколог говорит: «Мы очень хотим, чтобы вам провели генетическое обследование», мы подхватим эту идею, проанализируем результаты генетического обследования, составим краткое изложение его результатов, а затем передадим эту информацию лечащей команде.

Поэтому, когда мы об этом думаем, мне нравится представлять это как своего рода переходный период. Не многие люди, впервые обращаясь за генетической консультацией, проводят с нами много времени. У них будет визит, затем последующее наблюдение, и если нет наследственного заболевания или чего-то, что требует дальнейшего лечения, они, скорее всего, вернутся к своей лечащей команде. Но мы будем участвовать в работе этой команды на онкологических консилиумах, на совещаниях по обсуждению случаев, обсуждениях и убедимся, что команда знает, во-первых, нужно ли проводить генетическое обследование, если оно не было проведено. Во-вторых, было ли оно проведено и каковы результаты. И в-третьих, если у кого-то есть генетическое заболевание, что нам нужно делать.

Итак, одна из распространенных ситуаций, с которой мы сталкиваемся, — это когда, допустим, пациент прошел какое-либо лечение, и мы определяем дальнейшие шаги. Возможно, он переходит под наблюдение, и послеоперационное обследование может проводиться каждые шесть месяцев в течение нескольких лет, а затем, возможно, прекращаться. Потом, может быть, проходить обследование каждые несколько лет. Но если у пациента наследственное заболевание, ему может потребоваться обследование не реже одного раза в год. Поэтому наша задача — сотрудничать и говорить «вы можете освободить пациента от этого протокола, но он должен оставаться под наблюдением». Мы должны проявлять инициативу и держать ситуацию под контролем.

Таким образом, иногда вы можете никогда не попасть на прием к генетическому консультанту, если не соответствуете установленным критериям. Знайте, что мы работаем за кулисами на консилиумах по опухолям и совещаниях по случаям заболеваний. Если вы встречаетесь с

генетическим консультантом, как я уже сказала, обычно это максимум один-два визита, поскольку мы работаем вместе с командой врачей. Но опять же, мы работаем за кулисами. И последний вариант, когда мы сталкиваемся с наследственным заболеванием, иногда мы становимся своего рода «координаторами». Если у вас нет факторов риска, например, если у члена вашей семьи нет опухоли, или если у ваших родственников есть опухоль, и мы выявили генетическое заболевание, то генетический консультант вместе с врачом, специализирующимся на диагностике высокого риска, становятся своего рода координаторами. Мы не назначаем исследования. Обычно это делает врач, с которым мы сотрудничаем, но мы, как правило, помогаем им, выступая в роли координаторов и обеспечивая правильное выполнение следующих шагов генетической диагностики.

Lisa Yen 14:19

Да, мне очень нравится эта аналогия со спецкомандами и тем, как их взаимоотношения могут меняться или развиваться. Это изменчиво в зависимости от ситуации. Итак, как генетический консультант оказывается вовлеченным в лечение человека с нейроэндокринным раком? Он сам находит вас? Его направляют от другого специалиста? Как это происходит?

Samantha Greenberg, PhD 14:38

Большинство пациентов направляются от других специалистов. По сути, существует набор рекомендаций, которые медицинские команды используют для выявления лиц, которым показано генетическое тестирование. И хотя генетические консультанты не просто назначают генетическое тестирование, это обычно является хорошей отправной точкой, особенно потому, что мы не хотим добавлять множество ненужных визитов. Поэтому мы действительно хотим выявить лиц, у которых может быть повышенный риск наследственного заболевания, заболевания, передающегося по наследству, заболевания, к которому они были предрасположены с самого начала. Мы хотим выявить это, чтобы потенциально повлиять на решения о лечении, на наблюдение, а также подумать о том, что нам нужно сделать для семьи.

Как правило, это происходит, когда пациенту поставлен диагноз, или если после постановки диагноза что-то изменилось. Или мы обнаружили, что в одной и той же опухоли присутствуют два типа патологии, или у кого-то диагностировано более агрессивное заболевание, чем мы предполагали. Существует несколько критериев, которые могут повлиять на решение о необходимости генетического обследования. И тогда врач обычно направляет пациента на обследование.

Тем не менее, нейроэндокринные опухоли — это новая область, где у нас не всегда были четкие рекомендации по генетическому тестированию и консультированию, за исключением одного очень специфического типа НЭО — параганглиомы/феохромоцитомы. Только в последние несколько лет мы начали говорить о том, что, возможно, нам следует рассмотреть возможность генетической оценки при мультифокальных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы, НЭО двенадцатиперстной кишки, а также в отношении гастрином и определенных типов

нейроэндокринных опухолей, и теперь мы наблюдаем расширение круга лиц, нуждающихся в генетическом обследовании. И, вероятно, мы находимся в ситуации, когда некоторым людям, которым диагноз был поставлен десять лет назад, генетическое тестирование не обязательно рекомендовалось бы, а теперь мы можем его рассмотреть.

Samantha Greenberg, PhD 16:28

Я хочу на секунду отступить назад и объяснить ситуацию, потому что я использую очень специфические термины, и хочу дать людям общее представление о том, что мы подразумеваем, когда говорим **«рассмотреть»**, и что мы подразумеваем, когда говорим **«рекомендовать»**. Итак, рекомендации, на которые мы обычно ссылаемся, могут исходить от ассоциаций, занимающихся НЭО. Таким образом, **Североамериканское общество нейроэндокринных опухолей (NANETS)** разработало рекомендации по некоторым механизмам лечения. У нас также есть **Национальная комплексная онкологическая сеть (NCCN)**, которая разрабатывает набор рекомендаций, и у них есть очень конкретные рекомендации по НЭО относительно того, что они рекомендуют для оценки генетического риска и генетического тестирования. Эта оценка генетического риска может проводиться генетическим консультантом или специалистом, являющимся основным лечащим врачом в этой команде, а затем может быть проведено генетическое тестирование. Но они делают два очень важных различия. Первое — это рекомендация, а второе — рассмотрение. Итак, вы слышали, как я говорила, что мы рассматриваем возможность тестирования в этих областях, но вы не слышали, чтобы я говорила что мы рекомендуем его, и это потому, что рекомендация — это более сильная рекомендация, если можно так выразиться, чем «рассмотреть», но в обоих случаях имеется достаточно данных, чтобы сказать, что нам следует, по крайней мере, подумать о генетическом тестировании. В то время как **наша рекомендация гласит: «Мы рекомендуем кому-то пройти генетическое тестирование»**, а **«рассматриваем» означает: «Мы можем провести генетическое тестирование, но оставляем за врачом право принимать решения по своему усмотрению»**.

Итак, в категорию «рекомендуется» для нейроэндокринных опухолей входят феохромоцитома, параганглиома, случаи с множественными опухолями в пространстве нейроэндокринных опухолей, а также подозрение на синдромы множественной эндокринной неоплазии. Таким образом, речь идет о людях, у которых может быть карциноид передней части желудочно-кишечного тракта, в легких, тимусе или желудке. Как я уже упоминала, нейроэндокринная опухоль двенадцатиперстной кишки, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, некоторые аденомы гипофиза. Можно услышать, что все это опухоли эндокринной системы, но если у человека обнаружена только одна из них, то он, как правило, попадает в категорию «следует рассмотреть», потому что мы узнаем больше. У нас пока нет действительно убедительных исследований, которые бы подтвердили, что у значительной части людей с этими опухолями есть генетические признаки. Но мы переходим в категорию «рекомендуется», когда у человека обнаруживаются две или более таких опухоли. И мы больше об этом думаем, когда люди слышат об этом и говорят: «У меня несколько таких опухолей» или «у двух человек в моей семье были по одной из таких опухолей». И тем больше это заставляет нас задуматься о так

называемых тревожных сигналах.

Samantha Greenberg, PhD 18:46

Мы можем рассмотреть возможность генетического тестирования для любого человека, у которого есть хотя бы одна из этих опухолей, в частности, поджелудочной железы, двенадцатиперстной кишки и т.д. Но мы приходим к более твердой позиции, когда говорим: «Нет, нам необходимо провести генетическое тестирование, мы рекомендуем его», когда речь идет о людях с множественными опухолями или с диагнозом параганглиомы/феохромоцитомы, а также о медуллярном раке щитовидной железы, о котором я не упомянула. Именно о таких случаях мы начнем думать. И в ходе обсуждения некоторые люди могут спросить: «Почему никто не рекомендовал генетическое тестирование?» Ответ прост: ситуация все еще несколько неясна. Рекомендации по проведению генетического тестирования в некоторых группах населения появились лишь несколько лет назад. Таким образом, навигация по этому процессу требует времени, чтобы получить больше данных и информации, а также выяснить, какие действительно лучшие практики помогут превратить что-то в полноценную рекомендацию.

Lisa Yen 19:33

Это действительно очень полезно знать. Я имею в виду, что эта область развивается, поэтому то, что рекомендовалось несколько лет назад, сейчас может отличаться. Чтобы убедиться, что я всё правильно понимаю, есть некоторые заболевания, такие как параганглиома, феохромоцитома, медуллярный рак щитовидной железы, при которых настоятельно рекомендуется генетическая консультация. Безусловно, таким людям необходима генетическая консультация.

Samantha Greenberg, PhD

Да.

Lisa Yen 19:55

А еще есть другая категория. Например, если у человека два или более различных типа нейроэндокринных заболеваний, то это будет "рекомендацией".

Samantha Greenberg, PhD

Да.

Lisa Yen 20:07

Хорошо, но если у него только один тип нейроэндокринной опухоли тонкой кишки, это «рассмотрение».

Samantha Greenberg, PhD

Да.

Lisa Yen 20:14

Хорошо. И еще один вопрос, который вы упомянули, довольно распространенный: если у двух членов семьи нейроэндокринная опухоль, вы бы сказали, что это "рекомендация"?

Samantha Greenberg, PhD 20:25

Да. Вот здесь-то и начинается настоящая уникальность: вы, по сути, видите "**смещение и сочетание**". Думаю, вы очень хорошо разделили личную историю на категории. И теперь к вашему вопросу: что происходит, когда у человека есть личная история плюс семейная история? И я хотела бы, как вы правильно заметили, сказать, что наличие двух случаев в семье приводит к рекомендации. То есть, если это я и родственник первой или второй степени родства, мы рекомендуем провести генетическое тестирование, потому что два человека с нейроэндокринной опухолью, относительно близкие друг к другу (родственники первой/второй степени родства, вплоть до бабушек и дедушек, тетюшек и дядей, внуков), — это то, для чего мы рассматриваем возможность проведения генетического тестирования и переводим его в категорию «рекомендация».

Lisa Yen 21:06

И насколько сильно на это влияет возраст? Конечно, есть молодые родители, и они очень обеспокоены тем, что, получив диагноз в раннем возрасте, могут передать болезнь своим маленьким детям.

Samantha Greenberg, PhD 21:16

Итак, я думаю, вы затронули действительно ключевую тему генетики рака. В целом, мы знаем, что самым большим фактором риска развития опухолей или рака является возраст. Чем старше человек, тем выше вероятность того, что ему поставят диагноз рака или нейроэндокринной опухоли (НЭО). Любой тип опухоли. И поэтому, когда мы видим такие случаи в молодом возрасте, это снова вызывает подозрение. Что-то не так? Уникальность подхода в некоторых областях заключается в том, что для некоторых типов опухолей мы говорим: «Если вам столько-то лет, мы рекомендуем генетическое тестирование. А если вам больше столько-то лет, мы рассматриваем этот вариант, потому что знаем, что вероятность развития этих опухолей различается в зависимости от возраста и генетического профиля». В нейроэндокринной области, в области НЭО, мы этого не делаем. Речь идет только о наличии опухоли в любом возрасте. И это уникально в том смысле, что мы, я думаю, будем более насторожены, если диагноз поставлен в молодом возрасте, но мы не изменим наши рекомендации по тестированию в зависимости от возраста на момент постановки диагноза. Я также думаю, что здесь вступает в игру понятие «рассмотреть» и врачебное усмотрение. Если я опринимаю пациента, и у меня возникает ощущение, что что-то не так, мы предпочитаем, чтобы этот человек обратился к генетическому консультанту и рассмотрел возможность генетического тестирования или прошел обследование для завершения этого процесса. Поэтому, когда я разговариваю с врачами, мы всегда говорим об одном важном моменте: об интуитивном ощущении. Не все рекомендации, не все можно отнести к какой-то одной конкретной категории. Поэтому иногда нужно просто посмотреть на ситуацию и сказать:

«Это просто не кажется правильным». И, возвращаясь к вашему замечанию, если диагноз поставлен в молодом возрасте, или у нескольких родственников диагноз поставлен в молодом возрасте, даже если они находятся в категории «рассмотреть», и мы все еще не уверены, не помешает сказать: «Я бы хотел сделать это, потому что у меня возникает ощущение, что что-то не так». И в этом вопросе мы полагаемся на усмотрение наших врачей, и мы полагаемся на то, что пациенты обсудят это с врачом и вместе примут решение о том, может ли это быть полезно для генетики.

Lisa Yen 23:20

Да, есть это интуитивное чувство доверия, а также отношения и необходимый разговор.

Ещё один распространённый вопрос и проблема, которая возникает, — что делать членам семьи, у которых нет диагноза, но которые обеспокоены, потому что у их родственника диагностирована нейроэндокринная опухоль? Работаете ли вы с людьми, у которых нет диагноза нейроэндокринной опухоли?

Samantha Greenberg, PhD 23:41

Да, это немного сложнее, но если у кого-то есть родственник первой степени родства (родитель, ребенок, брат или сестра), который соответствует некоторым из этих «рекомендуемых» критериев, например, если у члена семьи медуллярная карцинома щитовидной железы, параганглиома или множественные нейроэндокринные опухоли в семье, то этот член семьи также соответствует критериям для обследования. Мы бы рекомендовали ему пройти обследование.

Сейчас я хочу также затронуть этот вопрос в общих чертах и признать, что мы много говорим о рекомендациях, но иногда люди... Вернемся к аналогии с ручьем. Если это вас беспокоит, у вас сильная семейная история рака, возможно, нейроэндокринных опухолей (НЭО), возможно, НЭО и других видов рака, мы всегда доступны как генетические консультанты, чтобы обсудить этот процесс. В некоторых местах могут провести первичную оценку и сказать: «Нет, не соответствует критериям» или «Соответствует», но на самом деле это не так. Наша цель — убедиться, что люди знают, как выглядит реальная оценка риска. И у большинства генетических консультантов и клиник генетического консультирования более чем достаточно возможностей, чтобы мы могли сказать: «Привет. Расскажите нам о вашей семейной истории. У вас есть предчувствие. У вас есть семейная история НЭО и других видов рака, давайте оценим». И причина, по которой это невероятно важно, заключается в том, что могут быть комбинации опухолей, которые, возможно, не связаны с НЭО, и которые мы видим, что может заставить нас задуматься о более широком тестировании, более конкретном дифференциальном диагнозе или чем-то подобном.

Таким образом, подобно тому как врачи проводят обследования, анализы и все в этом роде, для нас семейный анамнез является ключевым инструментом, который мы используем, чтобы

убедиться, что назначаются правильные генетические тесты и что мы оценили наличие соответствующих заболеваний. Поэтому мы всегда рады видеть людей без диагноза. Как правило, мы рекомендуем иметь семейный анамнез, в данном случае, нейроэндокринных опухолей (НЭО). Или НЭО и/или других видов рака, или просто рака в целом. И, что касается вашего замечания, люди с множественными диагнозами, ранним началом заболевания или, как мы бы сказали, с большим количеством случаев рака, чем мы ожидаем увидеть в семье, могут обратиться за генетической консультацией или рассмотреть возможность генетического тестирования.

Lisa Yen 25:46

Это полезно знать. Я знаю, что есть люди, которые точно знают, что у кого-то из их семьи есть какое-то нейроэндокринное заболевание, и они хорошо осведомлены об этом, и это может быть наследственным риском. А есть люди, которые знают, что, скажем, один из их родителей умер, но это было X лет назад. Они не знают подробностей о нейроэндокринном заболевании. И вы говорите, что у вас политика открытых дверей.

Samantha Greenberg, PhD 26:07

Да, знаете, я думаю, что мы, генетические консультанты по раку в целом, часто сталкиваемся с трудностями, связанными с прошлым. Если я осматриваю 80-летнего пациента, то его бабушка и дедушка, возможно, служили на войне и подвергались воздействию различных факторов, которые привели к риску развития рака. В Юте у нас было место, где ветер дул по определенной траектории со стороны полигонов ядерных испытаний в Неваде. Много лет назад один пациент сказал мне: «О, мы ездили на полигоны ядерных испытаний в Неваду и смотрели на это». И тогда у всех в городе был повышенный риск из-за воздействия окружающей среды, и поэтому в семье было много случаев рака. Я имею в виду, я уверена, что через 30 лет мы обнаружим, что существуют и другие факторы риска, но тогда мы окажемся в ситуации, когда нам придется разбирать по частям экологический риск, историю болезни и тот факт, что, как вы правильно заметили, много лет назад мы иногда делали пациентам операцию, говорили, что «рак повсюду», и зашивали их. Или, по крайней мере, так мы слышим из рассказов, и это не позволяет нам составить достоверную семейную историю о том, что «рак начался в месте X». Поэтому некоторые люди говорят: «Я знаю, что это был рак, но я не знаю, какой именно» или «Я знаю, что такое-то количество людей подверглось такому-то воздействию». И, как вы правильно заметили, отчасти именно поэтому мы открыты для обсуждения: мы понимаем, что существует некоторая неопределенность и нюансы, когда мы думаем о медицине 30, 60, 90 лет назад, в зависимости от того, насколько далеко в прошлое уходит история вашей семьи.

Lisa Yen 27:33

Спасибо за разъяснение. Итак, вы говорили о тестировании, а мы говорим в целом о тестировании и о подобных типах тестов. Существует множество терминов. Не могли бы вы помочь нам разобраться в них и объяснить их значение: генетический, геномный. Мы слышим про NGS, что это за термины?

Samantha Greenberg, PhD 27:49

Это отличный вопрос, и я собираюсь поделиться некоторыми, как я бы сказала, техническими определениями. Но я также хочу подчеркнуть, что мы используем многие из этих терминов по-разному. Поэтому, если вы разговариваете с кем-то, и вы пациент, и у вас есть вопросы о том, в чем разница, я бы посоветовала спросить. Потому что важно убедиться, что то, о чем говорят люди, когда рассуждают о генетике, геномике, NGS и тому подобном, очень четко и ясно обозначено.

Итак, прежде чем дать определение этим понятиям, я хочу немного поговорить о двух основных типах генетического или геномного тестирования, которое проводится в онкологической практике в целом. Первый — это **соматическое тестирование**. По сути, это генетический тест самой опухоли. Опухоли и рак в целом — это просто накопление генетических изменений с течением времени, которые не сдерживали рост и деление клеток, и теперь они бесконтрольно размножаются и делятся. Таким образом, соматический тест, по сути, может оценить состояние образца опухоли в данный момент и сказать: «Вот некоторые генетические изменения. Мы потенциально можем нацелиться на них. Они очень специфичны для самой опухоли».

Это отличается от **тестирования зародышевой линии**, которое мы, как генетические консультанты, в основном и назначаем. Тестирование зародышевой линии исследует здоровые клетки вашего организма с момента рождения, чтобы определить, существовал ли у вас наследственный риск развития рака, который повышал риск с самого начала, и оно изучает другую подгруппу ваших клеток. Эти клетки могут передаваться из поколения в поколение, в отличие от соматического тестирования, которое очень специфично для самой опухоли.

Таким образом, если генетическая диагностика больше ориентирована на отдельные гены и наследственность, то **геномная диагностика охватывает весь наш геном, все, что с ним связано**. Я думаю, что часто, когда люди говорят о генетическом тестировании, речь идет о зародышевой линии. Выявили ли наследственный фактор риска, который повысил риск развития этой опухоли, которая сейчас есть, или которая передается по наследству в семье?

Геномное тестирование, как правило, проводится для изучения опухоли или других аспектов с целью выявления изменений, произошедших с течением времени.

А **NGS** расшифровывается как **секвенирование следующего поколения (Next Gen Sequencing)** и обычно представляет собой инструмент, который мы используем для проведения геномного и генетического тестирования. Таким образом, люди видят NGS как технологию, указанную в списке, которая обозначает тип используемой технологии. Но я бы сказала, что обычно, когда кто-то спрашивает о геномном тестировании, NGS или секвенировании следующего поколения, он, как правило, спрашивает о соматическом тестировании, проведенном на опухоли, которую

мы исследовали.

Samantha Greenberg, PhD 30:01

Я хочу добавить еще одно определение, о котором вы, вероятно, никогда не слышали, но оно существует и является частью различия между зародышевой и соматической линиями, и того, как все это взаимосвязано. Ваш генетический код состоит из множества букв. В нашем организме 20 000 генов. Они определяют, кто мы есть, и каждый ген содержит тысячи букв. И NGS обычно позволяет проверить, правильно ли написаны эти буквы, или есть ли орфографическая ошибка, которая могла привести к мутации, которая, в свою очередь, привела к неконтрольному росту и делению опухоли и клеток. Иногда также могут идентифицировать большие фрагменты, которые могут быть добавлены или отсутствовать. Но возможности и методы исследования несколько отличаются, когда я изучаю опухоль, от тех, которые используются при исследовании зародышевой линии или наследственных факторов риска. Мы собираемся использовать некоторые дополнительные технологии, которые могут быть или не быть применены в отношении опухолей, потому что нам нужно быть уверенными в том, что если есть небольшие фрагменты гена или небольшое количество букв, которые добавлены или отсутствуют, в данном случае, дублированы или удалены, нам также необходимо иметь возможность их обнаружить. Критерии, которые мы используем при тестировании зародышевой линии, немного отличаются от критериев, используемых при соматическом тестировании. Поэтому вы никогда не услышите от нас разговоров о делеции, дупликации, MLPA или других подобных терминах, которые нам даже не нужно упоминать. Но я хочу подчеркнуть, что одно из небольших различий между генетическим и геномным тестированием заключается в том, что генетическое тестирование, тестирование зародышевой линии, говорит нам о потенциально повышенном риске. Поэтому мы используем его как диагностический тест, чтобы определить, есть ли у кого-то повышенный риск в будущем. А геномный или соматический тест покажет нам, что произошло сейчас с этой опухолью. Поэтому он очень тщательный и всесторонний. В нем широко используется секвенирование, но оно не будет таким тонким и детальным, чтобы проверить некоторые мелкие участки, которые нам необходимо изучить в зародышевой линии и которые могут быть не столь важны при исследовании опухоли. Таким образом, мы слышим, что NGS, геномные и соматические данные — все это в одной категории. Связанные с опухолью, генетические, а также более связанные с зародышевой линией данные.

Lisa Yen 32:44

Это был действительно фантастический обзор, чтобы мы все это поняли. Соматический — это еще один способ обозначить саму опухоль, геномный — все эти термины используются аналогично, и это то, что происходит с самой опухолью, то, что происходит прямо сейчас, в данный момент. И это отличается от наследственности, от того, что происходит в ДНК, от того, что может передаваться детям, и что может представлять риски в будущем.

Samantha Greenberg, PhD 32:40

Верно.

Lisa Yen 33:10

А NGS — это инструмент для обоих случаев.

Samantha Greenberg, PhD 33:14

Верно. NGS обычно является частью обоих тестов, но когда мы говорим о NGS, мы, как правило, подразумеваем его в контексте опухоли, исходя из того, как мы его называем.

Lisa Yen 33:23

Хорошо, а могут ли в опухоли происходить генетические изменения?

Samantha Greenberg, PhD 33:27

Это отличный вопрос. Итак, поскольку при тестировании на наличие генетических мутаций мы изучаем именно здоровые клетки, если у вас была предрасположенность или какие-либо генетические изменения во всех здоровых клетках, возможно также обнаружить их в опухоли. Отличным примером являются мутации **генов B-R-C-A** или **BRCA**. Они не связаны с повышенным риском развития нейроэндокринных опухолей (НЭО), но если у человека с НЭО соматическое или геномное тестирование показало мутацию генов BRCA, есть вероятность, что это мутация в зародышевой линии, в здоровых клетках, и что она предрасполагает к другим рискам, не связанным с НЭО. Таким образом, ваши врачи также частично проверяют, может ли это генетическое изменение в вашей опухоли быть наследственным или передаваться по наследству. Это часть обследования.

Это то, что можно выявить, но мы обычно не говорим об этом так часто. Думаю, также стоит отметить, что есть некоторые гены, которые мы видим как в генетической/наследственной медицине, так и в опухоли, но которые не столь важны. Например, BRCA— это ген, о котором мы говорим: «Да, если мы видим его в опухоли, мы знаем, что кому-то необходимо провести генетическое тестирование зародышевой линии», но есть и другие гены, которые мы можем исследовать в опухоли, и мы знаем, что мутации в опухолях встречаются очень часто, а в здоровых клетках зародышевой линии — очень редко. Поэтому мы часто сотрудничаем за кулисами с врачами, которые могут сказать: «Эй, не могли бы вы взглянуть на этот соматический тест?» Во многих местах существуют молекулярные онкологические консилиумы, где проводят генетические и геномные исследования для оценки состояния пациента. Частью нашей работы также может быть изучение соматических и опухолевых образцов, а также определение необходимости проведения герминальных исследований на их основе.

Lisa Yen 35:10

Да. Таким образом, ситуация сложная, поскольку в опухоли может обнаруживаться ген, который также может быть вам знаком. О, он обычно проявляется в ДНК, но это не

обязательно означает то же самое. Или может быть.

Samantha Greenberg, PhD 35:21

Верно, и каждый ген немного отличается. Поэтому, по мере развития геномного тестирования, мы, как генетические консультанты, стали лучше понимать, как мы взаимодействуем между различными методами и как поддерживаем вашу команду специалистов в решении всех аспектов геномного тестирования.

Lisa Yen 35:37

Возможно, следующим вопросом станет: существует ли единый тест как для генетического, так и для геномного анализа, и как пациенты могут убедиться, что им проводят правильный тест?

Samantha Greenberg, PhD 35:46

Это сложный вопрос. Ответ: да, есть компании, которые предлагают оба теста, и они могут одновременно заказать герминальный генетический тест и соматический геномный тест в одной и той же компании. У каждого врача и каждой медицинской бригады обычно есть свои предпочтения или место, которое они используют, поэтому трудно сказать наверняка. Думаю, пациенту будет сложно прийти и сказать: «Я хочу этот совместный тест», если врач привык заказывать оба теста по отдельности, но оба теста можно сделать. И тогда вопрос в том, какой тест правильный? Я только что говорила о генах. Когда мы проводим генетическое тестирование, мы не изучаем все 20 000 генов. В герминальном тесте на наследственные факторы мы изучаем от 10 до 40 генов, в зависимости от типа опухоли и того, что мы исследуем. 10-40 генов, связанных с нейроэндокринными опухолями. Сейчас, когда я думаю о людях с раком молочной железы или другими видами рака, я рассматриваю другой набор из 20-25. Поэтому я бы сказала, что маловероятно, что медицинская бригада придет и скажет: «Я назначу панель анализов на рак молочной железы для пациента с нейроэндокринной опухолью». У нас есть панели НЭО. У нас есть более широкие панели. Так, если у кого-то в семье был нейроэндокринный рак и рак молочной железы, у нас есть панели тестирования, которые проверяют более 70 генов, чтобы исследовать оба набора генов.

И поэтому я считаю, что одна из проблем в этой области заключается в определенном уровне доверия, необходимом для того, чтобы убедиться, что тестируются правильные гены. Пациент не обязан искать информацию о каждом отдельном гене и проверять его связь с заболеванием. Но я думаю, что можно задать несколько очень конкретных вопросов, чтобы оценить происходящее. Например, когда кто-то упоминает генетику, геномику, NGS и так далее, можно спросить: «Это исследование моей опухоли или здоровых клеток?»

Есть ещё один тип тестирования, о котором мы не так много говорили, — это анализ крови, позволяющий выявить небольшой процент опухолевых клеток в общем образце крови пациента и использовать эти данные для геномного анализа. И поэтому задавая вопрос: «Что они проверяют? Здоровые ли клетки? Ищут ли они раковые клетки в моем образце крови?»

Изучают ли они мою опухоль?» можно начать понимать, является ли он герминальным или соматическим. Можно спросить, тестируют ли они все гены, связанные с НЭО. Так и должно быть, но вот несколько вопросов, которые помогут убедиться, что вы проходите правильный тест. Я не думаю, что обязательно есть неправильный тест. Очень маловероятно, что кто-то назначит что-то совершенно не связанное с НЭО, но я думаю, что это некоторые из вопросов, которые пациенты могут начать задавать, чтобы получить необходимые ответы и чувствовать себя уверенно в том, что врач назначает им правильный тест.

Ещё один момент, который я бы хотела добавить: по мере получения ответов вы можете задать вопросы, на которые раньше не обращали внимания. Например, если вы слышите: «Мы проведём анализ здоровых клеток, поищем раковые клетки в этом образце крови и посмотрим на опухоль», — и если кто-то говорит: «Мы будем рассматривать только опухоль», — вы можете спросить: «Есть ли смысл проводить генетическое тестирование, чтобы проверить, есть ли у меня наследственный риск в здоровых клетках, который привёл к этому?» — и позволить этому разговору состояться с вашим врачом. Если вам сделали жидкостную биопсию, то есть анализ крови, содержащий небольшую порцию раковых клеток, вы можете спросить: «Есть ли польза от исследования опухоли?»

Как пациент, вы имеете право задавать любые вопросы. Наша задача как медицинских работников — давать эти объяснения и вести соответствующие беседы, и мы должны уметь обсуждать причины, по которым мы проводим одно исследование, а не другое. Существует миллион причин провести одно исследование, а не другое, или две из трех, или ни одной из трех. Если образца недостаточно, опухоль не метастатическая, то есть ее не удастся обнаружить в образце крови, и это тип опухоли без других наследственных заболеваний, то такому человеку может не потребоваться генетическое или геномное тестирование. Но спросить никогда не помешает.

Lisa Yen 39:32

Полезно иметь вопросы, а также ясность в отношении того, что уже существует: тестирование опухоли, тестирование здоровых клеток и как вести диалог на эту тему.

Итак, не могли бы вы рассказать нам, как проходит консультация с генетическим консультантом? Как работает этот процесс? Кто к вам направляет? Вы готовитесь к приему, и что происходит во время визита?

Samantha Greenberg, PhD 39:56

В каждой клинике по-разному. Многие онкологические центры заранее отправляют пациентам некоторую информацию, в основном потому, что, когда вы приходите, мы будем задавать вопросы о вашей семейной истории. Поэтому некоторые клиники запрашивают семейную историю заранее. Это позволяет нам составить представление о том, что происходит в семье, и есть немного больше информации для подготовки. Если вы подумаете обо всех других

процессах, вы хотите, чтобы ваши врачи заранее ознакомились с вашей медицинской картой. Вам нужна эта информация. Поэтому иногда мы просим пациентов заполнить анкету о семейной истории заранее, чтобы дать нам немного больше времени на подготовку. И если нам потребуется выполнить какую-либо дополнительную работу, мы сможем сделать это заранее.

Тем не менее, получить информацию о семейном анамнезе иногда бывает непросто. Поэтому иногда людям требуется несколько недель, чтобы поговорить с отдельными людьми и собрать эти данные, а у некоторых людей такой информации может просто не быть. В любом случае, это практически вся информация, которую мы просим людей принести с собой. Если кто-то из членов семьи проходил генетическое тестирование, мы также рекомендуем принести результаты на консультацию.

Затем во время консультации мы проведем ряд мероприятий: сбор медицинского и семейного анамнеза. Часть информации мы получим из медицинской карты. К некоторым вопросам будут добавлены дополнительные вопросы. Когда мы будем рассматривать конкретные риски, у нас могут возникнуть уникальные вопросы, отличающиеся от вопросов других врачей, поскольку мы хотим провести очень специфическую оценку конкретного заболевания. Так, в моем вступительном слове мы упомянули болезнь фон Хиппеля-Линдау. Она связана с некоторыми нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы, а также с феохромоцитомой, и это прекрасный пример. Мы будем спрашивать о опухолях глаз, головной мозга, позвоночника, называемых гемангиобластомами, о которых, вероятно, никто раньше не спрашивал. Но мы хотим убедиться, что если рассматривается болезнь фон Хиппеля-Линдау, мы провели необходимую оценку. Мы выполнили все необходимые требования. Мы знаем, есть ли у вас или членов вашей семьи другие опухоли, не связанные с нейроэндокринными опухолями, но которые могут быть связаны с более широким спектром заболеваний.

Samantha Greenberg, PhD 41:40

А потом мы просто поговорим. В общем, вся консультация по генетике — это, по сути, просто разговор. Но мы будем обсуждать, с чего начнем и чем закончим, в зависимости от вашего уровня знаний. Я только что объяснила вам, что такое гены, и что добавляется, отсутствует, пишется с ошибками. Мы будем вести такой же разговор с некоторыми пациентами. Другие пациенты скажут: «Я прошел геномное тестирование. Я понимаю суть. Я хочу понять, как это повлияет на меня». Мы поговорим о типах результатов тестов и о том, что с ними происходит. А некоторые придут и скажут: «Послушайте, я это сделал. Для меня это не важно. Мне нужна информация только для моей семьи». И вот о чем мы будем говорить. Давайте поговорим о том, что означают результаты тестов для семьи. Давайте поговорим о том, что, если ваша семья находится в группе повышенного риска, им следует проводить скрининг в профилактических целях.

Таким образом, всё зависит от того, зачем человек обращается, от его уровня знаний и образовательных интересов. Некоторые хотят погрузиться в процесс целиком, а другие хотят

быстро всё сделать и поскорее закончить. В этом процессе мы можем быть достаточно гибкими. Обычно процесс завершается - для всех, но для многих - генетическим тестом. Его можно сделать с помощью образца крови или слюны, хотя некоторые технологии немного лучше работают с образцом крови. Как я уже сказал, NGS используется везде, но при использовании образца крови есть дополнительные этапы, так как у нас больше генетического материала для исследования, чем при использовании образца слюны, но оба варианта возможны. Мы назначаем тестирование. Мы получаем согласие. Мы обсуждаем процедуры страхования, к кому обращаться по вопросам оплаты и так далее. А затем, когда результаты теста приходят через три-четыре недели, мы сообщаем о результатах. В большинстве случаев это делается по телефону, через медицинскую карту и так далее. Итак, обычно вы приходите всего один раз, и на этом всё. Хотя, если мы выявим мутацию, которая повышает риск заболевания, скорее всего, потребуется дополнительное наблюдение. Таким образом, это этапы «до», «во время» и «после». Наша цель — оказывать поддержку на протяжении всего процесса генетического тестирования.

Lisa Yen 43:30

Да, это действительно очень полезно знать. Я знаю, что когда мой муж проходил через это в первый раз, более 10 лет назад, оформление документов было довольно тщательным и сложным. Это было около 12 страниц, и там задавались очень подробные вопросы о том, у кого что есть у разных членов семьи, и потребовалось немало времени, чтобы все обдумать и подготовиться к приему.

Samantha Greenberg, PhD 43:50

Да, отчасти поэтому мы делаем это заранее. Мне кажется, когда приходят люди, они этого раньше не делали, а потом дело доходит до третьего или четвертого члена семьи. И я часто шучу: «Мы же не говорили вам, что будет викторина», но примерно так это и ощущается. Мы задаем много вопросов, вопросов, о которых вы, возможно, никогда не говорили со своей семьей.

Поскольку у меня около шести лет назад диагностировали рак, и я не собирала семейный анамнез, и это заставило меня глубже изучить вопрос, чтобы оценить, какие генетические тесты мне необходимы. Интересно, что в ходе этого процесса я обнаружила, что то, что мне говорили, на самом деле было не совсем верным. Когда мы углубились в изучение вопроса и поговорили с одним членом семьи, а затем с другим, выяснилось, что между этими данными есть некоторые расхождения.

Именно поэтому наличие свободного времени — одна из причин, по которой мы часто просим пациентов делать это заранее, потому что, на мой взгляд, это иногда вызывает стресс, и это также отличается от всего, к чему вы привыкли во время визита. Поэтому люди просто не так к этому привыкли, и мы стараемся заранее предупредить их, что либо мы будем собирать информацию о вашей семье, либо что будет полезно, если они предоставят её заранее.

Lisa Yen 44:47

Да, и это требует времени и обстоятельного разговора. Думаю, одна из ваших фраз немного проясняет ситуацию: часто мы не знаем. Мы не знаем, что включает в себя генетический тест, пока не пройдем его. А само словосочетание "генетический тест" почти подразумевает, что существует только один тест, поэтому я просто пойду и сделаю тест. Так в чем же причина всех этих вопросов? И то, что вы сказали о том, что не тестируете каждый ген; вам нужно выяснить, какие гены нужно тестировать.

Samantha Greenberg, PhD 45:14

Верно. В некоторых областях генетики специалист изучает все гены или очень большую их часть. Но в контексте онкологических заболеваний и опухолей мы, как правило, исследуем целевой набор генов.

Ещё один аспект, о котором мы не так часто говорим, — это страхование, покрытие и рекомендации. В настоящее время нет никакой пользы в тестировании на 20 000 показателей, если у вас есть личная история нейроэндокринных опухолей. Польза есть в тестировании на 10-30 показателей. Поэтому обеспечение тестирования нужных людей в нужное время и по нужному поводу — это часть нашей работы, и мы действительно стремимся к тому, чтобы это делалось, поэтому мы и задаём эти вопросы. Потому что, как вы правильно заметили, генетический тест выглядит совершенно по-разному для каждого отдельного пациента, в зависимости от его потребностей, личной и семейной истории.

Lisa Yen 45:59

Поэтому важно провести тщательное обследование, назначить правильный тест нужному пациенту и убедиться, что этот тест покрывается страховкой.

Samantha Greenberg, PhD

Да.

Lisa Yen 46:07

Итак, допустим, вы встретились с человеком и получили результаты тесты. Что произойдет, если, к сожалению, тесты окажутся положительными? Как вы будете информировать пациентов, их семьи и детей об этой информации?

Samantha Greenberg, PhD 46:19

Итак, как мы помогаем пациентам и их семьям пройти через это, я думаю, вы услышите распространенную фразу: «все зависит от обстоятельств». Но я думаю, что в целом, когда результаты положительные, мы знаем, что, скорее всего, произойдет одно из трех или максимум три события. Это может повлиять на лечение или ведение текущего состояния. Так, есть люди с опухолями, нейроэндокринными опухолями и т. д., которым мы говорим: «Эй, из-за

этого диагноза изменится наше представление о лечении». Это основной фокус внимания для тех, кто находится в процессе лечения.

Если после этой процедуры кто-то прошел генетическое тестирование, и результат оказался положительным, то нам, возможно, следует подумать о превентивных мерах и обеспечении ранней диагностики других факторов риска развития рака. Например, если у меня параганглиома, феохромоцитомы, и повышен риск развития второй опухоли, мне необходимо проходить полное обследование всего тела с помощью методов визуализации каждые несколько лет. И я буду делать это в дополнение к последующему наблюдению после лечения опухоли.

И наконец, последний пункт касается семей. Большинство заболеваний в области рака и опухолей являются так называемыми аутосомно-доминантными, что означает, что существует 50/50 вероятность того, что у всех родственников первой степени родства будет то же самое генетическое изменение или мутация, которую мы обнаружили у человека, которому проводили первоначальное тестирование.

Итак, теперь нам нужно протестировать всех членов нашей ближайшей семьи и начать расширять круг тестирования. Мы называем это **каскадным тестированием**, когда мы начинаем с самого близкого члена семьи и продолжаем тестирование до получения отрицательного результата. Как только мы получаем отрицательный результат теста, мы знаем, что нет генетической мутации или изменения, которое могло бы передаваться другому члену семьи, но до тех пор нам необходимо оценить всех членов этой ближайшей семьи и расширить круг тестирования, чтобы убедиться, что мы выявили всех, кто находится в группе повышенного риска развития опухолей, чтобы мы могли проводить раннюю диагностику и наблюдение за ними.

Lisa Yen 47:59

Это полезно знать. Важно также понимать, что это значит для меня сейчас. Что это значит с точки зрения моего лечения или наблюдения, и плана дальнейших действий? Поэтому полезно иметь в виду эти вопросы, а также, конечно, что это значит для детей и членов семьи.

Что если результаты окажутся отрицательными или неубедительными? Насколько они точны? И могут ли быть ложноположительные или ложноотрицательные результаты?

Samantha Greenberg, PhD 48:22

Это действительно хороший вопрос. Ответ таков: из всех генов, которые мы проверяем с помощью генетического теста, точность очень высока. Обычно мы не видим ложноотрицательных или ложноположительных результатов в таких случаях. Потому что нам нужно убедиться, что мы всё делаем правильно. При некоторых заболеваниях люди заблаговременно удаляют органы. Мы не хотим этого допустить и ошибиться, поэтому

пороговые значения, которые мы используем в генетическом тестировании, очень строгие, чтобы гарантировать их точность.

В то же время, мы многого не знаем о генетике рака, опухолей, нейроэндокринных опухолей и так далее. Возможно ли, что существует генетическое изменение в гене, который мы еще не обнаружили и, следовательно, еще не проверяем? Есть ли вероятность того, что существует так называемое многофакторное объяснение, которое повышает риск развития заболевания у этого человека, а результаты теста отрицательные? Многофакторное объяснение означает, что вместо одной конкретной мутации, существует комбинация изменений в геноме или генетическом коде, которые повышают риск. Все эти варианты возможны, и поэтому мы, по сути, исключаем возможность повышенного риска, связанного с генами, которые мы проверяли, — я еще скажу о неопределенности, через секунду, — но отрицательный результат теста, по сути, исключает любой повышенный риск, связанный с генами, которые мы проверяли. Но он не включает то, о чем мы не знаем или что можем обнаружить в будущем, поэтому мы всегда рекомендуем пациентам звонить нам каждые несколько лет.

Вчера я получила электронное письмо от генетического консультанта по поводу одного пациента. Он написал: «Ему проводили это тестирование в 2022 году, и они позвонили, чтобы узнать, есть ли другой тип теста. Насколько я понимаю, это так. Вот мои мысли. А что вы думаете?» Это касалось нейроэндокринной опухоли. И я ответила: «Вы совершенно правы. Они проводили настолько же всестороннее тестирование. Проведение нового набора тестов принесет лишь незначительную пользу, но если они смогут проверить результаты через пять лет, мы, вероятно, окажемся в другой ситуации».

Таким образом, подобные явления можно наблюдать с течением времени, даже за последнее десятилетие. От трех до пяти, а то и десяти лет, в зависимости от частоты. За последние 20 лет мы наблюдали своего рода сейсмический скачок. Мы не можем предсказать, каким он будет в будущем. Все, что мы можем сделать в случае отрицательных результатов тестов, это порекомендовать людям продолжать проверять, не требуется ли им пройти какие-либо дополнительные тесты.

Lisa Yen 50:34

Да, это нужно знать. Когда моему мужу поставили диагноз 10 лет назад, это было последнее, что запомнилось нам от генетического консультанта. Она сказала: «Перезвоните мне через пять лет, потому что нам нужно будет снова поговорить. Всё меняется». Так мы и сделали. Мы внесли это в календарь. Трудно представить, что будет через пять лет. Чем мы будем заниматься? Но да, пять лет спустя мы связались, и она сказала: «Да, произошли изменения. Давайте проведем ещё несколько тестов». То есть вы сказали, от трёх до пяти лет? Как часто пациенты должны возвращаться? Должны ли они связываться с вами? Должны ли они получать направление?

Samantha Greenberg, PhD 51:04

После встречи с генетическим консультантом? Обычно, и я не хочу говорить за все клиники, разумно связаться с этим человеком снова. Если его нет на месте, кто-то другой, скорее всего, сможет поговорить с вами и выяснить, нужно ли начинать процесс заново? Стоит ли приходить повторно? В каждой клинике свои правила и процедуры. Мы говорим, что это нужно делать каждые несколько лет. То есть, два-три. Думаю, каждые пять лет тоже разумно. Думаю, все сводится ко времени, балансу, усилиям и так далее. Мы видим изменения ближе к пяти годам, чем к двум-трем. В то же время, некоторые люди много об этом думают, поэтому, если вы часто об этом думаете, я думаю, не помешает связаться с консультантом каждые несколько лет, но полезно помнить, что в каждом месте свои предпочтения. В каждом центре свои рекомендации. В большинстве мест, где я работала, это было примерно три года.

Lisa Yen 51:54

Таким образом, эта область постоянно развивается, и важно помнить, что, подобно тому как мы, люди, развиваем область медицины, развивается и область генетики.

Samantha Greenberg, PhD

Да.

Lisa Yen 52:06

И это хорошо, так что, надеюсь, это поможет и нам.

В ходе наших тестов выявляются некоторые явления, связанные с **V-U-S**. Что такое **V-U-S**, **вариация неизвестной значимости**, и что это означает для пациентов?

Samantha Greenberg, PhD 52:16

Итак, VUS (варианты неопределенного или неизвестного значения) — я недавно слышала, что их иногда называют VUS. Я так их не называю, поэтому буду называть их VUS, но на всякий случай, если вы это услышите, просто чтобы вы знали, это, по-видимому, существует. Варианты неопределенного или неизвестного значения (VUS) — это, по сути, генетические изменения, влияние которых неясно. В нашем организме миллионы генетических изменений, которые делают нас разными, и не все из них влияют на наше здоровье. Большинство из них просто делают нас разными. Неопределенное значение (VUS) по сути означает, что мы обнаружили генетическое изменение, и мы не знаем, повышает ли оно риск развития опухолей, нейроэндокринных опухолей и т.д. Или это просто то, что делает вас вами. И поскольку, как я уже упоминала, наши пороговые значения очень строгие, мы не хотим ошибаться, поэтому мы поддерживаем очень высокий порог того, что становится положительным или отрицательным, и если мы не уверены, это попадает в категорию VUS.

Мы провели множество исследований, и более чем в 90% случаев эти неопределенные результаты оказываются отрицательными, потому что в нашем организме происходит

значительно больше изменений, которые влияют на наше здоровье и повышают риск. И мы видим, что это проявляется спустя более 10 лет, и это довольно стабильно. Поэтому мы рассматриваем VUS как отрицательный результат, потому что мы не хотим проводить чрезмерное обследование, чрезмерное наблюдение, говорить вам, что у вас повышенный риск чего-то, а потом удалять органы, в чем вы не нуждаетесь. Особенно когда более чем в 90% случаев результат будет отрицательным.

Таким образом, мы предполагаем, что варианты неопределенного клинического значения (VUS) будут отрицательными, что они не влияют на клиническое ведение, что нет риска для семьи. И именно поэтому результаты являются неубедительными, а точность несколько затруднительна, поскольку менее 10% людей с VUS могут получить мутацию, которая может стать мутацией, связанной с риском развития опухоли, или, как мы это официально называем, патогенным вариантом. Поэтому я думаю, что иногда люди могут считать тест неточным. Мы не знали об этом. Впоследствии этот VUS был модернизирован, и мы ничего с этим не сделали. В целом, мы должны принимать решение, которое, по нашему мнению, является наилучшим для более широкой популяции, исходя из имеющихся у нас данных, и всегда будут исключения из этого правила.

Таким образом, в целом, тесты действительно точные. Мы проверяем правильные вещи. В то же время, генетика — это не черно-белая картина, и эта категория VUS в целом означает, что результат отрицательный, и мы будем относиться к нему соответствующим образом. Если же окажется, что это более редкая категория, мы поможем вам справиться с этим, когда это произойдет.

Lisa Yen 54:43

Это действительно полезное объяснение. Думаю, это может вызывать путаницу, поскольку может появляться во многих отчетах.

А как насчет воздействия факторов окружающей среды? Могут ли наследственные мутации быть вызваны воздействием таких факторов, как токсины?

Samantha Greenberg, PhD 54:57

Как правило, нет. Большинство наследственных заболеваний передаются из поколения в поколение. В ходе консультирования мы часто сталкиваемся с чувством вины, обвинения или фразой: «Я не знал, что передал это». «Мне ужасно стыдно, что я это сделал». А мы даже не знали об этом десятилетия назад, не говоря уже о нескольких поколениях назад. Таким образом, почти все эти наследственные заболевания передаются из поколения в поколение. Они существуют очень давно, и в очень редких случаях это так называемые **de novo**, или **совершенно новые** мутации. Когда такие явления возникают, мы обычно не связываем их с окружающей средой, токсинами или чем-либо подобным. В целом, когда мы думаем о раке, мы думаем об окружающей среде, образе жизни и генетике — это три независимых компонента,

которые в совокупности создают более широкий риск. Но в целом, мы не считаем, что окружающая среда или токсины вызывают наследственные мутации.

Lisa Yen 55:48

Мне бы тоже хотелось обсудить это с вами. Итак, мы слышали, что наблюдается рост заболеваемости, то есть увеличение числа случаев нейроэндокринного рака в целом. В целом, наблюдается рост. Как генетический консультант, вы считаете, что в настоящее время наблюдается рост числа случаев нейроэндокринного рака?

Samantha Greenberg, PhD 56:06

Я буду руководствоваться мнением некоторых экспертов, потому что я действительно ему верю. Я думаю, мы лучше умеем диагностировать. Мы лучше различаем. Так вот, когда я вспоминаю историю своей семьи. Я всегда думала, что у моей бабушки был рак яичников, и когда я углубилась в изучение этого вопроса и начала слышать разные термины, я поняла: «О нет, у нее был очень специфический гинекологический рак, который я бы не назвала раком яичников». Сейчас мы справляемся с этим лучше, чем 30 с лишним лет назад, когда у моей бабушки диагностировали этот вид рака. Таким образом, мы наблюдаем рост, потому что мы лучше умеем это называть, лучше умеем это обнаруживать, и я думаю, что в целом мы становимся намного лучше в умении слушать, верить и проходить через этот процесс.

И поэтому, я думаю, когда вы задумываетесь о нашей способности выявлять и проходить через этот процесс, это делает нас лучше, и мы выявляем больше. И тогда нам приходится задаваться вопросом: действительно ли их больше, или мы просто не всегда находили их все с самого начала? И я думаю, что всё, что выходит за рамки этих соображений, немного выходит за пределы того, что я бы назвала генетическим консультированием. Но я действительно считаю, что в целом, как вы и упомянули, мы наблюдаем рост числа ранних, молодых случаев рака, а также рост числа определённых типов рака. Поэтому нам ещё предстоит много работы, чтобы выяснить, связано ли это с тем, что мы лучше умеем находить и выявлять рак, или же существует что-то действительно вызывающее этот повышенный риск?

Lisa Yen 57:30

Спасибо за ваши ценные замечания, и я думаю, мы закончим на этом. Как лучше всего найти подходящего генетического консультанта, и должен ли это быть специалист, действительно разбирающийся в нейроэндокринных опухолях?

Samantha Greenberg, PhD 57:41

Это может вызвать некоторые споры, но я думаю, ответ таков: поскольку НЭО — относительно новое явление в генетической сфере, все уже видели несколько случаев и, вероятно, встречали отдельных пациентов. Но даже я сама не считаю себя генетическим консультантом по НЭО. У меня недостаточно пациентов для работы в таких условиях, поэтому я работаю с пациентами с различными заболеваниями, специализируюсь, в частности, на исследованиях в области НЭО.

Итак, я хочу сказать, что подходящий для вас специалист — это не тот, кто говорит: «О, я видел миллион пациентов с НЭО». Если вы встретите такого человека, пожалуйста, напишите мне по электронной почте и сообщите об этом. Я бы тоже очень хотела с ними познакомиться, но это не так уж часто случается. Мы не так часто с ними сталкиваемся. Таким образом, вы найдете людей, обладающих таким опытом. Они используют эти рекомендации, чтобы достичь нужного результата и назначить правильное генетическое тестирование. Но маловероятно, что вы найдете эксперта по НЭО, подобного тем, что есть в некоторых наших врачебных группах. Тем не менее, мой любимый сайт для поиска генетического консультанта — **findageneticcounselor.com**. Наша национальная организация на самом деле значительно упрощает этот процесс. Вы можете выбрать телемедицину или личную встречу. Вы вводите свой почтовый индекс, затем выбираете специализацию — онкологию, и система выдаст вам список генетических консультантов в вашем районе. Но она также даст вам представление о том, в каких больницах есть генетические консультанты. Есть ли такой в моем центре? Стоит ли мне обратиться в другой центр, который вы упомянули ранее, например, в PheoParaAlliance, получивший статус Центра передового опыта? Это относится не ко всем нейроэндокринным опухолям, но к феохромоцитомам и параганглиомам. Это дает представление о том, что такие центры, вероятно, обслуживают больше пациентов и лучше знакомы с этой областью. Поэтому можно обратиться в эти центры по поводу опухолей фон Хиппеля-Линдау или феохромоцитом и параганглиом, которые связаны с нейроэндокринными опухолями. В обоих случаях в состав специализированной группы по лечению должны входить генетики и генетические консультанты. Таким образом, в любом из этих одобренных центров вы будете знать, что у них есть необходимые ресурсы и они смогут направить вас к нужному специалисту.

Но последний аспект этого вопроса — как найти подходящего для меня генетического консультанта? И я думаю, что верны две вещи. Во-первых, существует так называемый тип специалистов по генетическому консультированию. И в то же время, наша область проделала огромную работу, чтобы сломать стереотип о том, что существует только один тип генетических консультантов, и нам еще предстоит поработать над тем, чтобы наш кадровый состав отражал пациентов, которым мы помогаем. И подходящий для вас генетический консультант может означать что-то вроде: «Я хочу, чтобы меня осмотрели. Я хочу позвонить в этот центр, и кого бы они мне ни порекомендовали, я доверяю этой клинике, этой больнице и этому месту, или я нашел центр передового опыта, или что-то еще». Но я думаю, что другой аспект, и я делаю это для всех своих врачей, — это поиск, изучение и понимание того, есть ли конкретный человек, к которому вы хотели бы обратиться. Есть ли что-то, с чем вы хотите иметь общее? Есть ли что-то, что вы хотите увидеть в его профиле, что подскажет вам, что он вам подходит? Для некоторых людей это возможно, а для других — нет. Поэтому, я думаю, мы еще не достигли того уровня, как, например, врачи, когда можно просто пойти и найти идеального генетического консультанта. Но я думаю, если вы ищете кого-то конкретного, то можете, во-первых, найти генетических консультантов на сайте findageneticcounselor.com. Или, во-вторых, поискать центры, которые, как вам известно, имеют сертификаты по заболеваниям, связанным с

нейроэндокринными опухолями, чтобы получить дополнительную уверенность.

Lisa Yen 1:01:01

Спасибо за предоставленные полезные веб-сайты, инструменты, советы и рекомендации о том, как найти подходящего человека, а также за более широкое понимание того, как всё это работает.

Что ж, думаю, на сегодня всё. Я хочу поблагодарить вас за всё, что вы делаете для пациентов с нейроэндокринным раком и их близких, за всё, что вы делаете для развития этой области. Я знаю, мы говорили о вашей клинической помощи, а также о вашем обучении и подготовке других людей, включая студентов-медиков. Поэтому спасибо вам за повышение осведомленности и уровня образования в этой области, а также в области исследований, потому что это тоже помогает продвигать эту область вперед.

Samantha Greenberg, PhD 1:01:40

Было так здорово пообщаться с вами, Лиза. Думаю, больше всего мне нравится баланс между всеми этими аспектами работы и возможность поговорить с людьми, которые больше всего от этого пострадали. Я говорю своим студентам, что в начале своей карьеры больше всего мне нравилось узнавать новое в мире исследований, а затем рассказывать пациентам о том, что мы узнали и чего достигли. Поэтому я очень ценю возможность поговорить об этом сегодня.

Lisa Yen 1:01:03

Мы очень ценим вашу помощь. Я всегда многому учусь, общаясь с вами, и мне нравится, как вы делаете эту тему действительно понятной. Это очень сложная тема, и её бывает трудно понять. Я часто путаю термины. Поэтому я очень ценю то, как вы упрощаете понимание, и теперь у нас есть к чему вернуться и послушать ещё раз. Большое спасибо за всё, что вы делаете, и за вашу страсть к этой области.

Samantha Greenberg, PhD 1:02:28

Конечно.

Lisa Yen 1:02:29

А теперь о наших слушателях. Мы надеемся, что эта беседа придаст вам и вашим близким уверенности, и вы почувствуете себя более информированными и почувствуете поддержку на своем пути. Ещё раз огромное спасибо, и мы надеемся увидеть вас снова.

Спасибо за прослушивание подкаста Neuroendocrine Cancer Foundation. Мы хотим поблагодарить наших спонсоров: Novartis, Ipsen, Exelixis, Crinetics, Tersera, Curium, ITM, Rezolute, Interscience Institute и Boehringer Ingelheim.

Для получения дополнительной информации о нейроэндокринном раке посетите сайт [NCF.net](https://ncof.net).

Мы зависим от пожертвований, чтобы выпускать такие программы, как этот подкаст.
Пожалуйста, рассмотрите возможность сделать пожертвование на сайте NCF.net/donate.