Полный дословный транскрипт выступления доктора Амана Чаухана

Специальная презентация: «Понимание НЭО: биология, диагностика и терапия» (Конференция пациентов NCAN 2026, Айова-Сити)
Спикер: доктор Аман Чаухан (Dr. Aman Chauhan, MD), онколог, Калифорнийский университет в Сан-Франциско (UCSF)

Медицинский отказ от ответственности (NCAN Disclaimer):
Используйте этот подкаст не как медицинскую консультацию для лечения каких-либо заболеваний у себя или у других, включая, помимо прочего, пациентов, которых вы лечите. По любым медицинским вопросам, которые могут у вас возникнуть, консультируйтесь с собственным лечащим врачом. Весь этот отказ от ответственности также распространяется на любых гостей или участников подкаста. Ни при каких обстоятельствах гости или участники подкаста, а также любые сотрудники, партнеры или филиалы Сети по повышению осведомленности о нейроэндокринном раке (NCAN) не несут ответственности за ущерб, возникший в результате использования этого подкаста.

1. Вступительное слово и приветствие участников

Д-р Аман Чаухан:
Всем привет. Меня зовут Аман Чаухан. Я врач-онколог. Я занимаюсь лечением и научными исследованиями в области нейроэндокринных раков. В настоящее время я работаю в Калифорнийском университете в Сан-Франциско (UCSF). Для меня огромная честь присутствовать здесь, на родине первоначального «величайшего всех времен» (GOAT) направления программы по НЭО в Соединенных Штатах. Мы находимся в замечательной компании: с доктором Хау, доктором Диллоном и другими коллегами из Айовы. Так что огромное спасибо за приглашение.

И кто лучше подходит для проведения конференции пациентов в Айове, чем NCAN — первопроходцы среди групп защиты прав пациентов в этой сфере? Поэтому Боб, Мэри Энн, Майк, Триша — спасибо вам огромное за приглашение. Я прошу прощения за то, что не смог присутствовать лично из-за других рабочих обязательств, но я очень рад, что мы можем встретиться виртуально.

Что ж, в моем выступлении на следующие 30 минут я хотел бы дать общий обзор высокого уровня того, что представляют собой НЭО, и разобрать некоторые из практических базовых вещей («болтов и гаек»), которые пациенту и ухаживающему лицу необходимо знать при встрече с врачами и медицинскими специалистами в самом начале этого пути. Договорились? Отлично.

Я разделил свое выступление на три части. В первой части мы обсудим, что такое нейроэндокринные опухоли, что означают эти термины, которые вы слышите: степень злокачественности (grade), стадия (stage), функциональные, нефункциональные и так далее. Затем мы перейдем к тому, как мы диагностируем эти нейроэндокринные опухоли: какова роль биопсии? Нужны ли анализы крови? В чем разница между КТ, МРТ и ПЭТ с DOTATATE? Верно? И последнее по порядку, но не по значению: мы затронем некоторые способы лечения

нейроэндокринных опухолей. Однако мои коллеги позже сегодня более глубоко погрузятся в конкретные методы лечения: терапию, направленную непосредственно на печень, хирургические вмешательства и системную лекарственную терапию. Хорошо?

2. Биология нейроэндокринных клеток и локализация опухолей

Д-р Аман Чаухан:

Итак, пристегните ремни безопасности, и давайте разберемся, что такое НЭО. Нейроэндокринные опухоли, как следует из названия, содержат в своем корне слова «нейро» и «эндокринные». Причина этого в том, что эти нейроэндокринные клетки обладают функциями, напоминающими нейроны: это означает, что они способны принимать сигналы, а также обладают эндокринной функцией, то есть могут выделять гормоны в ответ на определенные стимулы. Эти нейроэндокринные клетки в норме присутствуют у вас, у меня, у всех нас, и они рассредоточены по всему телу в самых разных органах.

Проблема возникает тогда, когда происходит аномальный рост этих клеток, которые физиологически должны там нормально находиться. Этот аномальный рост клеток приводит к формированию опухоли, и они называются нейроэндокринными опухолями. В былые времена люди ошибочно считали их доброкачественными и очень часто заметали эту проблему под ковер. Теперь мы абсолютно точно знаем, что это не так. Да, некоторые нейроэндокринные опухоли могут вести себя доброкачественно — то есть они просто не растут и не распространяются, — но абсолютно все они обладают потенциалом расти, распространяться и метастазировать! Поэтому мы не относимся к ним легкомысленно. Мы лечим их надлежащим образом, и любой пациент с нейроэндокринной опухолью должен наблюдаться у профильного онколога — либо у хирурга-онколога, либо у медицинского онколога. Эти заболевания не следует считать доброкачественными и игнорировать. Понятно? К счастью, ситуация сдвинулась с мертвой точки, и я уверен, что пациентов с нейроэндокринными опухолями больше никто не игнорирует.

Эти нейроэндокринные опухоли также очень уникальны тем, что они бывают самых разных форм и разновидностей. Мы поговорим о различных степенях злокачественности и других параметрах. Некоторые пациенты приходят вообще без каких-либо симптомов, и диагноз им выставляется случайно, когда они обращаются в отделение неотложной помощи из-за боли в животе, проходят сканирование, и у них находят нейроэндокринную опухоль легкого, в то время как у других пациентов могут быть тяжелые, выраженные клинические проявления: профузная диарея, приливы жара и так далее. Кроме того, каждый пациент абсолютно уникален: нет двух совершенно одинаковых больных. У одного человека нейроэндокринная опухоль может расти крайне медленно, а у другого — намного быстрее. Поэтому, повторюсь, у каждого пациента будет свой собственный уникальный путь, так что никогда не сравнивайте себя друг с другом напрямую. Есть общие черты, но есть и выраженные индивидуальные различия.

Итак, где же берут начало эти нейроэндокринные опухоли? Как я упомянул ранее, клетки могут находиться в любом месте тела. Но преимущественно у большинства пациентов, которых мы видим в нашей клинике, они начинаются либо в желудочно-кишечном тракте: опухоли желудка, двенадцатиперстной кишки, тонкого кишечника, прямой кишки. Часть опухолей зарождается в поджелудочной железе, а другие — в легких. Таким образом, легкие, поджелудочная железа и желудочно-кишечный тракт охватывают подавляющее большинство клинических случаев.

Однако бывают ситуации, когда мы не знаем, где эта опухоль зародилась, потому что первичный очаг настолько мал, что никакие томографии и эндоскопии не способны обнаружить место его начала. Либо опухоль возникла в крошечном размере, оторвалась, дала метастазы, и жизнеспособного первичного очага на исходном месте просто не осталось. Мы называем это нейроэндокринной опухолью с неизвестным первичным очагом. И это весьма ощутимый объем пациентов — почти в 15–20% случаев мы можем так и не найти первичный очаг. Это основные зоны возникновения НЭО. Впрочем, те из нас, кто ведет узкоспециализированную практику исключительно по НЭО, встречали опухоли в ухе, молочной железе, почках — практически в любом органе.

Почему нам необходимо так глубоко изучать нейроэндокринные опухоли? В 1970-х годах мы выявляли одного пациента с НЭО на 100 000 населения. Перенесемся в сегодняшний день: по данным последней базы данных SEER (мой бывший студент, который сейчас стал потрясающим интервенционным радиологом в Чикагском университете, и я совместно опубликовали статью с обзором базы SEER), заболеваемость составляет 8 человек на 100 000! Представьте себе: за последние пять десятилетий произошел восьмикратный рост частоты выявления НЭО! А поскольку многие наши пациенты с нейроэндокринными опухолями живут долгие годы, а порой и десятилетия, совокупная распространенность (prevalence) этого заболевания в популяции значительно превышает показатели многих других, гораздо более «привычных» видов рака. Оценивается, что в США насчитывается более 170 000 человек, живущих с НЭО, а на текущий момент эта цифра вполне может превышать 200 000. Именно из-за растущего бремени болезни и осознания ее масштабов нам необходимо изучать ее, открывать профильные программы, разрабатывать лучшие лекарства и проводить масштабные научные исследования.

3. Степень злокачественности (Grade) и Стадия (Stage)

Д-р Аман Чаухан:

Перейдем к двум важнейшим базовым принципам, которые необходимо понимать в начале пути с нейроэндокринными опухолями. Существует понятие степени злокачественности (Grade) и понятие стадии (Stage). Они абсолютно разные, и они оба чрезвычайно важны. Степень (Grade) — это то, как быстро делятся и растут клетки. Думайте об этом как о **скорости автомобиля**. Мы определяем степень, глядя на раковые клетки собственными глазами прямо под микроскопом. Мы окрашиваем их специальным красителем под названием Ki-67 (мы разберем его через мгновение). Степень отражает темп деления клеток и их потенциал к росту — то есть скорость движения машины.

В противоположность этому, стадия (Stage) показывает, насколько далеко рак распространился по организму. Это то, **какое расстояние проехал автомобиль**. Один параметр говорит вам о скорости, агрессивности и биологическом темпе болезни, а другой — о пространственном масштабе и анатомическом объеме поражения. Это совершенно разные показатели, и оба они жизненно необходимы для выработки грамотного плана ведения пациента.

Давайте подробнее остановимся на степени злокачественности, так как это, пожалуй, фундаментальный фактор при выборе тактики. Для нейроэндокринных опухолей выделяют три степени. Данная классификация разработана комитетом патологов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Когда мы выполняем биопсию и получаем образец раковых клеток, наши коллеги-патоморфологи наносят на срез краситель Ki-67 (или K-67). Это краситель коричневатого цвета: чем больше раковых клеток его захватывают, тем выше индекс пролиферации Ki-67. На срезе с очень низким Ki-67 мы видим опухоль Grade 1, тогда как на

срезе, где практически все клетки прокрасились, мы имеем дело с Grade 3.

Вот эти нормативные границы спектра:
• **Grade 1 (G1):** показатель Ki-67 составляет менее 3%.
• **Grade 2 (G2):** показатель Ki-67 находится в диапазоне от 3% до 20%.
• **Grade 3 (G3):** показатель Ki-67 превышает 20%.

Сейчас доказано, что со временем степень злокачественности может меняться. Хотя это скорее исключение, чем постоянное правило, мы должны помнить: если у пациента опухоль всегда росла очень медленно и вдруг внезапно начала прогрессировать быстро, может происходить трансформация/миграция степени, и в этом случае нам необходимо выполнить повторную биопсию ткани, чтобы точно знать актуальный грейд.

Степень так важна потому, что опухоль низкой степени лечится абсолютно иначе, чем опухоль высокой степени! Например, если у пациента Ki-67 составляет 57%, я, скорее всего, сразу начну с полноценной химиотерапевтической схемы. Если же Ki-67 составляет 2%, я абсолютно уверенно и комфортно начну терапию с аналогов соматостатина (октреотида или ланреотида). Поэтому степень — это ключевой ориентир.

Перед тем как пойти дальше, я хочу уделить 30 секунд этому слайду и подчеркнуть, что в целом существует две разные категории нейроэндокринных новообразований. Сегодня мы сосредоточены на **НЭО (NET)** — высокодифференцированных опухолях. Но существует более редкая, гораздо более агрессивная и совершенно иная нозология: **нейроэндокринный рак / карцинома (НЭК / NEC)**. Я обращаю на это внимание, потому что звучат они практически одинаково! Но разница кроется в букве: «О» (опухоль / tumor) против «Р» (рак / карцинома). НЭК — это совершенно другая болезнь, крайне быстро растущий низкодифференцированный рак, который требует немедленной внутривенной химиотерапии (классический пример — мелкоклеточный рак). Пациентам важно это помнить, чтобы при поиске информации в интернете не путать данные о NET с данными о NEC.

Теперь вернемся к понятию стадии. Стадия отражает распространенность процесса в теле. Любой солидный рак подразделяется на четыре стадии (1, 2, 3 и 4). Для практики мы делим их на локализованный, местнорегионарный и отдаленный процесс. Как правило, 1 и 2 стадия означают локализованную болезнь, когда опухоль не выходит за пределы исходного органа (например, остается только в желудке или только в поджелудочной железе). 3 стадия означает, что опухоль вышла в регионарные лимфатические узлы (лимфоузлы — это дренажная система органов, куда опухолевые клетки отсеиваются в первую очередь). 4 стадия означает, что клетки покинули первичный орган и осели в других отдаленных органах: печени, костях, легких. Это метастатический или распространенный рак.

Почему это так важно? 1, 2 и 3 стадии мы считаем ранними стадиями и лечим их **с целью полного излечения (cure)** при помощи хирургии и сопутствующих методов. При 4 стадии мы, к сожалению, уже не можем излечить болезнь полностью, так как присутствуют микрометастазы. Но невозможность полного излечения вовсе не означает, что мы не можем лечить таких пациентов! У нас есть исключительно эффективные методы терапии, и при правильном ведении пациенты с 4 стадией живут очень долгую, полноценную жизнь годами и десятилетиями. В этом главная разница: цель меняется с излечения на долгосрочный надежный контроль.

4. Функциональные и нефункциональные нейроэндокринные опухоли

Д-р Аман Чаухан:

Следующий важный клинический нюанс — деление на функциональные и нефункциональные опухоли. Некоторые клетки НЭО сохраняют способность вырабатывать гормоны. К счастью, таких пациентов меньшинство: примерно 20–30% (около одной трети). У них опухоль продуцирует специфический гормон, который вызывает характерные клинические симптомы. Подавляющее же большинство (70–80%) пациентов имеют нефункциональные опухоли: они не выделяют избытка гормонов и выявляются либо случайно, либо из-за масс-эффекта (когда крупный узел сдавливает соседние структуры, вызывая боль, непроходимость или кровотечение).

Главный инструмент здесь — **тщательный сбор анамнеза и беседа с пациентом**. Во многих направлениях онкологии врачи стали меньше времени уделять беседе, полагаясь исключительно на анализы и томографы. Но в области НЭО внимательное выслушивание жалоб пациента имеет колоссальное значение: пациент сам рассказывает нам о симптомах, указывающих на функциональность процесса. Среди гормональных синдромов наиболее распространен **карциноидный синдром**, вызванный секрецией серотонина (чаще при НЭО тонкой кишки с метастазами в печень). Его классические проявления: приливы жара к лицу и шее (flushing), диарея, астмоподобное свистящее дыхание, суставные боли, выраженная утомляемость и перепады настроения.

Но спектр гормонов не ограничивается серотонином. Опухоль может продуцировать **гастрин**, что приводит к гиперсекреции соляной кислоты, множественным язвам желудка, рефлюксу и болям. При опухолях поджелудочной железы возможна гиперпродукция **инсулина** (инсулинома): резкое падение сахара в крови вызывает дрожь, холодный пот, спутанность сознания. Другой гормон — **VIP** (вазоактивный интестинальный пептид) — вызывает тяжелейшую водянистую диарею, когда человеку приходится посещать туалет по 20 раз в день. Каждая жалоба дает врачу клиническую зацепку для назначения точечных биохимических тестов.

5. Инструменты диагностики: биопсия, КТ/МРТ и молекулярный ПЭТ

Д-р Аман Чаухан:

Как мы устанавливаем точный диагноз? Все начинается с **биопсии**. Биопсия — это непререкаемый «золотой стандарт». Ее невозможно заменить никакими анализами крови. Только получив фрагмент ткани, врач-патологоанатом может под микроскопом провести гистохимическое окрашивание, определить тип опухоли (NET или NEC) и точно рассчитать индекс Ki-67 для установления степени (G1, G2 или G3). Патоморфологи — это настоящие невоспетые герои ведения НЭО: без их грамотного заключения любое последующее лечение пойдет по ошибочному пути.

Анализы крови и мочи служат ценным дополнением при функциональных опухолях: суточная моча на 5-ГИУК (5-HIAA) и серотонин крови при карциноидном синдроме, уровень инсулина и С-пептида при подозрении на инсулиному и т. д. Что касается КТ и МРТ — они строго обязательны для анатомического стадирования. Пациенты часто спрашивают: «Доктор, какой снимок самый лучший?». Идеального снимка не существует: у каждого метода есть свои

показания. КТ — самое доступное и быстрое исследование, но при оценке печени оно **критически обязательно должно проводиться в многофазном (трехфазном) контрастном режиме**! НЭО крайне обильно кровоснабжаются (гиперваскулярны), и на стандартном однофазном КТ метастазы в печени можно легко пропустить.

МРТ обладает более высокой чувствительностью к очагам в печени и поджелудочной железе и не несет лучевой нагрузки, что важно для молодых пациентов при пожизненном мониторинге. Но процедура длительная, сложная для людей с клаустрофобией, и МРТ не позволяет адекватно оценить легкие. Поэтому при выполнении МРТ брюшной полости я почти всегда дополняю его КТ органов грудной клетки.

Особое место занимает **DOTATATE PET/CT** (с галлием-68 или медью-64). Клетки НЭО экспрессируют на своей поверхности соматостатиновые рецепторы. Если мы вводим радиофармпрепарат, тропный к этим рецепторам, он разносится кровью, связывается с опухолевыми клетками и заставляет их светиться на томографе. Это исследование позволяет не только выявить скрытые микроочаги, но и подтвердить, что опухоль экспрессирует рецепторы, а значит, пациент ответит на терапию аналогами соматостатина или PRRT. Важно предостеречь от ошибки: обычный **FDG-ПЭТ (с глюкозой)** для высокодифференцированных НЭО не подходит, так как они не накапливают глюкозу активно. Стандартный ПЭТ с глюкозой применяется лишь в редких случаях агрессивных форм Grade 3, утративших рецепторы соматостатина.

6. Современные направления терапии и результаты исследований

Д-р Аман Чаухан:

Как мы лечим нейроэндокринные опухоли? Фундаментальный принцип — **мультидисциплинарный командный подход**. Ни один врач не может вести пациента в одиночку. В команду обязательно входят хирурги, специалисты ядерной медицины, радиологи, медицинские онкологи и интервенционные хирурги. Хирургия остается стандартом при ранних стадиях, но при НЭО операция играет огромную роль даже на 4 метастатической стадии — для **циторедукции (дебалкинга)**, то есть максимального удаления массы опухоли для облегчения симптомов и продления жизни.

Поскольку печень является главной мишенью метастазирования, а печеночная недостаточность — основной причиной осложнений, огромную роль играют методы **локальной терапии печени**: эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация и радиочастотная абляция. Они позволяют физически останавливать рост очагов в ткани печени.

В арсенале лекарственной терапии ключевое место занимают аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), таргетные агенты и химиотерапия. А наиболее впечатляющим прорывом последних лет стала **радионуклидная пептидная рецепторная терапия (PRRT)**, в частности препарат Lutathera (лютеций Lu-177 dotatate). Будучи ординатором в Новом Орлеане, мы отправляли пациентов на такое лечение в Европу. Сегодня пациенты со всего мира приезжают в США за новейшими протоколами радиолигандной и альфа-терапии. Недавно завершившееся исследование **NETTER-2** убедительно доказало: даже при более агрессивных формах Grade 2 и Grade 3 терапия Lutathera обеспечивает медиану выживаемости без прогрессирования **22,8 месяца** по сравнению с 8,5 месяцами в контрольной группе высокодозных аналогов соматостатина. За последние 10 лет мы получили множество новых одобрений препаратов, и будущее терапии НЭО никогда еще не было столь обнадеживающим.

7. Чек-лист вопросов для пациента и заключение

Д-р Аман Чаухан:

Я завершаю свое выступление ключевым списком вопросов, которые каждый пациент с НЭО и его близкие должны обсудить со своей медицинской командой:

1. Доктор, где именно зародилась моя опухоль (где первичный очаг)?
2. Какой точный индекс пролиферации Ki-67 был определен по биопсии?
3. Это высокодифференцированная опухоль (NET) или нейроэндокринный рак (NEC)?
4. Является ли моя опухоль функциональной (вырабатывает ли она гормоны)?
5. Какая у меня анатомическая стадия заболевания?
6. Выполнялось ли мне молекулярное исследование DOTATATE PET/CT?
7. Обсуждался ли мой клинический случай на специализированном мультидисциплинарном онкоконсилиуме по НЭО?
8. Существуют ли подходящие протоколы клинических исследований для моей ситуации?

Подводя итог: НЭО встречаются намного чаще, чем мы привыкли думать, и мы вряд ли можем называть их редкой болезнью. Степень (Grade) и стадия (Stage) несут разный смысл: степень — это скорость автомобиля, а стадия — пройденное расстояние. КТ и МРТ оценивают анатомию, а ПЭТ подтверждает наличие соматостатиновых рецепторов. Сегодня существует множество эффективных методов лечения. Я настоятельно рекомендую каждому пациенту хотя бы один раз получить консультацию в специализированном центре по лечению НЭО для формирования долгосрочной стратегии. Спасибо вам огромное и отличного продолжения дня!

Финальный дисклеймер подкаста:

«Прослушивая этот подкаст, вы соглашаетесь не использовать его в качестве медицинской консультации для лечения любых заболеваний у себя или у других, включая, помимо прочего, пациентов, которых вы лечите...»