



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 1 | № 4 | октябрь–декабрь 2018

Издается Противораковым обществом России

EDITOR-IN-CHIEF

Otis Webb Brawley, MD
American Cancer Society

EDITOR

Ted Gansler, MD, MBA, MPH
American Cancer Society

ASSOCIATE EDITORS

Durado Brooks, MD, MPH
American Cancer Society

Keith A. Delman, MD, FACS
Winship Cancer Institute
of Emory University

EDITORIAL ADVISORY BOARD

William Chambers, PhD
American Cancer Society

Walter J. Curran, Jr., MD
Winship Cancer Institute of Emory
University

Gini Fleming, MD
University of Chicago Medicine

Susan Gapstur, MPH, PhD
American Cancer Society

**Senior Director,
Journals and Books
Publishing**

Esmeralda Galan Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Assistant Managing Editor

Lindsey Mitchell
American Cancer Society

Publisher

Vickie Thaw
Wiley

Senior production Editor

Rich Nagurka
Wiley

Charles R. Thomas, Jr., MD
Oregon Health and Science
University

Andrew J. Vickers, PhD
Memorial Sloan-Kettering
Cancer Center

Frederick L. Greene, MD
Levine Cancer Institute

Ahmedin Jemal, DVM, PhD
American Cancer Society

Cathy Meade, PhD, RN, FAAN
Moffitt Cancer Center

Kevin Oeffinger, MD
Duke University
School of Medicine

William Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

РУССКОЕ ИЗДАНИЕ

Главный редактор

Д.Г. Заридзе

Заместитель

главного редактора

А.Ф. Мукерия

Редакционная коллегия:

Е.В. Артамонова
И.К. Воротников
К.И. Жордания
З.Г. Кадагидзе
Н.Е. Кушлинский
Е.А. Османов
О.П. Трофимова

Редакционный совет:

А.В. Беляев
М.Б. Долгушин
Е.Н. Имянитов
А.Д. Каприн
М.А. Красильников
М.Р. Личиницер
З.З. Мамедли
В.Б. Матвеев
А.А. Мещряков
И.С. Стилиди
Н.В. Чердынцова
Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Редактор

И.И. Жданюк

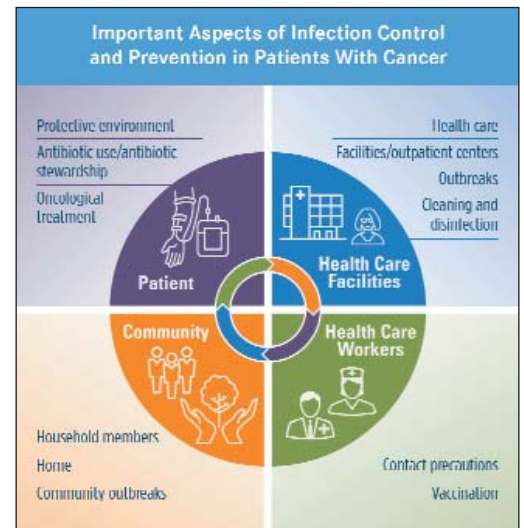
Предпечатная подготовка

ООО «ИМА-ПРЕСС»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 1 № 4 октябрь–декабрь 2018

- 221 **От редактора**
- 222 **На пути к контролю рака**
Отис У. Браули, MD, Тед Ганслер, MD, MPH, MBA, Ричард К. Вендер, MD
- 224 **Достижения противораковой борьбы и их оценка**
Ребекка Л. Сигель, MPH; Ахмедин Джемаль, DVM, PhD; Ричард К. Вендер, MD; Тед Ганслер, MD, MPH, MBA; Джимин Ма, PhD; Отис У. Браули, MD
- 237 **Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли**
Мауро Чивес, MD и Джонатан Р. Стросберг, MD
- 254 **Современный подход к контролю внутрибольничных инфекций в онкологических клиниках**
Элла Дж. Ариза-Хередиа, MD; Рой Ф. Чемали, MD, MPH
- 271 **Частое обследование больных с метастатическим раком предстательной железы может быть необоснованным**
Рон Голан, MD



Современный подход к контролю внутрибольничных инфекций в онкологических клиниках

От редактора

Прошел год с начала издания Противораковым обществом России журнала *CA Cancer Journal for Clinicians* на русском языке. Мы выполнили обещание — опубликовали четыре номера журнала [www.pror.ru]. Журнал вызвал интерес читателей. Его читают, им интересуются, его считают полезным. Иначе и быть не могло. Ведь в журнале затрагиваются наиболее актуальные вопросы онкологии. Недаром оригинальный вариант журнала имеет астрономический импакт-фактор — 185!

Хочу обратить ваше внимание на статью главного редактора журнала Отиса Браули, в которой он информирует читателя, о том, что в журнале будет опубликована серия статей, анализирующих тенденции онкологической заболеваемости и смертности в США. Планируемая серия статей представит взгляд Американского противоракового общества на то, каким образом профилактика, скрининг, диагностика и лечение могут проложить наиболее эффективный путь к уменьшению бремени онкологических заболеваний в США; будут освещены основные положения национального плана по контролю рака, направленные на достижение основной цели — снижения онкологической смертности к 2035 г.

В первой статье этой серии оцениваются результаты противораковой программы в США, включая первичную профилактику, скрининг, лечение. Вникните в детали: они — главная ценность этой работы. Дается количественная оценка возможного вклада разных направлений противораковой борьбы для достижения цели, поставленной программой. Убедительно представлены статистические данные, указывающие на приоритет первичной профилактики. Снижение заболеваемости и смертности от рака в США произошло, в значительной степени, в результате мер по контролю курения. Распространенность курения в США значительно снизилась. Однако наряду с этими положительными факторами изменились и социально-демографические характеристики американского курильщика — курение получило более широкое распространение среди уязвимых слоев населения, включая лиц с низким уровнем образования и наименьшим уровнем доходов. Авторы статьи подчеркивают, что бедность и необразованность являются главным препятствием успеха противораковой борьбы в США. Мне представляется, что и нам, в России, следует задуматься над этой проблемой. Доступность для онкологических больных профилактики, ранней диагностики и лечения в нашей стране также неодинакова. В России, как и во всем мире, существует неравенство в этой сфере.

Детальный аналитический обзор, посвященный нейроэндокринным опухолям желудочно-кишечного тракта, информативен не только для онкологов, интересы которых далеки от этой проблемы, но и для специалистов, считающих себя экспертами в данной области. Он очень важен и для «рядовых» онкологов, которые все чаще и чаще будут встречаться с больными с этой онкологической патологией. Заболеваемость нейроэндокринными опухолями растет в значительной степени за счет того, что мы начали «узнавать» и «дифференцировать» их от других форм опухолей. Но их реально стало больше, и онкологи должны научиться их правильно диагностировать и правильно лечить. В обзоре детально освещаются все подтипы нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта: по первичной локализации, гормональной активности, симптомам, молекулярным характеристикам, прогнозу, выживаемости и смертности. На основании вышеперечисленных характеристик и результатов рандомизированных клинических исследований даны рекомендации по лечению. Многообразие нейроэндокринных опухолей, различная степень их агрессивности, от отсутствия таковой до быстрого прогрессирования и метастазирования, усложняют задачу клинициста: «ждать и наблюдать» или лечить. Представленный обзор поможет разобраться в этом вопросе.

Признание важности контроля и профилактики внутрибольничных инфекций для улучшения клинических исходов у онкологических больных привело к тому, что контроль инфекций стал обязательным правилом для лечебных учреждений. В посвященной этому вопросу статье говорится об основных аспектах данной проблемы. Детально обсуждаются возможные источники инфекции, пути их передачи, возбудители и, конечно же, профилактика. Даются, на первый взгляд, тривиальные рекомендации по профилактике внутрибольничной инфекции, такие как «правильное» мытье рук. Однако выясняется, что с этим не все в порядке во многих онкологических клиниках США. Подозреваю, что в нашей стране дело обстоит не лучше. «Правильно» мыть руки умеют только хирурги. Для них это «священная территория»! Сомневаюсь, что о «правильном» мытье рук задумываются медсестры или врачи нехирургических профессий. Тем более что таких рекомендаций, насколько я знаю, в нашей стране нет.

В статье отдельно обсуждается состояние вопроса в детских онкологических клиниках. Естественно, многие рекомендации совпадают с таковыми для онкологических клиник для взрослых. Но я обратил внимание на то, что источником передачи инфекции являются общие игрушки. Я сразу представил «благостную» картину, часто демонстрируемую по телевидению: детская онкологическая клиника, горы игрушек, и среди них — больные дети. Так что напоминание о, казалось бы, тривиальных истинах часто может быть более чем полезным.

И, наконец, статья, посвященная ведению больных метастатическим раком предстательной железы, в которой показано, что частые обследования, включая проведение визуализационных исследований или анализ на простат-специфический антиген, в конце жизни не влияют на выживаемость, но могут привести к ухудшению качества жизни, стрессовым состояниям и дополнительным проблемам со здоровьем.

Главный редактор — президент Противоракового общества России,
член-корреспондент РАН, профессор Д.Г. Заридзе

На пути к контролю рака

Отис У. Браули, MD¹, Тед Ганслер, MD, MPH, MBA², Ричард К. Вендер, MD³

¹Главный медицинский и научный специалист, исполнительный вице-президент по научным исследованиям, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

²директор по стратегии, гистопатологические исследования, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

³главный специалист по контролю рака, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Рак — разрушительная болезнь. По оценкам, в 2018 г. рак будет диагностирован у 1,7 млн американцев и унесет примерно 610 тыс. жизней.¹ Рак не выбирает. Он поражает людей любого возраста, любой расы и национальности. И хотя практически каждый из нас находится в группе риска, бремя болезни распределяется неравномерно. Это неравенство сохраняется годами, и на его устранение направлены основные усилия нашей программы по борьбе с раком.

Несмотря на то что снижение онкологической смертности наблюдается уже почти четверть века, рак сохраняет второе место среди причин смерти в США, а в следующем десятилетии он, вероятно, обойдет сердечно-сосудистые заболевания и станет лидером по этому показателю. Оценка достигнутого прогресса говорит о том, что, хотя многое уже сделано, предстоит сделать гораздо больше. С 1991 г. онкологическая смертность, скорректированная по возрасту для стандартизированного населения США на 2000 г., снизилась на 26%. В стране живет более 15,5 млн человек, победивших рак.¹ С учетом стоящих перед нами задач, важно понять, каким образом возникли такие области медицины, как онкология и контроль рака, по какому пути они развиваются, какие проблемы решают и какие шаги необходимо предпринять, если мы хотим эффективно бороться с этим заболеванием.

За последние 50 лет в исследования рака вложены огромные средства, и это привело к более глубокому пониманию болезни. Рак, по сути, получил новое определение. Мы буквально перешли от определения XIX в., основанного на гистопатологии, к определению XXI в., включающему геномную информацию. Предшествующие инвестиции в фундаментальные исследования привели к усовершенствованию методов диагностики и скрининга и новым подходам к лечению. Молекулярная биология послужила основой для прецизионной медицины. Десятилетия иммунологических исследований показали, как можно эффективно мобилизовать собственную иммунную систему пациента на борьбу со злокачественной опухолью. В то же время более глубокое понимание канцерогенеза привело к улучшению профилактики.

В следующих выпусках журнала *CA: A Cancer Journal for Clinicians* Американское противораковое общество намерено опубликовать серию статей, анализирующих тенденции онкологической смертности и возможности профилактики, скрининга и лечения рака. В этих статьях будет обобщена информация о текущем состоянии онкологической помощи в стране и о том, как постоянный и равный для всех граждан доступ к имеющимся возможностям профилактики и лечения поможет и дальше снижать онкологическую заболеваемость и смертность в стране. В тех случаях, когда у нас будет достаточно данных для прогнозирования, мы постараемся включить в статьи оценки потенциального эффекта от мероприятий по контролю рака. Мы, несомненно, продолжим поддерживать научные исследования и инновации, поскольку будущее представляется нам многообещающим.

Национальный план по контролю рака с целью снижения бремени онкологических заболеваний — это ряд инициатив, призванных обеспечить равный и полный доступ к профилактическим и лечебным мерам, доказавшим свою эффективность. Мы полагаем, что это наш моральный долг. Эти цели, однако, не могут быть достигнуты без признания того, что корни неравенства достаточно глубоки и отражают фундаментальные детерминанты здоровья, такие как бедность, сознательный или неосознанный расизм, барьеры на пути к здоровому питанию, «антропогенная среда», ограничивающая возможности физической активности, и отсутствие системы, которая обеспечивала бы равный доступ к

высококачественной медицине. Любой национальный план по контролю рака должен включать действенные попытки преодолеть эти негативные факторы.

Планируемая серия статей представит взгляд Американского противоракового общества на то, каким образом профилактика, скрининг, диагностика и лечение могут проложить наиболее эффективный путь к уменьшению бремени онкологических заболеваний в США; в этих статьях будут освещены основные положения национального плана по контролю рака, направленные на достиже-

ние основной цели — снижения онкологической смертности к 2035 г. Мы надеемся, что наш план послужит для онкологических больных, членов их семей, профессиональных организаций, правительственных органов, представителей медицинского и научного сообщества, а также медицинской индустрии стимулом к тому, чтобы действовать сообща и воплотить в жизнь все, что мы знаем о возможностях эффективного контроля рака, а также поддерживать научные исследования, которые позволят расширить наши знания.

Литература

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2018. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2018.

Достижения противораковой борьбы и их оценка

Ребекка Л. Сигель, MPH¹; Ахмедин Джемаль, DVM, PhD²; Ричард К. Вендер, MD³; Тед Ганслер, MD, MPH, MBA⁴; Джимин Ма, PhD⁵; Отис У. Браули, MD⁶

¹Научный директор, исследования в области эпидемиологии, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

²вице-президент, исследования в области эпидемиологии, исследования качества медицинского обслуживания, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

³главный специалист по противораковой борьбе, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

⁴директор по стратегии, патоморфологические исследования, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

⁵старший научный сотрудник, исследования в области эпидемиологии, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;

⁶главный медицинский и научный специалист, исполнительный вице-президент по научным исследованиям, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin* 2018;68(5):329-339 © 2018 American Cancer Society

Резюме. Основываясь на данных Национального центра статистики здравоохранения, авторы статьи анализируют тенденции онкологической смертности в США и различия показателей между отдельными группами населения. Это первая из серии статей, в которых Американское противораковое общество представляет свою точку зрения на то, какие меры профилактики, ранней диагностики и лечения рака могут привести к уменьшению показателей онкологической заболеваемости в стране, и определяет необходимые шаги для достижения поставленной цели – снижения смертности от рака к 2035 г. Хотя за последние десятилетия в этом направлении и наблюдается устойчивый прогресс, очевидно, что еще многое может и должно быть сделано для спасения жизней людей благодаря повсеместному распространению доступных методов профилактики и лечения с учетом их доказанной эффективности и максимального охвата всех групп населения.

Ключевые слова: противораковая борьба, смертность от рака, социальные и этнические различия в заболеваемости и смертности.

Противораковая борьба и клинические исходы заболевания

Противораковая борьба – это направление, которое возникло еще в начале XX в. В те годы основное внимание было направлено на раннее выявление рака (путем быстрого распознавания признаков и симптомов) и хирургическое лечение опухолей. Официально научной дисциплиной противораковая борьба стала в 1950-е годы, когда широкое распространение получил тест Папаниколау и была установлена причинная связь между курением и раком легкого. Сегодня Национальный институт рака США (National Cancer Institute – NCI) определяет противораковую борьбу как совокупность мер, направленных на снижение онкологической заболеваемости посредством внедрения и повсеместного применения медицинских технологий с доказанной эффективностью. Эти технологии могут быть направлены на профилактику, раннее выявление или лечение рака.¹

Существует три основных показателя, которые используются для оценки прогресса, достигнутого в этой области, – заболеваемость, выживаемость и смертность. Все они имеют практическую ценность, однако наиболее информативным из них является смертность. На популяционном уровне на заболеваемость в основном влияет уровень экспозиции к определенным факторам риска, а также доступность и использование диагностических тестов, позволяющих выявить болезнь на ранней стадии. Следует отметить, что эффективный скрининг может привести как к росту показателей заболеваемости в случае диагностирования уже существующих заболеваний, так и к их снижению, если он позволяет распознать предраковые изменения, поддающиеся лечению. Внедрение и распространение новых диагностических методов, таких как визуализационные технологии, также влияет на показатели заболеваемости, поскольку они могут выявить индолентные формы рака. Различия в существующих скрининговых практиках в разное время и среди различных сегментов населения могут повлиять на интерпретацию данных о заболеваемости. Улучшение показателей выживаемости, особенно пятилетней выживаемости, можно считать признаком достигнутого прогресса, однако эти данные могут быть недостоверными, так как зависят от числа выявленных случаев заболевания и часто неправильно интерпретируются и используются. На онкологическую смертность в гораздо меньшей степени влияют показатели выявляемости, и, в первую оче-

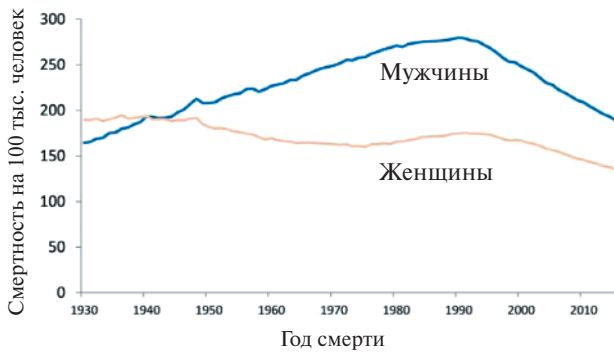


Рис. 1. Тенденции стандартизированных по возрасту показателей смертности от рака среди мужчин и женщин в США в 1930–2015 гг. Стандартизированные по возрасту для населения США на 2000 г. показатели на 100 тыс. человеко-лет. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения США.

редь, она отражает результаты как профилактики и ранней диагностики, так и лечения. Соответственно, тенденция к снижению онкологической смертности является лучшим индикатором прогресса в борьбе с раком.^{2,3}

Оценка клинических исходов возможна только при наличии высококачественных популяционных данных. Эти данные из лечебных учреждений на всей территории Соединенных Штатов передаются в центральные онкологические регистры, финансируемые Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centres for Disease Control and Prevention – CDCs) и/или Национальным институтом рака.⁴ Программа SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results – Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты), осуществляемая Национальным институтом рака, содержит популяционные данные об онкологической заболеваемости за длительный период времени,

охватывающие около 28% населения США. Североамериканская ассоциация центральных онкологических регистров (The North American Association of Central Cancer Registries – NAACCR) собирает и хранит данные онкологических регистров, участвующих в программе SEER или Национальной программе онкологических регистров CDCs. Данные NAACCR охватывают до 95% населения США в каждый отдельный период времени.

Тенденции смертности

Показатели онкологической смертности (стандартизированные по возрасту для населения США на 2000 г.) для мужчин и женщин за период с 1930 по 2015 г. представлены на рис. 1.

Смертность среди мужчин увеличивалась на протяжении большей части XX в. из-за роста заболеваемости табаконезависимых форм рака, и особенно рака легкого. Заболеваемость среди женщин в середине XX в. сократилась благодаря снижению заболеваемости раком шейки матки, печени, желудка, а также колоректальным раком. Рост женской смертности, начавшийся с середины 1970-х годов, можно объяснить увеличением числа курящих женщин в период с 1940 по 1965 г. Пик смертности, как среди мужчин, так и среди женщин (215 смертей на 100 тыс. человек), пришелся на 1991 г.; с тех пор смертность стабильно снижалась и в 2015 г. составила 159 случаев на 100 тыс. населения. Таким образом, онкологическая смертность снизилась за 24 года на 26%, и это означает, что удалось предотвратить почти 2,4 млн смертей от рака.⁶

Устойчивое падение смертности начиная с 1991 г., в первую очередь, отражает сокращение смертности от таких видов рака, как рак легкого, молочной железы, предстательной железы и колоректальный рак (табл. 1). Эти четыре вида рака в сумме являются причиной примерно половины смертей от злокачественных опухолей (ЗО) и

Таблица 1. Снижение смертности от четырех основных видов рака, начиная с года, отмеченного максимальными показателями смертности, до 2015 г.

Вид рака	Год максимальной смертности	Максимальные показатели смертности	Смертность в 2015 г.	Снижение, %
Все виды	1991	215,1	158,7	26
– мужчины	1990	279,8	189,9	32
– женщины	1991	175,3	135,8	23
Рак легкого	1993	59,1	40,6	31
– мужчины	1990	90,6	49,8	45
– женщины	2002	41,6	33,6	19
Колоректальный рак	1969*	29,4	14,0	≥52
– мужчины	1980	33,7	16,6	51
– женщины	1969*	26,7	11,8	≥56
Рак молочной железы	1989	33,2	20,3	39
Рак предстательной железы	1993	39,3	18,9	52

Примечания. Смертность указана на 100 тыс. населения с учетом корректировки по возрасту для населения США на 2000 г. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения.

*Данные до 1969 г. отсутствуют.

существенным образом влияют на общую картину онкологической смертности. С 1991 по 2015 г. смертность от этих видов рака снизилась на 36%, по сравнению с 14% за тот же период для всех остальных ЗО вместе взятых.

Причины снижения смертности включают:

- Профилактические меры, в первую очередь, борьбу с курением для предотвращения рака легкого и других видов ЗО, вызванных курением табака, а также скрининг и устранение предраковых образований для предотвращения развития колоректального рака и рака шейки матки.
- Улучшение качества скрининга и ранней диагностики, поскольку своевременное выявление рака повышает эффективность лечения большинства видов опухолей, даже при отсутствии новых методов лечения. Это объясняет уменьшение числа таких видов опухолей, как рак молочной железы, толстой и прямой кишки, шейки матки и (в меньшей степени) рак предстательной железы.
- Совершенствование методов лечения, снижение смертности в результате хирургических операций, улучшение технологий хирургических и радиационных методов лечения, прогресс в системной терапии, в частности, в таргетной терапии гематологических и лимфоидных опухолей.

Тенденции смертности от отдельных видов рака демонстрируют как достигнутые успехи и новые возможности, так и трудности в борьбе с этим заболеванием. Вот несколько примеров.

- Рак легкого по-прежнему является ведущей причиной онкологической смертности в США, как среди мужчин, так и среди женщин. Снижение смертности от рака легкого напрямую связано со снижением заболеваемости этим видом рака, которое, в свою очередь, обусловлено ограничением курения.^{7,8} Курение среди взрослых американских мужчин снизилось с максимальных 55% в 1955 г. до 17% в 2015 г. Среди женщин курение также снизилось с 35% в 1965 г. (максимальное значение) до 14% в 2015 г. Однако наряду с этими положительными факторами изменились и социально-демографические характеристики американского курильщика — курение получило более широкое распространение среди уязвимых слоев населения, включая лиц с низким уровнем образования и наименьшим уровнем доходов.^{9,10} Курение и связанная с ним смертность также широко варьируют в зависимости от штата.¹¹ Курение связывают по крайней мере с 12 видами ЗО. Хотя уменьшение числа курящих внесло значительный вклад в снижение онкологической смертности на 26%, потребление табачных продуктов все еще остается основной причиной рака в США: по оценкам, 19% всех вновь диагностированных случаев и 29% онкологических смертей в 2014 г. были связаны с курением.¹²
- Рак желудка являлся ведущей причиной смерти среди мужчин и второй по значимости причиной смерти

среди женщин в 1930 г., однако сегодня он даже не входит в первую десятку. Скорректированная по возрасту смертность на 100 тыс. населения среди мужчин снизилась с 46 в 1930 г. до 4 в 2015 г., а среди женщин — с 35 в 1930 г. до 2 в 2015 г.^{6,13} Эти кардинальные изменения связаны, в основном, с мерами, принятыми системой здравоохранения. Улучшение санитарно-гигиенических правил снизило частоту заражения *Helicobacter pylori* (*H. pylori*); применение более совершенных систем хранения продуктов питания, в частности, охлаждение и замораживание, позволило сократить содержание в них соли и нитратов. Известно, что инфицированность *H. pylori* и употребление консервированных продуктов с высоким содержанием соли и нитратов повышают риск развития рака желудка.

- Рак шейки и тела матки был ведущей причиной онкологической смертности среди женщин в 1930 г. Мы не располагаем данными за тот период по смертности от рака тела матки и шейки матки отдельно, но суммарная смертность составила 36 на 100 тыс. человек. Смертность от рака шейки матки сократилась с 5,6 в 1975 г. до 2,3 в 2015 г. (смертность от рака тела матки составила 5,3 и 4,7 соответственно).^{6,14} Прогресс в снижении смертности от цервикального рака связан с внедрением и широким распространением скрининга с использованием теста Папаниколау, а также с достижениями в лечении предраковых изменений и инвазивных опухолей. Повсеместное распространение вакцинации против вируса папилломы человека и скрининга цервикального рака могут помочь, в конечном итоге, искоренить это заболевание как основную причину женской онкологической заболеваемости и смертности во всем мире, хотя охват вакцинацией в США остается еще достаточно низким — только 47,5% в 2016 г.¹⁵
- Смертность от рака печени и внутрипеченочных желчных протоков увеличилась с 2,8 (на 100 тыс. населения) в 1975 г. до 6,5 в 2015 г.⁶ Хотя важной причиной рака печени является потребление алкоголя, это повышение в значительной степени связано с распространением инфекции вирусом гепатита С в 1960–1980-е годы, а также с ростом числа людей, страдающих ожирением.^{16,17} Увеличение заболеваемости раком внутрипеченочных желчных протоков в США может быть также связано с заражением ветеранов войны во Вьетнаме печеночными паразитами.^{18,19}
- Скорректированная по возрасту смертность от неходжкинской лимфомы выросла с 5,6 (на 100 тыс.) в 1975 г. до 8,9 в 1997 г., отчасти из-за высокой заболеваемости, связанной с эпидемией инфекции вирусом иммунодефицита человека.²⁰ Смертность сократилась до 5,7 в 2015 г. в связи с уменьшением заболеваемости благодаря внедрению высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и успехам в лечении неходжкинской лимфомы.^{6,21}
- Рак поджелудочной железы — четвертая по значимости причина смерти от ЗО, как среди мужчин, так и

среди женщин, и третья для населения в целом. По оценкам, число смертей от рака поджелудочной железы составит в 2018 г. 44 330.⁶ За последние 40 лет скорректированная по возрасту смертность от этого вида рака остается относительно стабильной — от 10,5 до 11,0 на 100 тыс. В 2015 г. этот показатель составил 10,7.

Злокачественные опухоли у детей и подростков

Рак — вторая из наиболее распространенных причин смерти детей в возрасте от 1 года до 14 лет; первое место занимают несчастные случаи. Примерно одному из каждых 279 детей до достижения 20-летнего возраста будет поставлен диагноз онкологического заболевания; около 175 тыс. взрослых американцев в возрасте от 20 до 39 лет перенесли в детстве онкологическое заболевание.^{22,23} В 2018 г. рак, по оценкам, будет диагностирован у 15,7 тыс. детей и подростков (от рождения до 19 лет); 1700 — умрут от этого заболевания. Заболеваемость раком среди детей и подростков увеличивалась примерно на 0,6% ежегодно с 1975 по 2014 г.⁶ Смертность же, наоборот, постоянно снижалась — с 6,5 (на 100 тыс. населения) в 1970 г. до 2,3 в 2015 г. Общее снижение смертности составило 65% (67% среди детей и 61% среди подростков). Перечень наиболее распространенных видов опухолей у детей значительно отличается от такового взрослых (табл. 2).

Существенный прогресс в детской онкологии был достигнут за счет совершенствования методов лечения, и в значительной степени он обусловлен большим числом участников клинических исследований. К сожалению, многие из тех, кто в детстве перенес рак, входят во взрослую жизнь с осложнениями, вызванными самим заболеванием или его лечением.²⁴ Установлено, что большинство пациентов, перенесших в детстве онкологическое заболевание, имеют по меньшей мере пять коморбидных заболеваний; вероятность развития серьезных хронических патологий после излечения от рака у таких пациентов примерно в 8 раз выше, чем у их братьев и сестер без онкологического диагноза.²⁵ Распространенные побочные эффекты лечения включают задержку роста, нарушения психического развития, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, сексуальную дисфункцию, бесплодие, посттравматическое стрессовое расстройство и развитие вторых опухолей. Современные исследования в этой области направлены на улучшение исходов лечения, его большую эффективность, снижение краткосрочных и отдаленных побочных эффектов. Хотя успехи в детской онкологии способствовали даже появлению отдельной дисциплины «онкологическая выживаемость», в этой области еще многое предстоит сделать.

Различия в исходах онкологических заболеваний

Показатели онкологической смертности значительно различаются среди отдельных групп населения в зависи-

Таблица 2. Злокачественные опухоли у детей и подростков

Форма рака	Распределение, %
Дети от рождения до 14 лет	
Лейкозы	29
Рак мозга и нервной системы	26
Саркома мягких тканей	6
Нейробластома	6
Неходжкинские лимфомы, в том числе лимфома Беркитта	5
Опухоль Вильмса (рак почки)	5
Лимфома Ходжкина	3
Подростки от 15 до 19 лет	
Рак мозга и нервной системы	21
Лейкозы	13
Лимфома Ходжкина	12
Герминогенные опухоли половых желез	11
Рак щитовидной железы	11
Меланома кожи	4

мости от расовой и этнической принадлежности, социально-экономического статуса и региона проживания. В основном, эти различия обусловлены неодинаковыми возможностями в получении необходимой адекватной медицинской помощи.^{26,27} Это касается профилактики, в том числе уровня просветительной работы и других мер, способствующих переходу к здоровому образу жизни (сбалансированное питание, физическая активность, отказ от курения), а также вакцинации и скрининга.

Расовые и этнические различия

Расовые категории, указывающиеся в федеральных данных, не привязаны к конкретному географическому региону и определяются Административно-бюджетным управлением (АБУ; US Office of Management and Budget) Бюро переписи населения США (US Bureau of Census). Распределение по категориям меняется со временем, и АБУ отмечает, что эти категории не должны рассматриваться как биологические. К сожалению, «Закон о ревитализации Национальных институтов здоровья» от 1993 г. (National Institutes of Health [NIH] Revitalization Act) требует от исследователей, работа которых финансируется НИИ, рассматривать расовые различия как биологические.²⁷ Хотя население, характеризующееся этими пятью достаточно широкими категориями, чрезвычайно разнообразно, они все же имеют некоторые общие черты, которые влияют на риск развития рака. Например, некоторые факторы риска развития рака молочной железы зависят от культурологических особенностей, таких как возраст менархе (на который влияет питание в детстве) и количество и возраст родов. Кроме того, некоторые расовые и национальные меньшинства, например афроамериканцы, американские индейцы и коренные жители Аляски, чаще, чем белые американцы, живут за чертой бедности — состояние, которое бывший директор Национального института рака Сэмюэль Бродер описал как «онкогенное».²⁸

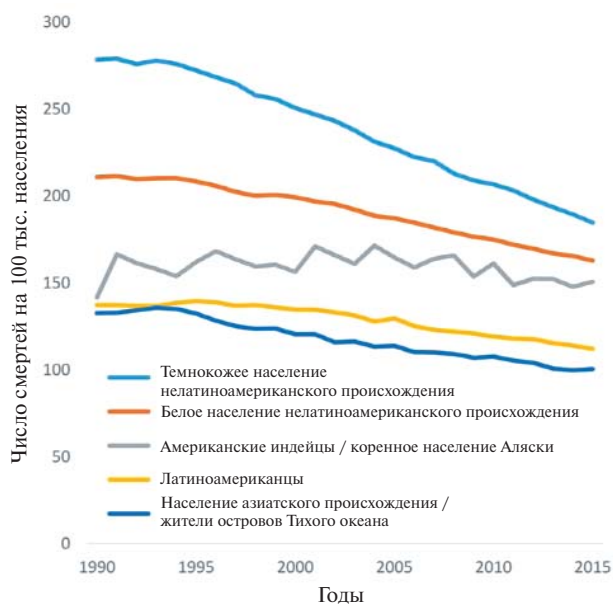


Рис. 2. Смертность от рака по расовым и этническим группам с 1990 по 2015 г. Смертность указана на 100 тыс. населения с учетом корректировки по возрасту населения США на 2000 г. Данные о смертности среди индейцев и жителей Аляски взяты из базы данных Службы предоставления медицинских услуг жителям резерваций и обособленных территорий (Contract Health Service Delivery Area – CHSDA). Данные о смертности среди белого и темнокожего населения нелатиноамериканского происхождения, а также латиноамериканцев не включают штаты Луизиана, Нью-Гемпшир и Оклахома. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения.

Хотя имеются сведения о заболеваемости и смертности от рака среди белых и темнокожих американцев с 1970-х годов, данные по пяти расовым и этническим категориям, установленным АБУ, доступны только с 1990 г. Данные о смертности от всех видов рака с 1990 по 2015 г., представленные на рис. 2, демонстрируют устойчивые различия среди расовых и этнических категорий, а также скорость снижения показателей смертности. Например, согласно данным за последние 10 лет, включенных в анализ (2006–2015), ежегодное снижение смертности среди темнокожего населения нелатиноамериканского происхождения составляло 2%, по сравнению с 1% в других группах.

Многие различия связаны с неодинаковым уровнем доступности мер профилактики и методов лечения для различных групп населения. Внедрение новых эффективных методов лечения часто приводит к увеличению этого неравенства. Рак молочной железы и толстой кишки — это два вида злокачественных опухолей, для которых возможности скрининга и методов лечения значительным образом усовершенствовались, начиная примерно с 1980 г.^{3,29} Тенденции смертности в указанных расовых и этнических группах отдельно для рака молочной железы, колоректального рака (среди мужчин и женщин) и рака предстательной железы представлены на рис. 3.

Следует отметить, что в 1970-е годы смертность от рака молочной железы и колоректального рака была сходной среди белых и темнокожих американцев; расхождение показателей в этих популяциях возникло и стало быстро увеличиваться в 1980-е годы, с появлением эффективного скрининга и лечения. Растущая расовая диспропорция в показателях смертности от рака молочной железы особенно поражает, если принять во внимание, что заболеваемость этим видом рака среди белых женщин существенно выше, чем среди афроамериканок, и лишь недавно этот показатель стал выравниваться.

В многочисленных исследованиях было продемонстрировано влияние расовых различий на результаты ранней диагностики и лечения рака молочной железы;^{26,30,32} эти различия касаются качества скрининга и хирургического лечения, назначения адекватных доз химиотерапии и успешной завершенности назначенного полного курса лучевой терапии. В одном из обзоров конца 1990-х годов отмечалось, что 45% темнокожих женщин с диагнозом «рак молочной железы» не получали оптимального лечения; для женщин латиноамериканского происхождения этот показатель составил 42%, а для белых женщин — 32%.³³ Хотя доля белых женщин, не получающих оптимального лечения, довольно высока, у темнокожих женщин и латиноамериканок вероятность получить высококачественную медицинскую помощь еще меньше. Данные исследований говорят также о том, что у женщин с избыточной массой тела, относительно низким социально-экономическим уровнем меньше шансов получить качественное лечение при раке молочной железы.³⁴ У нас нет данных об изменении ситуации в лучшую сторону после 2000 г. Хотя доля афроамериканцев, не имеющих медицинской страховки, сократилась вдвое после принятия Закона о защите пациентов и доступности медицинской помощи (The Patient Protection and Affordable Care Act), число афроамериканцев с вновь диагностированной злокачественной опухолью, воспользовавшихся преимуществами этой страховки, остается очень низким, по сравнению с белыми американцами.^{37,38}

Если говорить о различиях в клинических исходах при раке молочной железы, то отчасти это объясняется влиянием расовой принадлежности на его патоморфологические подтипы. Примерно у 22% афроамериканок с диагнозом «рак молочной железы» выявляется тройной негативный подтип (среди белых женщин — 12%).³⁹ Это может быть связано с наследственной предрасположенностью, однако есть данные о том, что на патоморфологический подтип рака могут влиять факторы окружающей среды, связанные с низким социально-экономическим уровнем жизни.^{40,41} Тем не менее следует признать, что самые значительные различия в показателях смертности среди белых и темнокожих женщин связаны с положительным по рецепторам эстрогена статусом, т. е. подтипом опухоли, для которого существуют наиболее доступные возможные методы лечения.

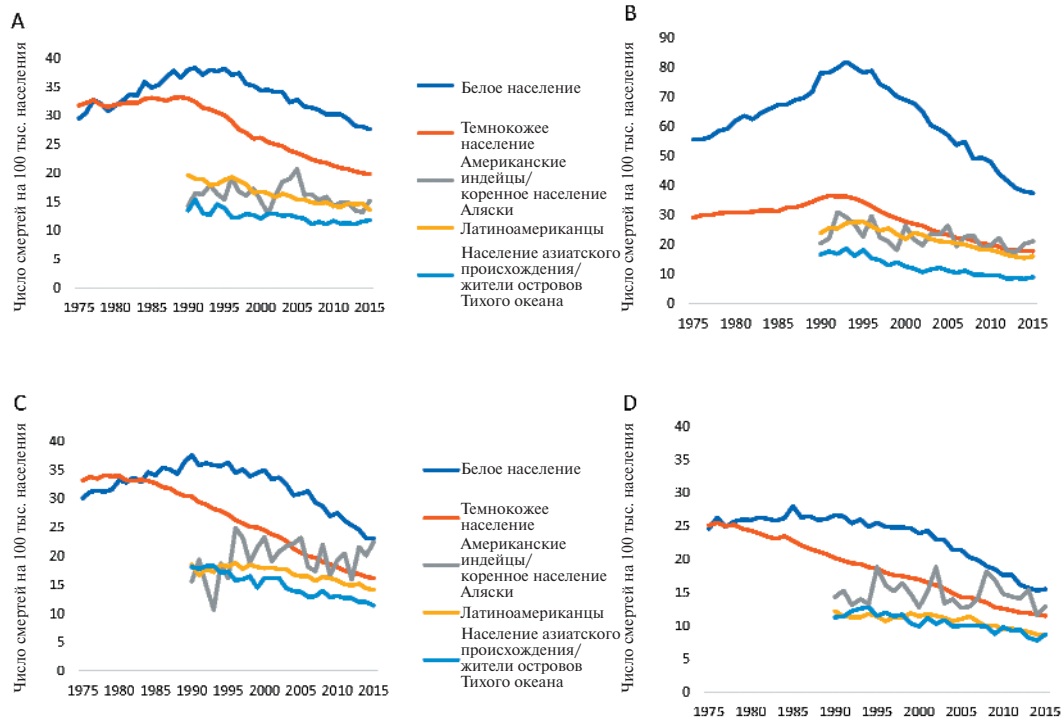


Рис. 3. Смертность от рака по расовым и этническим группам с 1975 по 2015 г. Данные о смертности приведены для (А) рака молочной железы (женщины); (В) рака предстательной железы (мужчины); (С) колоректального рака (мужчины); (D) колоректального рака (женщины).

Смертность указана на 100 тыс. населения с учетом корректировки по возрасту населения США на 2000 г. Данные о смертности среди индейцев и жителей Аляски взяты из базы данных Службы предоставления медицинских услуг жителям резерваций и обособленных территорий (Contract Health Service Delivery Area – CHSDA). Данные о смертности среди латиноамериканцев не включают штаты Луизиана, Нью-Гемпшир и Оклахома. Данные о смертности среди белых и темнокожих американцев, индейцев и жителей Аляски, американцев азиатского происхождения и жителей тихоокеанских островов не исключают лиц латиноамериканского происхождения. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения.

Темнокожие американцы гораздо реже и менее регулярно, по сравнению с представителями белой популяции, проходят скрининг на колоректальный рак. Кроме того, есть данные о том, что качество скрининговой колоноскопии неодинаково для представителей разных рас.^{7,42} Недавнее исследование установило, что у темнокожих американцев вероятность выявления интервального рака (т. е. рака, диагностированного после отрицательной колоноскопии, но до следующей рекомендованной скрининговой процедуры) была на 30% выше, чем у белых; кроме того, колоноскопию им часто проводили врачи, у которых на протяжении их практической деятельности отмечалась более редкая выявляемость полипов толстой кишки (46,2% vs 52,8%).⁴³ Это говорит о том, что темнокожим американцам чаще приходится иметь дело с врачами низкой квалификации, что можно объяснить скорее социально-экономическими, чем расовыми различиями.

Существуют также данные о неравнозначном уровне оценки гистологических образцов опухолей толстой кишки. Наблюдение, свидетельствующее, что у темнокожих американцев с раком толстой кишки II стадии (без вовлечения лимфатических узлов) риск развития рецидива выше, чем у белых американцев, имеющих III стадию (один-

три положительных лимфатических узла), заставляет предположить, что это заболевание у афроамериканцев протекает более агрессивно и имеет худший прогноз. Впрочем, данное наблюдение может быть отчасти связано с тем, что у афроамериканцев стадийность опухоли чаще определяется неточно,⁴⁴ ввиду того что при резекции опухоли реже удаляется необходимое количество лимфатических узлов для гистопатологического исследования. Этот факт, так же как и другие отличия, можно объяснить социально-экономическими причинами: темнокожие американцы чаще лечатся в клиниках, где наблюдается большая проходимость, патоморфологи перегружены работой, и, соответственно, у них меньше времени для обработки каждого образца.^{45,46}

Различия в показателях смертности от рака предстательной железы между белыми и темнокожими американцами характеризуются более высокими показателями заболеваемости у последних этим видом рака — факт, который пока не получил объяснения. Хотя показатели выживаемости у темнокожих мужчин, имеющих возможность пользоваться качественной медицинской помощью, почти такие же, как у белого населения,^{47,48} равного доступа к лечению в США пока нет. Исследования моделей оказа-

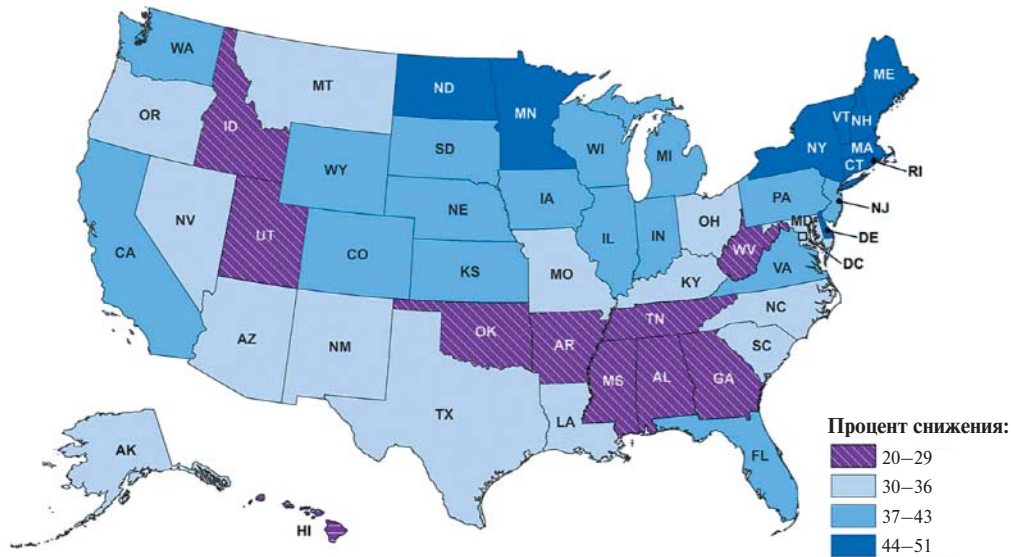


Рис. 4. Снижение смертности от рака молочной железы в 1988–1990 гг. и в 2013–2015 гг. по штатам. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения.

ния медицинской помощи показывают, что они различаются в зависимости от расовой принадлежности; иногда эти различия зависят от выбора самого пациента.⁴⁹ Темнокожие мужчины больше склонны игнорировать важные элементы процесса лечения, в частности, они чаще откладывают обращение к врачу.^{50,51}

Были отмечены также расовые и этнические различия в показателях выживаемости при детских и подростковых формах онкологических заболеваний. Темнокожие дети и дети латиноамериканского происхождения имеют более низкую пятилетнюю выживаемость, по сравнению с представителями белого населения.⁵² Факторы, объясняющие эти различия, включают социально-экономический статус, уровень образования родителей, наличие ме-

дицинской страховки, своевременную диагностику, участие в клинических исследованиях, качество лечения и поддерживающей терапии, соблюдение режима лечения.^{52,53} Следует отметить, что клинические исходы при одинаковых методах лечения не различаются; соответственно, расовая принадлежность не является определяющим фактором.⁵⁴

Географические различия

Помимо расовых различий, которым было уделено достаточно внимания, следует отметить различия в показателях онкологической смертности, связанные с регионом проживания, вне зависимости от расовой принадлежности. Например, скорректированная по возраст-

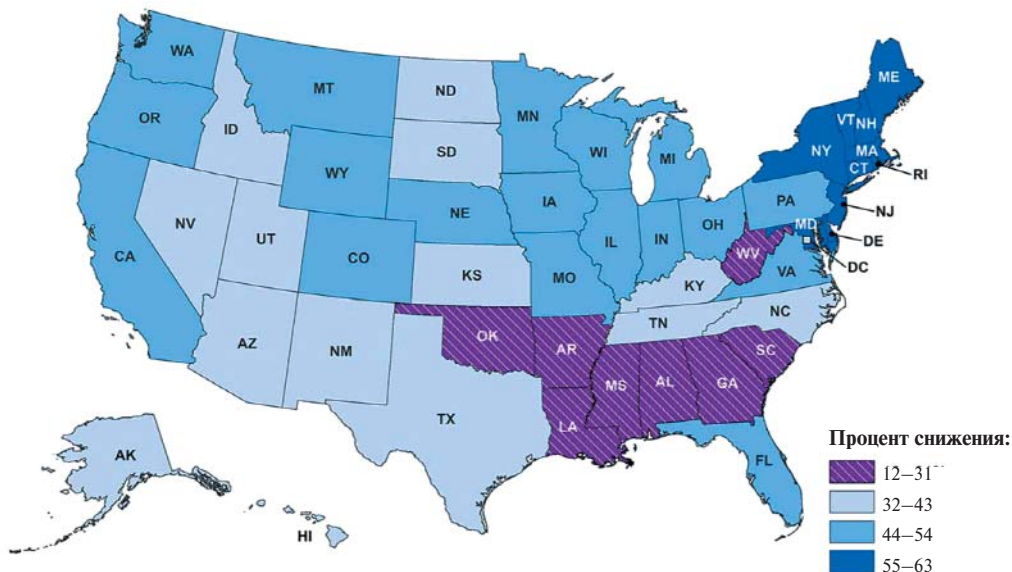


Рис. 5. Снижение смертности от колоректального рака в 1980–1982 гг. и в 2013–2015 гг. по штатам. Источник: Национальный центр статистики здравоохранения.

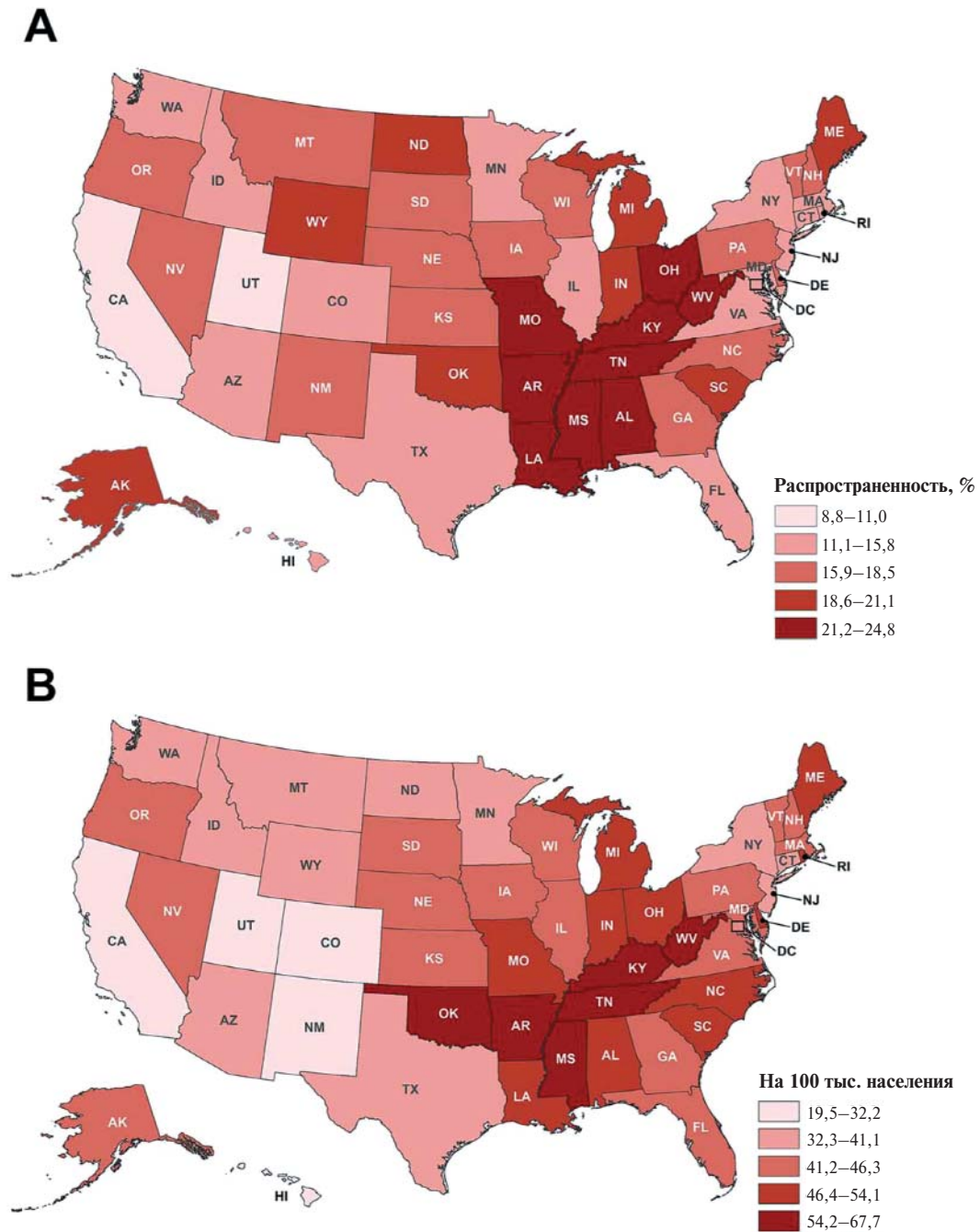


Рис. 6. Распространенность курения среди взрослых в 2016 г. (А) и смертность от рака легкого в период с 2011 по 2015 г. (В). Источники: Курение – Система выявления поведенческих факторов риска (BRFSS), Центры контроля и профилактики заболеваний (CDCs). Смертность – Национальный центр статистики здравоохранения.

ту смертность от рака молочной железы в целом снизилась на 39% в периоды с 1988 по 1990 г. и с 2013 по 2015 г., однако в 10 штатах это снижение составило 20 и 29% соответственно (рис. 4).⁵⁵ Географические различия определяются воздействием разных факторов риска и неодинаковыми возможностями в отношении доступности скрининга и высококачественного лечения. В основе этих различий лежат социально-экономические причины, законодательная политика отдельных штатов и доступность медицинских услуг.³⁵

В целом, смертность от колоректального рака в США снизилась на 49% в периоды с 1980 по 1982 г. и с 2013 по 2015 г. Однако тот же показатель составил 12 и 31% соответственно для 8 штатов, в 6 из которых также наблюдались низкие показатели снижения смертности от рака молочной железы (Оклахома, Арканзас, Миссисипи, Алабама, Джорджия и Западная Вирджиния; рис. 5).^{35,55} Следует отметить, что снижение смертности от колоректального рака на уровне штата коррелирует с уровнем охвата населения скринингом ($r=-0,59$; $p<0,0001$).⁵⁶

Таблица 3. Стандартизированная по возрасту смертность (на 100 тыс. населения) в зависимости от уровня образования (количества лет, потраченных на учебу); пред- ставители всех рас в возрасте от 25 до 74 лет, 2014 г.*

Локализация рака	≤12 лет		13–15 лет		≥16 лет		ОР (95% ДИ) ≤12 лет vs ≥16 лет
	число смертей	доля смертей (95% ДИ)	число смертей	доля смертей (95% ДИ)	число смертей	доля смертей (95% ДИ)	
Легкие и бронхи	62 610	61,7 (60,9–62,5)	18 786	28,0 (27,4–28,5)	10 967	16,4 (16,0–16,8)	3,76 (3,65–3,86)
Толстая и прямая кишка	15 966	16,6 (16,3–16,9)	6544	10,0 (9,7–10,2)	5578	8,5 (8,2–8,7)	1,95 (1,89–2,02)
Поджелудочная железа	12 152	12,1 (11,9–12,4)	5336	8,2 (8,0–8,5)	5390	8,0 (7,7–8,2)	1,52 (1,46–1,58)
Молочная железа (женщины)	12 497	26,1 (25,5–26,6)	6695	19,1 (18,5–19,6)	6848	21,2 (20,6–21,8)	1,23 (1,19–1,27)
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	10 885	10,8 (10,5–11,0)	3591	5,1 (4,9–5,3)	2451	3,6 (3,4–3,8)	2,99 (2,85–3,14)
Предстательная железа	5051	10,9 (10,5–11,3)	2144	7,1 (6,7–7,5)	2284	6,5 (6,2–6,8)	1,68 (1,58–1,78)
Лейкозы	5499	5,9 (5,7–6,0)	2524	4,0 (3,8–4,1)	2640	4,1 (3,9–4,2)	1,44 (1,37–1,52)
Неходжжкинские лимфомы	5021	5,2 (5,0–5,3)	2183	3,4 (3,2–3,5)	2194	3,4 (3,2–3,5)	1,54 (1,45–1,62)
Мочевой пузырь	3534	3,5 (3,4–3,6)	1259	1,9 (1,8–2,0)	1064	1,6 (1,5–1,7)	2,17 (2,02–2,34)
Головной мозг и нервная система	4967	5,4 (5,2–5,5)	2735	4,2 (4,0–4,4)	3548	5,4 (5,2–5,6)	1,00 (0,96–1,05)
Пищевод	5889	5,9 (5,8–6,1)	2203	3,2 (3,1–3,4)	1773	2,6 (2,5–2,7)	2,27 (2,15–2,40)
Яичники	4158	8,2 (8,0–8,5)	2199	6,1 (5,8–6,4)	2330	7,1 (6,8–7,4)	1,16 (1,09–1,22)
Почки и почечная лоханка	4543	4,6 (4,5–4,7)	1976	2,9 (2,8–3,1)	1706	2,5 (2,4–2,7)	1,82 (1,71–1,93)
Миелома	2965	2,9 (2,8–3,0)	1343	2,0 (1,9–2,1)	1512	2,3 (2,1–2,4)	1,29 (1,21–1,38)
Желудок	3914	4,2 (4,0–4,3)	1327	2,0 (1,9–2,2)	1228	1,9 (1,8–2,0)	2,22 (2,07–2,37)
Тело, матка (БДУ)	3213	6,1 (5,8–6,3)	1570	4,3 (4,0–4,5)	1521	4,6 (4,3–4,8)	1,33 (1,24–1,42)
Меланома кожи	2575	2,8 (2,7–2,9)	1426	2,2 (2,1–2,3)	1597	2,4 (2,3–2,5)	1,17 (1,10–1,25)
Ротовая полость и глотка	3987	4,1 (4,0–4,2)	1356	2,0 (1,9–2,1)	980	1,4 (1,4–1,5)	2,82 (2,62–3,03)
Шейка матки	2141	5,5 (5,2–5,7)	788	2,4 (2,2–2,6)	444	1,4 (1,3–1,5)	3,95 (3,55–4,39)
Гортань	1911	1,9 (1,8–2,0)	431	0,6 (0,6–0,7)	209	0,3 (0,3–0,4)	6,11 (5,27–7,07)

Примечание. ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, БДУ – без дополнительных уточнений.

*Смертность на 100 тыс. населения с поправкой на возраст для стандартизированного населения США на 2000 г. Популяционные данные взяты из файлов American Community Survey (ACS) Public Use Microdata Samples (PUMS; Вашингтон, округ Колумбия); Бюро переписи населения США.

Таблица 4. Число смертей, которые можно было бы предотвратить, устранив неравенство в уровне образования; представители всех рас в возрасте от 25 до 74 лет, 2014 г.

Локализация рака	Число реальных смертей	Число ожидаемых смертей	Число предотвратимых смертей	Доля предотвратимых смертей, %
Легкие и бронхи	92 363	38 273	54 090	59
Толстая и прямая кишка	28 089	19 137	8952	32
Поджелудочная железа	23 077	18 761	4316	19
Молочная железа (женщины)	26 040	24 483	1557	6
Печень и внутрипеченочные желчные протоки	16 927	8494	8433	50
Предстательная железа	9479	7184	2285	24
Лейкозы	10 664	9124	1540	14
Неходжкинские лимфомы	9399	7603	1796	19
Мочевой пузырь	5858	3725	2133	36
Головной мозг и нервная система	11 250	12 113	-863	-8
Пищевод	9865	6170	3695	37
Яичники	8687	8609	78	1
Почки и почечная лоханка	8225	5913	2312	28
Миелома	5820	5275	545	9
Желудок	6469	4221	2248	35
Тело, матка (БДУ)	6304	5701	603	10
Меланома кожи	5598	5488	110	2
Ротовая полость и глотка	6323	3391	2932	46
Шейка матки	3373	1513	1860	55
Гортань	2552	729	1823	71

Примечание. ^aПоказатели смертности наиболее образованной группы (степень бакалавра и выше) были применены для всего населения США.

Неудивительно, что в штатах с минимальным прогрессом в снижении онкологической смертности преобладает население с низким социально-экономическим статусом и/или афроамериканцы. Хотя в нескольких штатах различия в показателях смертности между белым и темнокожим населением не являются статистически значимыми,⁶ отсутствие расового неравенства не всегда служит признаком прогресса. Одним из таких штатов является Кентукки – штат с наивысшей в США смертностью от рака.⁶

Существенные географические различия существуют и в показателях смертности среди белых американцев, а также между соседними районами внутри городов; эти различия в основном отражают социально-экономический статус жителей. Малоимущее население страдает от неравенства во всех областях онкологического континуума: начиная от повышенной экспозиции к факторам риска, таким как курение, ожирение и низкий уровень физической активности,⁵⁷ и заканчивая отсутствием доступа к высококачественному скринингу и лечению.⁵⁸

Как известно, курение является основной причиной рака легкого, поэтому неудивительно, что географические особенности использования табака непосредственно связаны с уровнем заболеваемости и смертности от этого

вида рака. Доля курильщиков в Западной Вирджинии и Кентукки в 2016 г. сохранялась на уровне 25%, в то время как в Калифорнии она составила 11%, а в Юте – 9% (рис. 6, А).⁵⁹ Отсюда и существенные различия в показателях смертности от рака легкого – 67,7 на 100 тыс. населения в штате Кентукки и 19,5 на 100 тыс. в штате Юта (рис. 6, В). Использование табака обычно начинается в подростковом возрасте, и один из наиболее успешных способов не позволить подросткам приобщиться к этой привычке – увеличение цены на табачную продукцию. В штатах с высокими акцизами на сигареты процент курящей молодежи гораздо ниже.⁶⁰

Различия, обусловленные уровнем образования

Уровень образования является показателем социально-экономического статуса. Независимо от расовой принадлежности и региона проживания, низкий уровень образования ассоциируется с более высоким риском смерти от всех видов рака, приведенных в табл. 3, за исключением рака мозга и других опухолей нервной системы. Формы злокачественных опухолей с максимальным относительным риском – это те, для которых различие в показателях может быть устранено, поскольку они отражают неодинаковую экспозицию к факторам риска, таким как ку-

рение, ожирение, отсутствие физической активности, несбалансированное питание и неравный доступ к высококачественному скринингу и лечению.⁶¹

В процессе подготовки представленного обзора ученые-эпидемиологи Американского противоракового общества подсчитали, что почти четверти (22%) всех смертей от рака можно было бы избежать, если бы онкологическая смертность среди всех американцев была такой же, как среди американцев, имеющих диплом об окончании колледжа. Эта цифра говорит о многом. Из прогнозируемых на 2018 г. 610 тыс. смертей 134 тыс. просто не случились бы, если бы все американцы имели такой же уровень экспозиции к факторам риска и такое же качество медицинского обслуживания, как выпускники колледжей. Еще большее число смертей от рака (34%) можно было бы предотвратить в возрастной группе от 25 до 74 лет. В табл. 4 показаны доля и число смертей от отдельных видов рака, которые можно было бы предотвратить в этой возрастной группе при устранении различий в уровне образования.

Закон о защите пациентов и доступности медицинской помощи и различия в показателях онкологической смертности

Есть данные о том, что Закон о защите пациентов и доступности медицинской помощи (The Patient Protection and Affordable Care Act) способствовал увеличению уровня доступа населения США ко всем этапам онкологической помощи: профилактике, диагностике и лечению.⁶²⁻⁶⁶ С 2011 по 2014 г. доля пациентов с вновь выявленным онкологическим заболеванием в возрасте от 18 до 65 лет, не имеющих медицинской страховки, снизилась с 9,6 до 3,6% в тех штатах, где была расширена программа Medicaid (государственная программа медицинской помощи нуждающимся), и с 14,7 до 13,3% в тех штатах, где программа осталась в прежних рамках.⁶⁷ Соответственно, в тех штатах, которые расширили программу, был отмечен небольшой, но статисти-

чески значимый сдвиг в сторону более раннего выявления колоректального рака, рака легкого, молочной железы, поджелудочной железы и меланомы.⁶⁷ Закон о защите пациентов позволяет родителям продлевать страхование своих детей до 26 лет. Такая политика привела к статистически значимому увеличению страхового покрытия – 7%, а также к более частому выявлению рака на ранней стадии у молодых людей (от 19 до 25 лет).^{64,68} Она также способствовала увеличению уровня охвата молодежи вакцинацией против вируса папилломы человека и расширению использования методов лечения цервикального рака, позволяющих молодым женщинам сохранить фертильность.⁶⁹

Заключение

В 1971 г. президент США Ричард Никсон подписал Национальный закон о борьбе с раком (National Cancer Act). Благодаря этому закону была принята Национальная онкологическая программа, и США вступили в «войну против рака». Это позволило, в том числе, финансировать программы, с помощью которых были собраны эпидемиологические данные, использованные в этой статье. Закон также послужил стимулом для невероятных усилий, предпринятых в области изучения рака и возможностей его профилактики. Значительное сокращение смертности от этого заболевания за последние 30 лет было бы невозможно без тех знаний, которые мы получили благодаря Национальной онкологической программе. Тем не менее данные, представленные в обзоре, четко указывают на один факт: мы можем сделать больше. Гораздо больше смертей можно предотвратить за счет внедрения профилактических мер и организации более широкого доступа к высококачественному лечению. Существуют огромные возможности для снижения заболеваемости и смертности даже сейчас, в отсутствие новых технологий и методов лечения, просто за счет эффективного использования имеющегося потенциала и распространения его на все население США.

Литература

1. Taplin SH, Anhang Price R, Edwards HM, et al. Introduction: understanding and influencing multilevel factors across the cancer care continuum. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2012;2012:2-10.
2. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1980;64:1263-1272.
3. Crowell JM, Ransohoff DF, Kramer BS. Principles of cancer screening: lessons from history and study design issues. *Semin Oncol.* 2010;37:202-215.
4. Cronin KA, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program of the National Cancer Institute. *Cancer.* 2014;120(suppl 23):3755-3757.
5. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
6. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
7. Sauer AG, Siegel RL, Jemal A, Fedewa SA. Updated review of prevalence of major risk factors and use of screening tests for cancer in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:1192-1208.
8. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tobacco use – United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:986-993.
9. Jamal A, Phillips E, Gentzke AS, et al. Current cigarette smoking among adults – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018;67:53-59.
10. Drope J, Liber AC, Cahn Z, et al. Who's still smoking? Disparities in adult cigarette smoking prevalence in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:106-115.
11. Lortet-Tieulent J, Goding Sauer A, Siegel RL, et al. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States. *JAMA Intern Med.* 2016;176:1792-1798.
12. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:31-54.
13. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer.* 2003;97:3133-3275.
14. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2018. Available at: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/. Accessed April 18, 2018.

15. Walker TY, Elam-Evans LD, Singleton JA, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years – United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:874-882.
16. Islami F, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Ward EM, Jemal A. Disparities in liver cancer occurrence in the United States by race/ethnicity and state. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:273-289.
17. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:1314-1321.
18. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;54:173-184.
19. Sripa B, Kaewkes S, Sithithaworn P, et al. Liver fluke induces cholangiocarcinoma [serial online]. *PLoS Med.* 2007;4:e201.
20. Eltom MA, Jemal A, Mbulaiteye SM, Devesa SS, Biggar RJ. Trends in Kaposi's sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma incidence in the United States from 1973 through 1998. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1204-1210.
21. Howlader N, Shiels MS, Mariotto AB, Engels EA. Contributions of HIV to non-Hodgkin lymphoma mortality trends in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:1289-1296.
22. Surveillance Research Program. DevCan: Probability of Developing or Dying of Cancer Software, Version 6.7.5. Bethesda, MD: Division of Cancer Control and Population Sciences, National Cancer Institute; 2012.
23. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2017.
24. Oeffinger KC, Tonorezos ES. The cancer is over, now what? Understanding risk, changing outcomes. *Cancer.* 2011;117:2250-2257.
25. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355:1572-1582.
26. Shavers VL, Brown ML. Racial and ethnic disparities in the receipt of cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:334-357.
27. Brawley OW. Population categorization and cancer statistics. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22:11-19.
28. Broder S. Progress and challenges in the National Cancer Program. In: Brugge J, Curran T, Harlow E, McCormick F, eds. *Origins of Human Cancer: A Comprehensive Review.* Plainview, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1991:27-33.
29. Winawer SJ. The history of colorectal cancer screening: a personal perspective. *Dig Dis Sci.* 2015;60:596-608.
30. Daly B, Olopade OI. A perfect storm: how tumor biology, genomics, and health care delivery patterns collide to create a racial survival disparity in breast cancer and proposed interventions for change. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:221-238.
31. Wheeler SB, Reeder-Hayes KE, Carey LA. Disparities in breast cancer treatment and outcomes: biological, social, and health system determinants and opportunities for research. *Oncologist.* 2013;18:986-993.
32. Bickell NA, Wang JJ, Oluwole S, et al. Missed opportunities: racial disparities in adjuvant breast cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2006;24:1357-1362.
33. Haggstrom DA, Quale C, Smith-Bindman R. Differences in the quality of breast cancer care among vulnerable populations. *Cancer.* 2005;104:2347-2358.
34. Griggs JJ, Culakova E, Sorbero ME, et al. Effect of patient socioeconomic status and body mass index on the quality of breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25:277-284.
35. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: progress and opportunities in reducing racial disparities. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:290-308.
36. Jemal A, Robbins AS, Lin CC, et al. Factors that contributed to black-white disparities in survival among nonelderly women with breast cancer between 2004 and 2013. *J Clin Oncol.* 2018;36:14-24.
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:7-30.
38. Soni A, Sabik LM, Simon K, Sommers BD. Changes in insurance coverage among cancer patients under the Affordable Care Act. *JAMA Oncol.* 2018;4:122-124.
39. DeSantis CE, Fedewa SA, Goding Sauer A, Kramer JL, Smith RA, Jemal A. Breast cancer statistics, 2015: convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:31-42.
40. Thomson CS, Hole DJ, Twelves CJ, Brewster DH, Black RJ. Prognostic factors in women with breast cancer: distribution by socioeconomic status and effect on differences in survival. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:308-315.
41. Gordon NH. Association of education and income with estrogen receptor status in primary breast cancer. *Am J Epidemiol.* 1995;142:796-803.
42. Fedewa SA, Flanders WD, Ward KC, et al. Racial and ethnic disparities in interval colorectal cancer incidence: a population-based cohort study. *Ann Intern Med.* 2017;166:857-866.
43. Mandelblatt J, van Ravesteyn N, Schechter C, et al. Which strategies reduce breast cancer mortality most? Collaborative modeling of optimal screening, treatment, and obesity prevention. *Cancer.* 2013;119:2541-2548.
44. Rhoads KF, Cullen J, Ngo JV, Wren SM. Racial and ethnic differences in lymph node examination after colon cancer resection do not completely explain disparities in mortality. *Cancer.* 2012;118:469-477.
45. Fiscella K, Franks P, Gold MR, Clancy CM. Inequality in quality: addressing socioeconomic, racial, and ethnic disparities in health care. *JAMA.* 2000;283:2579-2584.
46. Bach PB, Schrag D, Brawley OW, Galaznik A, Yakren S, Begg CB. Survival of blacks and whites after a cancer diagnosis. *JAMA.* 2002;287:2106-2113.
47. Graham-Steed T, Uchio E, Wells CK, Aslan M, Ko J, Concato J. 'Race' and prostate cancer mortality in equal-access healthcare systems. *Am J Med.* 2013;126:1084-1088.
48. Freedland SJ, Vidal AC, Howard LE, et al. Race and risk of metastases and survival after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. *Cancer.* 2017;123:4199-4206.
49. Moses KA, Paciorek AT, Penson DF, Carroll PR, Master VA. Impact of ethnicity on primary treatment choice and mortality in men with prostate cancer: data from CaPSURE. *J Clin Oncol.* 2010;28:1069-1074.
50. Schwartz K, Powell IJ, Underwood W 3rd, George J, Yee C, Banerjee M. Interplay of race, socioeconomic status, and treatment on survival of patients with prostate cancer. *Urology.* 2009;74:1296-1302.
51. Jayadevappa R, Chhatre S, Johnson JC, Malkowicz SB. Variation in quality of care among older men with localized prostate cancer. *Cancer.* 2011;117:2520-2529.
52. Bhatia S. Disparities in cancer outcomes: lessons learned from children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;56:994-1002.
53. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer.* 2008;113:2575-2596.
54. Pui CH, Pei D, Pappo AS, et al. Treatment outcomes in black and white children with cancer: results from the SEER database and St Jude Children's Research Hospital, 1992 through 2007. *J Clin Oncol.* 2012;30:2005-2012.
55. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (seer.cancer.gov). SEER*Stat Database: Mortality – All COD, Aggregated With State, Total US (1969-2015) <Katrina/Rita Population Adjustment>. Bethesda, MD: National Cancer Institute, Division of Cancer Control and Population Sciences, Surveillance Research Program; 2017.
56. Naishadham D, Lansdorp-Vogelaar I, Siegel R, Cokkinides V, Jemal A. State disparities in colorectal cancer mortality patterns in

- the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:1296-1302.
57. Pampel FC, Krueger PM, Denney JT. Socioeconomic disparities in health behaviors. *Annu Rev Sociol.* 2010;36:349-370.
 58. Andrulis DP. Access to care is the center-piece in the elimination of socioeconomic disparities in health. *Ann Intern Med.* 1998;129:412-416.
 59. Nguyen KH, Marshall L, Brown S, Neff L. State-specific prevalence of current cigarette smoking and smokeless tobacco use among adults – United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65:1045-1051.
 60. American Cancer Society. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society; 2017.
 61. Singh GK, Jemal A. Socioeconomic and racial/ethnic disparities in cancer mortality, incidence, and survival in the United States, 1950-2014: over six decades of changing patterns and widening inequalities [serial online]. *J Environ Public Health.* 2017;2017:2819372.
 62. Davidoff AJ, Guy GP Jr, Hu X, et al. Changes in health insurance coverage associated with the Affordable Care Act among adults with and without a cancer history: population-based national estimates. *Med Care.* 2018;56:220-227.
 63. Fedewa SA, Goodman M, Flanders WD, et al. Elimination of cost-sharing and receipt of screening for colorectal and breast cancer. *Cancer.* 2015;121:3272-3280.
 64. Han X, Zang Xiong K, Kramer MR, Jemal A. The Affordable Care Act and cancer stage at diagnosis among young adults [serial online]. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108:djw058.
 65. Han X, Yabroff KR, Robbins AS, Zheng Z, Jemal A. Dependent coverage and use of preventive care under the Affordable Care Act. *N Engl J Med.* 2014;371:2341-2342.
 66. Robbins AS, Han X, Ward EM, Simard EP, Zheng Z, Jemal A. Association between the Affordable Care Act dependent coverage expansion and cervical cancer stage and treatment in young women. *JAMA.* 2015;314:2189-2191.
 67. Jemal A, Lin CC, Davidoff AJ, Han X. Changes in insurance coverage and stage at diagnosis among nonelderly patients with cancer after the Affordable Care Act. *J Clin Oncol.* 2017;35:3906-3915.
 68. Chua KP, Sommers BD. Changes in health and medical spending among young adults under health reform. *JAMA.* 2014;311:2437-2439.
 69. Han X, Jemal A. The Affordable Care Act and cancer care for young adults. *Cancer J.* 2017;23:194-198.

Нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли

Мауро Чивес, MD¹ и Джонатан Р. Стросберг, MD²

¹Доцент, Университет Бари, Отделение биомедицинских наук и онкологии человека, Бари, Италия;

²доцент, Отделение гастроинтестинальных опухолей, Онкологический центр и Исследовательский институт Х. Ли Моффитта, Тампа, штат Флорида, США

Оригинальная версия статьи: *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):471-487. © 2018 American Cancer Society

Резюме. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, которые развиваются из нейроэндокринных клеток, рассредоточенных по всему организму. Они часто возникают в желудочно-кишечном тракте и поджелудочной железе (гастроэнтеропанкреатические опухоли – ГЭП), а также в бронхолегочной системе; в последние 30 лет их частота неуклонно растет. Клиническая гетерогенность НЭО обусловлена их фундаментальными биологическими и молекулярными различиями; НЭО разной степени злокачественности с различной локализацией первичного очага имеют характерные молекулярные особенности. Хотя хирургическая резекция остается основным методом лечения локализованных опухолей, возможности системной терапии метастатических НЭО значительно расширились. Аналоги соматостатина продемонстрировали как антисекреторный, так и противоопухолевый эффект. Пептидная рецепторная радионуклидная терапия, использующая дотатат лютеция-177 (¹⁷⁷Lu-DOTATATE), была одобрена для лечения метастатических ГЭП-НЭО. Противоопухолевая активность эверолимуса была продемонстрирована для широкого спектра НЭО, а антиангиогенный препарат сунитиниб получил одобрение для лечения панкреатических НЭО (пНЭО). Недавно в рандомизированных исследованиях химиотерапевтических препаратов темозоломида и капецитабина было продемонстрировано беспрецедентное улучшение выживаемости без прогрессирования при пНЭО. Была подтверждена эффективность лечения печеночных метастазов, как для уменьшения симптомов, вызванных повышенной секрецией гормонов, так и для контроля роста опухоли. Показано, что телотриптан, пероральный ингибитор триптофангидроксилазы, уменьшает диарею у пациентов с карциноидным синдромом. Определение алгоритма лечения и идентификация биомаркеров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию, будут приоритетными направлениями в исследованиях НЭО в следующем десятилетии.

Ключевые слова: карциноидные опухоли, нейроэндокринные гастроэнтеропанкреатические опухоли, нейроэндокринные опухоли (НЭО), лечение.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, развивающихся из нейроэндокринных клеток, рассредоточенных по всему организму. Они характеризуются относительно доброкачественным, вялотекущим ростом и способностью секретировать различные пептидные гормоны и биогенные амины. Гастроэнтеропанкреатические НЭО (ГЭП-НЭО) включают карциноидные опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и поджелудочной железы (панкреатические НЭО – пНЭО).¹ Карциноидные опухоли происходят из энтерохромаффинных клеток кишечника; пНЭО, как полагают, возникают в клетках Лангерганса, хотя высказывалась гипотеза и относительно их альтернативного происхождения из клеток-предшественников в протоковом эпителии.² ГЭП-НЭО могут представлять собой гормонально активные или неактивные опухоли и имеют отличительные черты, обусловленные локализацией их первичного очага. Одна из классификаций, основанная на эмбриональном происхождении, различает опухоли передней (желудок и двенадцатиперстная кишка), средней (тощая, подвздошная и слепая кишка) и задней (дистальный отдел толстой кишки и прямая кишка) частей ЖКТ.³ Хотя последние очень редко ассоциируются с гормональным синдромом, метастатические карциноиды средней части кишечника часто секретируют серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывая типичный карциноидный синдром,

характеризующийся приливами жара, диареей и правосторонним поражением клапанного аппарата сердца.

Агрессивность клинического течения НЭО может варьировать в зависимости от локализации первичного очага. Практика показывает, что НЭО тонкой кишки потенциально являются высокозлокачественными, но медленно прогрессируют на метастатической стадии. И наоборот, НЭО желудка и прямой кишки часто имеют низкую тенденцию к метастазированию, но могут быстро прогрессировать уже после появления метастазов. Панкреатические НЭО обычно гормонально неактивны, но могут продуцировать разнообразные пептидные гормоны, включая инсулин, гастрин и глюкагон, вызывая соответствующие клинические синдромы (синдромы инсулиномы, гастриномы, глюкагономы и т. д.).⁴ Опухоли следует описывать как функциональные только в том случае, если выявляются признаки и симптомы, характерные для повышенной секреции гормонов, независимо от гормонального окрашивания при иммуногистохимическом анализе.⁵ В этой статье мы постараемся обобщить современное понимание биологии и генетики НЭО, а также рассказать о последних достижениях в их лечении.

Эпидемиология

ГЭП-НЭО – второй по распространенности (общее число больных в популяции) вид злокачественных опухолей ЖКТ.⁶ В группе из 64 971 пациента с НЭО (база данных программы SEER [Surveillance, Epidemiology, and End Results – Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты] Национального института рака), скорректированная по возрасту ежегодная заболеваемость (число вновь диагностированных случаев за год) выросла с 1,09 на 100 тыс. населения в 1973 г. до 6,98 на 100 тыс. в 2012 г.⁷ Хотя точные причины неизвестны, определенную роль в этом увеличении, вероятно, сыграли совершенствование визуализационных технологий и улучшение качества патоморфологических исследований нейроэндокринных опухолей.

Прогнозируемое число больных с НЭО среди населения США в 2014 г. составило 171 321.⁷ Чаще всего первичными очагами НЭО в ЖКТ являются тонкая кишка (30,8%), прямая кишка (26,3%), толстая кишка (17,6%), поджелудочная железа (12,1%) и аппендикс (5,7%).⁸ Опухоли средней части кишечника преобладают у белых пациентов, а ректальные опухоли – у афроамериканцев, лиц азиатского происхождения и американских индейцев. У женщин чаще встречаются НЭО желудка, аппендикса и слепой кишки, у мужчин – НЭО тощей, подвздошной, двенадцатиперстной и прямой кишки.⁶ Согласно недавним сообщениям, существуют эпидемиологические различия между Америкой и европейскими странами, с одной стороны, и азиатскими – с другой; в азиатских странах отмечается более высокая частота первичных ректальных опухолей.^{9–11} По данным SEER, у 53% пациентов с НЭО заболевание является локализованным, 20% имеют локорегионарное распространение и 27% – отдален-

ные метастазы на момент постановки диагноза.⁷ Однако оценки показателей частоты случаев метастатического рака могут варьировать в зависимости от уровня обращаемости, и даже в национальных базах данных, таких как SEER, эти показатели могут быть занижены. При наличии родственников первой степени родства, имеющих НЭО, риск заболевания возрастает в 3–6 раз.¹² В проспективном исследовании 129 пациентов, имевших по крайней мере двух кровных родственников с НЭО тонкой кишки, у 29 при скрининге были выявлены НЭО аналогичной локализации.¹³ Внешние факторы риска для этих опухолей пока не установлены.

Патология, стадирование и прогноз

Степень злокачественности и дифференцировки опухоли является ключевым фактором, определяющим клиническое течение ГЭП-НЭО. Степень злокачественности определяется пролиферативной активностью опухолевых клеток, выраженной как среднее число митозов в 10 HPF (или 2 мм²) и/или средний процент окрашенных ядер опухолевых клеток (индекс экспрессии Ki-67); дифференцировка отражает степень отличия опухолевых клеток от их нормальных аналогов. Хорошо дифференцированные НЭО состоят из небольших мономорфных клеток, сгруппированных в островки или трабекулы, с рисунком хроматина «соль и перец». Плохо дифференцированные опухоли, напротив, часто характеризуются как листки плеоморфных клеток с выраженным некрозом. Степень злокачественности выражается численно: в низкоклеточных опухолях (G1) число митозов составляет от 0 до 1 на 10 полей зрения при большом увеличении (ПЗБУ), а индекс экспрессии Ki-67 – от 0 до 2%; опухоли промежуточной степени злокачественности (G2) имеют показатель митотической активности от 2 до 20 на 10 ПЗБУ и индекс Ki-67 от 3 до 20%; в высокозлокачественных опухолях число митозов превышает 20 на 10 ПЗБУ, а индекс Ki-67 – более 20%.¹⁴ Отметим, что степень злокачественности определяется по участкам образца с наибольшей митотической активностью, поскольку опухоли часто демонстрируют значительную степень гетерогенности.¹⁵ Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2010 г., хорошо дифференцированные НЭО подразделяются на опухоли G1 или G2, а плохо дифференцированные нейроэндокринные карциномы (НЭК) считаются эквивалентными опухолям со степенью злокачественности G3.¹⁶ Поскольку стало очевидно, что встречаются хорошо дифференцированные, высокозлокачественные НЭО (в основном в поджелудочной железе), ВОЗ в 2017 г. предложила новую классификацию, разграничивающую хорошо дифференцированные пНЭО (с низкой, промежуточной и высокой злокачественностью) и низкодифференцированные (высококлеточные) панкреатические нейроэндокринные карциномы (пНЭК).¹⁷ Анализ крупной выборки больных^{18,19} показал прогностическую ценность существующей системы классификации как для НЭО тонкой кишки, так и для пНЭО.

Для НЭО средней части тонкого кишечника с низкой, промежуточной и высокой степенью злокачественности 5-летняя выживаемость составила 79; 74 и 40% соответственно, а 5-летняя выживаемость 75; 62 и 7% была отмечена для пНЭО со степенью злокачественности G1, G2 и G3 соответственно.

Иммуногистохимические маркеры нейроэндокринной дифференцировки включают синаптофизин, хромогранин А (ХгА), нейроспецифическую энолазу (НСЭ) и кластер дифференцировки 56 (CD56; молекулу адгезии нейронов). И синаптофизин, и ХгА диффузно экспрессируются в хорошо дифференцированных ГЭП-НЭО, в то время как плохо дифференцированные опухоли часто экспрессируют синаптофизин, но теряют экспрессию ХгА и начинают экспрессировать НСЭ. В хорошо дифференцированных НЭО иммуногистохимическая метка для тиреоидного фактора транскрипции-1 (ТТФ1), гомеобокса каудального типа 2 (CDX2) и белка 1 энхансера гена инсулина (ISL1), как белков, характерных для клеточных линий легких, ЖКТ и поджелудочной железы соответственно, может использоваться для идентификации первичного очага метастатической опухоли.²⁰

Первая классификация TNM для НЭО была предложена G. Rindi и соавт.²¹ в 2006 г. И Европейское общество нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS), и Американский объединенный комитет по изучению рака (American Joint Committee on Cancer – AJCC) приняли эту систему стадирования для НЭО средней и задней частей кишечника, а для пНЭО была принята несколько отличная классификация.^{22,23} Как правило, ГЭП-НЭО ранней стадии ассоциируются с очень хорошим прогнозом, а клинические исходы при метастатическом заболевании в значительной степени зависят как от степени злокачественности, так и от локализации первичного очага.

Биология опухолей

В ЖКТ и поджелудочной железе идентифицировано до 14 типов нейроэндокринных клеток, регулирующих кишечную перистальтику и секрецию гормонов.²⁴ Исторически местом происхождения нейроэндокринных клеток считался нервный гребень, однако сейчас полагают, что они происходят из энтодермальных клеток-предшественников. НЭО характеризуются высокой плотностью рецепторов к соматостатину (SSTR). Эти рецепторы относятся к семейству рецепторов, спаренных с G-белком (G-protein-coupled receptors), имеют 7 трансмембранных доменов и кодируются 5 высококонсервативными генами (SSTR₁ – SSTR₅). В НЭО SSTR модулируют пролиферацию и синтез белков и регулируют секрецию гормонов, противодействуя просекреторному действию β-адренорецепторов и аденилил циклазы.²⁵ В высокодифференцированных НЭО наблюдаются повышенная частота и более высокие уровни экспрессии SSTR, по сравнению с низкодифференцированными опухолями. В ГЭП-НЭО обычно преобладает экспрессия SSTR₂.²⁶ Нарушенная активация

сигнальных путей белка-мишени рапамицина у млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR) является характерным признаком НЭО, независимо от первичного очага. Белок mTOR модулирует выживаемость клеток и их пролиферацию, ангиогенез и метаболизм, и мутации в сигнальных путях mTOR наблюдаются примерно в 15% пНЭО.^{27,28} Чрезмерная экспрессия mTOR и/или его мишеней часто обнаруживается в непанкреатических НЭО и связана с плохим прогнозом.²⁹ Опухолевый неоангиогенез является ключевым для прогрессирования НЭО. Есть данные о повышенной экспрессии в них проангиогенных факторов, в том числе сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF), фактора роста фибробластов, тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor – PDGF) и их рецепторов.^{30,31} Неудивительно, что НЭО относятся к наиболее васкуляризированным злокачественным опухолям.

Молекулярная генетика

Между ГЭП-НЭО с различной локализацией первичного очага и разной степенью дифференцировки наблюдаются фундаментальные геномные, эпигеномные и транскриптомные различия. При пНЭО чаще описываются потери генетического материала, чем хромосомные добавления.³² В полноэкзомном исследовании 68 спорадических пНЭО, соматические мутации гена множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (*MEN1*) и генов Death-домен-ассоциированного белка / синдрома α-талассемии и умственной отсталости (*DAXX/ATRAX*) были обнаружены в 44 и 43% опухолей соответственно; в 14% образцов имели место мутации в генах, вовлеченных в сигнальные пути mTOR, включая ген гомолога фосфатазы и тензина (*PTEN*), ген комплекса туберозного склероза 2 (*TSC2*) и ген фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат 3-киназы, каталитическая субъединица α (*PIK3CA*).²⁷ Аналогичные данные недавно были получены при полногеномном секвенировании 102 первичных пНЭО; в этом исследовании также были установлены 4 сигнальных пути, регуляция которых была нарушена в таких опухолях: 1) репарация поврежденной ДНК; 2) ремоделирование хроматина; 3) поддержание теломер; 4) активация mTOR. Доля зародышевых мутаций в клинически спорадических пНЭО была выше ожидаемой: мутации гена гомолога *mutY* (*MUTYH*), гена чекпойнт-киназы 2 (*CHEK2*) и *BRCA2* присутствовали у 11% пациентов.²⁸

Точная последовательность генных мутаций, способных вызвать развитие и прогрессирование пНЭО, пока неизвестна. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мутации *MEN1* играют ключевую роль в инициации опухоли, а более поздние мутации *DAXX/ATRAX*, по-видимому, способствуют ее дальнейшему прогрессированию.³³ Утрата экспрессии *DAXX/ATRAX* связана с активацией альтернативного пути удлинения теломер (alternative lengthening of telomeres – ALT) и хромосомной нестабильностью;³⁴ по имеющимся данным, ALT-положительные опухоли ассоциируются с неблагоприятными исходами.^{34–36}

Установлены три отчетливых молекулярных подтипа пНЭО: 1) инсулинома (опухоль, происходящая из островков Лангерганса), характеризующаяся низкой степенью злокачественности и ограниченным потенциалом к метастазированию; 2) метастазоподобная первичная опухоль, характеризующаяся высокой пролиферативной активностью и агрессивным ростом; 3) *MEN1*-подобная опухоль промежуточной злокачественности с умеренной склонностью к метастазированию.³⁷

По сравнению с другими пНЭО, инсулиномы обладают уникальными геномными особенностями. В недавнем исследовании 113 пациентов азиатского происхождения с инсулиномой в 30% гистологических образцов были обнаружены мутации приобретения функции (gain-of-function) в гене инь-янь 1 (*YY1*).³⁸ Однако частота таких мутаций у белого населения гораздо ниже.³⁹ Низкодифференцированные пНЭО имеют совершенно иные геномные характеристики, по сравнению с высокодифференцированными опухолями. Утрата гена ретинобластомы (*Rb*) и мутации гомолога онкогена вируса мышиной саркомы Кирстена (*KRAS*) в недавних исследованиях были обнаружены у 55 и 49% пациентов с пНЭО, у которых такие молекулярные изменения, по-видимому, являются прогностическим фактором ответа опухоли на химиотерапию препаратами платины.⁴⁰ В целом, частота мутаций при НЭО значительно выше, чем при пНЭО.⁴¹

Молекулярные характеристики желудочно-кишечных НЭО менее изучены, чем характеристики пНЭО. Сообщалось об утрате хромосомы 18 в 60–90% НЭО тонкой кишки, однако биологическая роль этой мутации неизвестна.⁴² В целом, кишечные НЭО характеризуются низким показателем мутаций (0,1 соматического варианта единичного нуклеотида / 10⁵ нуклеотидов); при этом повторяющиеся мутации или делеции гена ингибитора 1В циклин-зависимой киназы (*CDKN1B*) наблюдаются у 8% пациентов.^{43,44} Мутационный статус *CDKN1B* не коррелирует с проявлениями, клиническим течением или прогнозом заболевания и демонстрирует довольно высокую внутриопухольную и межопухольную гетерогенность.⁴⁵ Глобальное гипометилирование ДНК является характерной особенностью карциноидов тонкого кишечника; опухоли с высоким показателем метилирования отличаются клинически агрессивным течением.⁴⁶ Прогрессирующие различия в метилировании ДНК обнаруживаются между первичными опухолями и их метастазами, позволяя предположить, что эпигенетическое нарушение регуляции может играть ключевую роль в прогрессировании НЭО тонкой кишки.⁴⁷

Клиническая картина

Большинство ГЭП-НЭО являются спорадическими, однако они могут быть и проявлением наследственных синдромов, включая синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН1), синдром фон Гиппеля – Линдау (*VHL*), туберозный склероз и нейрофиброматоз 1-го типа. МЭН1 – аутосомно-доминантный синдром,

вызванный мутацией гена *MEN1*, кодирующего менин, ядерный белок, который регулирует транскрипцию посредством ремоделирования хроматина.⁴⁸ Клинически этот синдром характеризуется нейроэндокринными неоплазмами передней доли гипофиза, паращитовидных желез и поджелудочной железы. пНЭО, развивающиеся при этом синдроме, большей частью являются гастриномами и нефункционирующими опухолями, обычно со множественными очагами.⁴⁹ Большинство МЭН1-ассоциированных пНЭО характеризуются исключительно медленным ростом и умеренно влияют на продолжительность жизни.⁵⁰ *VHL*-синдром является аутосомно-доминантным и обусловлен мутациями гена *VHL*, локализованного на хромосоме 3p25. Этот ген кодирует белок, участвующий в деградации субъединицы α индуцированного гипоксией фактора (hypoxia-inducible factor – HIF) кислород-зависимым путем. Недостаточная деградация HIF1 α приводит к неконтролируемой продукции ассоциированных с гипоксией цитокинов, включая VEGF и PDGF. Этот синдром может проявляться разнообразными доброкачественными и злокачественными неоплазмами, включая светлоклеточные почечные карциномы, феохромоцитомы (часто двусторонние), гемангиобластомы, ангиомы сетчатки, параганглиомы и пНЭО (последние развиваются примерно в 10% случаев).⁵¹ Туберозный склероз – аутосомно-доминантный синдром, вызванный инактивирующими мутациями либо гена *TSC1*, либо гена *TSC2*, которые кодируют гамартин и туберин соответственно, формируя таким образом комплекс, ингибирующий сигнальный путь mTOR. Туберозный склероз характеризуется распространенными низкоклеточными опухолями и гамартомами во многих органах, включая мозг, сердце, кожу, глаза, почки, легкие и печень. Панкреатические НЭО описаны в 1–5% случаев.⁵² Нейрофиброматоз 1-го типа, ранее известный как болезнь Реклингхаузена, представляет собой аутосомно-доминантный факотоз, вызванный нарушением регуляции сигнальных путей Ras и mTOR вследствие мутации воздействующего на гуанозин трифосфатазу белка нейрофибромина. Этот синдром характеризуется множественными нейрофибромами, пятнами на коже цвета кофе с молоком, склонностью к глиомам, миелоидному лейкозу, феохромоцитомам и, иногда, пНЭО.⁵³

Панкреатические НЭО

До 90% пНЭО являются гормонально неактивными.⁵⁴ Нефункционирующие опухоли, по-видимому, имеют худший прогноз, по сравнению с функционирующими, скорее всего, потому, что диагностируются на более поздней стадии. Все больше нефункционирующих пНЭО диагностируются случайно, и оптимальный подход к лечению небольших (<2 см), бессимптомных, случайно выявленных опухолей остается предметом дискуссий.⁵⁵ Инсулиномы – наиболее распространенный подтип функционирующих пНЭО, их частота составляет 0,5 на 100 тыс. человек в год.⁵⁶ Инсулиномы обычно представляют собой небольшие (<2 см) одиночные гиперваскуляризированные

опухоли с низким потенциалом малигнизации. Клинически они характеризуются классической триадой Уиппла (Whipple triad), включающей симптоматическую гипогликемию, низкий уровень глюкозы в крови и исчезновение симптомов после введения глюкозы.⁵⁷ Гастриномы обычно являются злокачественными и вызывают синдром Золлингера – Эллисона, который характеризуется развитием пептических язв, изжогой и диареей. Диарея может быть обусловлена попаданием избытка желудочной кислоты в тонкий кишечник. Симптомы синдрома Золлингера – Эллисона могут эффективно купироваться высокими дозами ингибиторов протонной помпы.⁵⁸ Вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) стимулирует кишечную секрецию и подавляет абсорбцию электролитов и воды. Следовательно, ВИПомы вызывают профузный водянистый понос и нарушение электролитного баланса, включая гипокалиемию (синдром Вернера – Моррисона).⁵⁹ Глюкагономы клинически проявляются гипергликемией, потерей массы тела, венозным тромбозом, глосситом и необычной сыпью (некротической мигрирующей эритемой), вероятно, вызванной дефицитом аминокислот или цинка.⁶⁰ Соматостатиномы характеризуются гиперсекрецией соматостатина; симптомы обычно включают стеаторею, ахлоргидрию, сахарный диабет и холелитиаз. В редких случаях пНЭО могут секретировать адренокортикотропный гормон, паратиреоидный гормон-родственный пептид, соматотропин-релизинг гормон, холецистокинин и серотонин, вызывая соответствующие клинические синдромы.⁶¹

НЭО тонкой кишки

Большинство таких опухолей возникают в дистальном отделе подвздошной кишки.⁶² Примерно 25% больных на момент постановки диагноза имеют множественные опухолевые очаги, часто в виде расположенных близко друг к другу кластеров.¹⁸ Хотя злокачественный потенциал интестинальных НЭО коррелирует с их размером, даже неоплазмы размером <1 см могут метастазировать.⁶³ Метастазы часто обнаруживаются в печени, брыжейке и брюшине. Метастазы в лимфатические узлы у корня брыжейки могут быть связаны с десмопластическим фиброзом, вызывающим ишемию кишки и брыжейки.⁶⁴ Обычными симптомами являются коликообразные или перемежающиеся боли и/или кишечная непроходимость. Однако сейчас эти опухоли все чаще выявляются случайно при рентгеновских или эндоскопических процедурах, назначенных по другим показаниям.¹⁸ Хотя дуоденальные карциноиды могут вызывать непроходимость двенадцатиперстной кишки или желчных протоков, обычно они обнаруживаются случайно.⁶⁵ Гормон-продуцирующие дуоденальные НЭО являются редкими.

Большинство зрелых НЭО среднего отдела тонкой кишки продуцируют серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывающие карциноидный синдром. Карциноидный синдром обычно встречается у пациентов с метастазами в печень, которые секретируют серотонин не-

посредственно в системный (а не в портальный) кровоток.¹ В анализе 91 пациентов с типичным карциноидным синдромом диарея, приливы жара и бронхоспазм наблюдались в 73; 65 и 8% случаев соответственно.⁶⁶ Хотя диарея провоцируется, главным образом, действием серотонина через стимуляцию серотониновых 2A-рецепторов, приливы жара приписывают, в основном, действию простагландинов и тахикининов, в том числе вещества Р и калликрина.^{67,68} Приливы обычно вызывают покраснение лица, шеи, верхней части туловища и могут провоцироваться алкоголем, стрессом, острой пищей и продуктами, содержащими тирамин. Карциноидное заболевание сердца обычно развивается у пациентов с очень высокими уровнями сывороточного серотонина, который вызывает фиброз сердечных клапанов с правой стороны, что приводит к регургитации трикуспидального клапана и стенозу клапана легочного ствола.⁶⁹ В последние годы частота случаев карциноидной болезни сердца снижается, вероятно, благодаря использованию серотонин-ингибирующей терапии.⁷⁰

НЭО желудка

НЭО желудка развиваются из субэпителиальных гистамин-секретирующих энтерохромаффиноподобных клеток и включают три типа. НЭО I типа встречаются у пациентов с хроническим атрофическим гастритом и составляют примерно 80% всех карциноидов желудка.⁷¹ Хронический недостаток кислоты в желудочном соке стимулирует избыточную секрецию сывороточного гастрина антральными G-клетками, что, в свою очередь, вызывает гиперплазию нейроэндокринных клеток желудка и развитие полипоидных НЭО с множественными очагами. НЭО I типа обычно имеют доброкачественное течение и редко (если вообще когда-либо) требуют агрессивного лечения. Большинство клинических руководств рекомендует проводить эндоскопический контроль каждые 12–24 мес и петлевую полипэктомию для удаления опухолей.⁷² Было показано, что нетазепид, пероральный антагонист гастрин/холецистокининовых рецепторов, вызывает деградацию НЭО I типа, однако препарат еще исследуется. Повышенный уровень сывороточного гастрина, хронический атрофический гастрит по результатам биопсии и высокий уровень рН в желудке являются ключевыми элементами диагностики НЭО I типа. Желудочные карциноиды II типа вызываются гипергастринемией на фоне существующей гастриномы, в основном у пациентов с МЭН1, а значит, пациенты с такими опухолями обычно имеют симптомы синдрома Золлингера – Эллисона, такие как диарея, изжога и пептические язвы. Опухоли чаще небольшие, мультифокальные и относительно неагрессивные. При карциноидах II типа часто наблюдаются повышенный уровень сывороточного гастрина и низкий уровень рН желудка. Лечение консервативное, и в случае успеха опухоли могут регрессировать до первоначальной гастриномы.⁷⁴ НЭО III типа (спорадические) встречаются менее чем в 15% случаев и не связаны со сверхпродукци-

ей гастриномы. Их злокачественный потенциал значительно выше, по сравнению с НЭО I и II типа, и при локализованных или местнораспространенных опухолях часто требуется радикальная резекция. Небольшие поверхностные карциномы III типа лечатся с помощью клиновидной или эндоскопической резекции.⁷⁵

НЭО аппендикса, толстой и прямой кишки

НЭО обнаруживаются в одном из каждых 300 удаленных аппендиксов и почти всегда случайно, по время аппендэктомии. Злокачественный потенциал НЭО аппендикса довольно четко коррелирует с размером опухоли. Так, в исследовании, насчитывающем большое количество пациентов, у 127 больных, опухоли которых имели размер <2 см, метастазы обнаружены не были.⁷⁶ В связи с этим стандартная аппендэктомия считалась достаточной при опухолях <2 см, а для опухолей большего размера была рекомендована правосторонняя гемиколэктомия. Однако недавно появились данные о локорегионарных и отдаленных метастазах у пациентов с опухолями диаметром от 1 до 2 см.⁷⁷ К негативным прогностическим факторам при опухолях этого размера относятся локализация в основании аппендикса, лимфоваскулярная инвазия или интенсивная инвазия брыжейки.

У пациентов с колоректальными НЭО отмечаются следующие симптомы: кровотечение из прямой кишки, боль и нарушения стула. Однако большинство таких опухолей выявляются случайно во время эндоскопического исследования нижнего отдела кишечника; эти опухоли часто имеют небольшой размер и расположены в подслизистом слое.⁷⁹ Низкоккачественные ректальные НЭО размером до 1 см редко метастазируют и обычно удаляются эндоскопически или трансанально. И наоборот, ректальные НЭО диаметром свыше 2 см выявляются при IV стадии более чем у 50% пациентов. Метастатический потенциал опухолей промежуточного размера коррелирует с глубиной инвазии мышечной пластинки (*muscularis propria*).⁷⁹ НЭО толстой кишки, локализованные дистально от слепой кишки, имеют более агрессивный характер и часто являются низкодифференцированными.⁸⁰

Диагностика

Диагностика ГЭП-НЭО основана на клинической симптоматике, гистологии и данных обычной или функциональной визуализации. У пациентов с симптомами карциноидного синдрома должна быть определена суточная экскреция с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК), которая является продуктом распада серотонина.⁸¹ Недавно было установлено, что анализ 5-ГИУК в плазме по точности соответствует измерению ее содержания в суточном образце мочи.⁸² Пациенты с пНЭО и подозрением на гормональный синдром должны пройти тестирование на определение уровня соответствующего гормона. Если этот уровень повышен, его нужно отслеживать и использовать в качестве биомаркера для оценки прогрессирования опухоли или ответа на терапию.¹

Стандартные методы визуализации играют ключевую роль в оценке локализации и степени распространенности ГЭП-НЭО. Кросс-секционные послойные срезы, полученные с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), должны охватывать абдоминальную область для пНЭО и абдоминальную и тазовую области для карциномов среднего отдела тонкой кишки. Клинические руководства рекомендуют трехфазное КТ-сканирование для оптимальной оценки метастазов в печени.⁸³ Однако в исследовании 64 пациентов с метастатическими гастроинтестинальными НЭО МРТ показала более высокую чувствительность при обнаружении печеночных метастазов малого размера, по сравнению с КТ.⁸⁴ Использование контраста с гадооксетатом может помочь в выявлении печеночных метастазов диаметром <1 см.⁸⁵ Функциональные визуализационные исследования НЭО основаны, главным образом, на экспрессии опухоли SSTR (рецепторов соматостатина) и традиционно выполнялись с использованием соматостатин-рецепторной сцинтиграфии (СРС) с пентетреотидом индия-111 (¹¹¹In; OctreoScan, Mallinckrodt Medical, Сент-Луис, Миссури). В последнее время предпочтительным методом визуализации SSTR стало позитронно-эмиссионно-томографическое (ПЭТ) / КТ-сканирование с использованием галлия-68 дотатата [⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ]; этот метод имеет более высокую чувствительность, удобен (процедура занимает один день вместо нескольких) и пациенты меньше подвержены воздействию радиации. (⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ позволяет провести первоначальное стадирование опухоли, выявить небольшие метастазы в лимфатических узлах и в костях и установить первичный очаг в случае необходимости. В исследовании 131 пациента с диагнозом НЭО или подозрениями на наличие НЭО использование (⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ позволило выявить 95% всех опухолевых очагов, по сравнению с 45% при КТ-визуализации и 31% при использовании OctreoScan. Показатель выявления костных метастазов составил 95; 15 и 12% при использовании (⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ, OctreoScan и стандартной визуализации соответственно ($p < 0,001$).⁸⁶ В целом, чувствительность (⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ для НЭО превышает 94%, а специфичность – более 92%.⁸⁷ Высокие уровни поглощения ⁶⁸Ga наблюдаются также при менингиоме, неходжкинской лимфоме, раке молочной железы, папиллярном раке щитовидной железы и тиреоидной аденоме.⁸⁸ Уровни поглощения радиометки при СРС или ⁶⁸Ga-ПЭТ/КТ коррелируют со степенью экспрессии SSTR и ответом на пептидную рецепторную радионуклидную терапию (ПРРТ), однако их прогностическая ценность для оценки ответа на «холодные» аналоги соматостатина (SSA) остается спорной.^{89,90} Поскольку низкодифференцированные НЭО обладают высокой пролиферативной активностью и низкой экспрессией SSTR, для их визуализации часто используют ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой. Для высокодифференцированных НЭО поглощение ¹⁸F-фтордезоксиглюкозы может отрицательно коррелиро-

вать с прогнозом, однако использование этого метода обычно не рекомендуется.^{91,92}

Лечение локализованных опухолей

Основным методом лечения локализованных или локорегионарных ГЭП-НЭО является хирургический. Пациентам с симптоматическими пНЭО промежуточной или высокой степени злокачественности либо диаметром >2 см должна быть выполнена операция в соответствии с протоколом, например резекция Уиппла или дистальная панкреатэктомия/спленэктомия. Энуклеация представляет собой альтернативный подход при небольших, локализованных пНЭО, однако такая операция с точки зрения онкологов может быть не совсем адекватной в отношении лимфаденэктомии и клиренса краев резекции.⁹³ Относительно лечения малоразмерных (до 2 см), низкоккачественных, нефункционирующих случайно выявленных пНЭО пока нет единого мнения. Хотя некоторые центры рекомендуют резекцию опухоли для всех пациентов, которым такая операция может быть выполнена, учитывая возможный риск малигнизации, другие считают оптимальной тактикой наблюдение, принимая во внимание малую вероятность прогрессирования с течением времени. Клиническое руководство ENETS (Европейского общества нейроэндокринных опухолей) предлагает для пациентов с пНЭО размером <2 см тактику «наблюдай и жди».⁹⁴ Для пациентов с синдромом МЭН1 обычно рекомендуется резекция опухолей диаметром >2 см, с тенденцией к росту и активной секрецией гормонов, приводящей к неконтролируемым симптомам. Хирургические решения при этом синдроме осложняются из-за множественности очагов панкреатической нейроэндокринной неоплазии.⁹⁵ Хирургическая тактика при опухолях средней части кишечника определяется, в первую очередь, локализацией опухоли. Частичная резекция обычно выполняется при опухолях тощей кишки и проксимального отдела подвздошной кишки, а правосторонняя гемиколэктомия показана при опухолях с первичным очагом в илеоцекальном клапане или вблизи него. Из-за высокой частоты опухолей с множественными очагами (примерно 25% случаев) во время хирургической процедуры необходимо пропальпировать весь кишечник. Резекция соответствующей части брыжейки рекомендуется для исследования лимфатических узлов. Нет единого мнения относительно необходимости локорегионарной резекции опухолей у пациентов с IV стадией НЭО тонкой кишки. Недавний анализ 363 пациентов с интестинальными НЭО и отдаленными метастазами, без абдоминальных симптомов показал, что выживаемость больных, которым была выполнена профилактическая резекция, не отличалась от выживаемости больных, которым операция выполнялась в более поздние сроки или не выполнялась совсем.⁹⁶ Резекция первичной опухоли может быть предложена пациентам, у которых есть симптомы (боль, кровотечения, периодическая кишечная непроходимость), или тем, кто может прожить достаточно долго, чтобы такие симптомы появились.⁹⁷

Практический опыт свидетельствует о том, что простая аппендэктомия может оказаться достаточной при НЭО аппендикса размером <1 см, а при опухолях >2 см рекомендуется правосторонняя гемиколэктомия. Возможность гемиколэктомии также должна рассматриваться при промежуточном размере опухоли (1–2 см) и наличии значительной инвазии брыжейки или локализации опухоли в основании аппендикса.^{76,77}

Ректальные НЭО диаметром <2 см могут быть удалены с помощью эндоскопической резекции или трансанальной эксцизии. При более крупных опухолях выполняется низкая передняя или брюшно-промежностная резекция с удалением лимфатических узлов для исследования. При НЭО толстой кишки обычно показана частичная колэктомия в соответствии с протоколом.⁹⁸⁻¹⁰⁰

Последующее наблюдение

ГЭП-НЭО – это обычно медленно растущие опухоли, и поэтому тесты на опухолевые маркеры и визуализационные исследования можно проводить с относительно продолжительными интервалами (4–12 мес). Решение о начале лечения не должно основываться только на изменениях уровня опухолевых маркеров. Вопрос о целесообразности функциональных визуализационных исследований при наблюдении пациентов с НЭО остается открытым. В недавнем ретроспективном анализе было установлено, что ежегодное проведение СРС или (⁶⁸Ga)-DOTATATE ПЭТ/КТ влияло на дальнейшие врачебные действия (результаты исследований считались показаниями для биопсии, начала нового медикаментозного или хирургического лечения или для дальнейших исследований) в отношении 3/4 пациентов с IV стадией ГЭП-НЭО. Однако потенциальная польза и затраты на подобные исследования должны быть тщательно взвешены в контексте того, что заболевание обычно протекает индолентно. Наблюдение после радикальной резекции ГЭП-НЭО может проводиться с интервалами от 6 мес до 2 лет, в зависимости от биологической агрессивности опухоли, определенной на основе индекса Ki-67, митотической активности, степени дифференцировки, присутствия лимфоваскулярной или периневральной инвазии, клиренса краев и качества проведенной операции.⁹² Кросс-секционная визуализация (КТ или МРТ) считается стандартом, а рутинное использование функциональных тестов не поощряется.^{92,103} Поскольку рецидивы могут возникнуть через много лет после постановки первоначального диагноза,^{103,104} длительный период наблюдения (5–10 лет) рекомендуется как для пНЭО, так и для карциноидов кишечника. Наблюдение свыше 10 лет может рассматриваться только в отношении отдельных пациентов, поскольку после этого периода риск развития рецидива снижается.⁹²

Лечение опухолей на поздней стадии

В последние годы терапевтический арсенал для лечения метастатических ГЭП-НЭО значительно расширил-

ся. Новая системная терапия опухолей и синдромов может замедлить прогрессирование заболевания и уменьшить негативные симптоматические проявления, связанные с секрецией гормонов. Поддержание функции печени является ключевым элементом лечения для пациентов с печеночными метастазами. В таблице приведены данные рандомизированных исследований пациентов с НЭО.^{105–113}

Облегчение гормональных симптомов

Аналоги соматостатина

Человеческий гормон соматостатин был впервые выделен в 1973 г. и описан как гипоталамический ингибитор гормона роста. В дальнейшем стало ясно, что соматостатин является универсальным эндокринным «выключателем» благодаря своим экзокринным, эндокринным, паракринным и аутокринным ингибирующим эффектам. Действие соматостатина в пищеварительном тракте включает замедление перистальтики, снижение брыжеечного кровотока, торможение сокращений желчного пузыря и кишечной абсорбции и угнетение секреции гормонов, в том числе серотонина, гастрин и холецистокинина. Клиническая польза натурального человеческого соматостатина ограничена коротким периодом его полувыведения (полужизни) — примерно 2 мин. Для улучшения фармакокинетики соматостатина были разработаны его аналоги с более продолжительным действием.²⁵

Аналоги SSA октреотид и ланреотид имеют схожий фармакодинамический профиль, высокую аффинность к рецептору соматостатина SSTR₂ и умеренную аффинность к SSTR₅. В знаковом клиническом исследовании, оценивавшем использование октреотида (150 мкг 3 раза в день) у 25 пациентов с карциноидным синдромом, было отмечено быстрое купирование приливов и диареи у 88% больных и существенное снижение уровня 5-ГИУК у 72%.¹¹⁴ Многочисленные дальнейшие исследования продемонстрировали сходные показатели контроля симптомов при использовании как октреотида, так и ланреотида,²⁵ а перекрестное исследование, сравнивавшее эффекты этих двух SSA у 33 пациентов с карциноидным синдромом, не выявило существенной разницы между ними как в отношении контроля симптомов, так и в улучшении качества жизни.¹¹⁵ Рандомизированное исследование фазы III, включавшее пациентов с карциноидным синдромом, сравнивало эффект октреотида быстрого действия, вводимого подкожно каждые 8 ч, и октреотида длительного действия в дозах 10, 20 и 30 мг ежемесячно и показало, что октреотид длительного действия, вводимый внутримышечно, не уступал по эффективности подкожной форме.¹¹⁶

Карциноидный кризис — это эпизод циркуляторного коллапса, вызванный резким выбросом серотонина и других вазоактивных веществ в кровоток. Обычно карциноидный кризис является внутриоперационным осложнением, поскольку известные триггеры включают

общую анестезию, адреналин и физические манипуляции с опухолью. Пациенты с установленным карциноидным синдромом при выполнении операции должны получать дополнительную дозу октреотида 250–500 мкг подкожно или внутривенно за 1 или 2 ч до начала процедуры.¹¹⁷ Гипотензия, развивающаяся на фоне карциноидного кризиса, может быть купирована введением внутривенно болюсных доз октреотида до 1 мг до достижения контроля симптомов или внутривенной инфузией октреотида от 50 до 200 мкг/ч после болюсной дозы.¹¹⁸ Недавно целесообразность предоперационного введения октреотида для профилактики карциноидного кризиса была поставлена под сомнение, поскольку внутриоперационные осложнения, по имеющимся данным, незначительно различались у пациентов, которые получали октреотид в болюсной дозе или в виде инфузии, и у тех, кому профилактика октреотидом не проводилась.^{119,120} Тем не менее клиническое руководство ENETS рекомендует периоперационную профилактику октреотидом при карциноидном синдроме.¹²¹

И октреотид, и ланреотид положительно влияют на гормональные симптомы, связанные с функционирующими пНЭО. В частности, SSA значительно снижают их проявления почти у 90% пациентов с ВИПомой; аналогичные результаты были описаны для некротической мигрирующей эритемы у пациентов с глюкогономой. SSA также продемонстрировали эффективность при купировании симптомов у пациентов с гастриномой, хотя высокие дозы ингибиторов протонной помпы, вероятно, играют более важную роль в уменьшении выработки соляной кислоты в желудочном соке. У пациентов с поздними стадиями инсулиномы был получен довольно слабый ответ на SSA, вероятно, из-за низкой экспрессии SSTR₂ этими опухолями. Кроме того, у пациентов с инсулиномой после назначения SSA усиливалась гипогликемия, что можно объяснить ингибированием контррегуляторного гормона глюкогона.²⁵

Пациентам, у которых гормональная симптоматика усугубляется к последней неделе каждого цикла лечения, может быть показано более частое назначение SSA. Дополнительная доза октреотида кратковременного действия может служить для контроля неожиданного обострения симптомов на фоне лечения. Пациенты, у которых стандартные дозы SSA не оказывают оптимального эффекта на гормональные симптомы, могут получать дозы выше указанных в инструкции.¹²²

Побочные эффекты SSA обычно незначительные и включают тошноту, газообразование, диарею, стеаторею и вздутие живота. Длительный прием SSA может повысить частоту образования желчных камней и билиарного сладжа вследствие снижения сократимости желчного пузыря,²⁵ поэтому пациентам, которым требуется длительная терапия SSA, одновременно с проведением хирургической операции на брюшной полости по другим причинам может быть выполнена профилактическая холецистэктомия.

Завершенные ключевые рандомизированные клинические исследования эффективности антипролиферативных препаратов у пациентов с НЭО

Исследование	Контрольная группа vs исследуемая группа	Число пациентов	Характеристика опухоли	Медiana ВБП (контрольная группа vs исследуемая группа)	Показатель общего ответа (контрольная группа vs исследуемая группа)	Источник
RADIANT-3	Плацебо vs эверолимус 10 мг	420	Прогрессирующие пНЭО	4,6 мес vs 11 мес	2% vs 5%	Yao 2011 ¹⁰⁶
Сунитиниб	Плацебо vs сунитиниб 37,5 мг	171	Прогрессирующие пНЭО	5,5 мес vs 11,4 мес	0% vs 9%	Raymond 2011 ¹⁰⁶
ECOG E2211	Темозоломид vs CAPTEM каждые 4 нед	144	Прогрессирующие пНЭО	14,4 мес vs 22,7 мес	27,8% vs 33,3%	Kunz 2018 ¹⁰⁷
PROMID	Плацебо vs октреотид LAR 30 мг каждые 4 нед	84	Нелеченые НЭО средней части кишечника	6 мес vs 14,3 мес ^a	2% vs 2%	Rinke 2009 ¹⁰⁸
CLARINET	Плацебо vs ланреотид аутогель 120 мг каждые 4 нед	204	Метагастические SSTR+ ГЭП-НЭО	18 мес vs НД	НД	Caplin 2014 ¹⁰⁹
SWOG S0518	Интерферон- α -2b 3 раза в неделю + октреотид 20 мг каждые 3 нед vs бевацизумаб 15 мг/кг + октреотид 20 мг каждые 3 нед	427	Прогрессирующие НЭО с плохими прогностическими признаками	15,4 мес vs 16,6 мес	4% vs 12%	Yao 2017 ¹¹⁰
RADIANT-2	Плацебо vs октреотид LAR vs эверолимус 10 мг + октреотид LAR	429	Прогрессирующие функционирующие ЖКТ/легочные НЭО	11,3 мес vs 16,4 мес	2% vs 2%	Pavel 2011 ¹¹¹
RADIANT-4	Плацебо vs эверолимус 10 мг	302	Прогрессирующие SSTR+ ГЭП-НЭО	3,9 мес vs 11 мес	1% vs 2%	Yao 2016 ¹¹²
NETTER-1	Октреотид 60 мг каждые 4 нед vs 4 цикла ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE	230	Прогрессирующие SSTR+ ГЭП-НЭО	8,4 мес vs НД	3% vs 18%	Strosberg 2017 ¹¹³

Примечание. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE – догатаг лютетия-177; CAPTEM – капситабин-темозоломид; ECOG – Восточная кооперативная онкологическая группа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ГЭП-НЭО – гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли; LAR (long acting repeatable) – длительного действия многократный; НЭО – нейроэндокринные опухоли; НД – не достигнуто; ВБП – выживаемость без прогрессирования; пНЭО – панкреатические нейроэндокринные опухоли; SSTR+ – соматостатин-рецептор положительные; SWOG – Юго-Западная онкологическая группа. ^aПромежуток времени до прогрессирования.

Телотристан этил

Телотристан этил — это ингибитор триптофангидроксилазы, фермента, ограничивающего скорость превращения триптофана в серотонин. Телотристан изучался в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III TELESTAR.¹²³ Исследование включало 135 пациентов, у которых, несмотря на терапию SSA, было четыре и более актов дефекации в день. Пациенты были рандомизированы в три группы: телотристан 250 или 500 мг три раза в день и плацебо. Продолжительность лечения составила 12 нед. Терапия телотристаном (в сочетании с SSA) показала статистически значимое снижение симптомов (среднего числа дефекаций в день), по сравнению с плацебо ($p < 0,01$). Кроме того, среднее снижение уровня 5-ГИУК в моче было существенно выше в группах телотристана, по сравнению с плацебо ($p = 0,001$). Телотристан продемонстрировал хорошую переносимость; основные побочные эффекты включали умеренную тошноту и повышение уровней печеночных ферментов. При оценке состояния пациента с метастатической НЭО и диареей важно рассмотреть другие возможные причины этого симптома, такие как недостаточность экзокринной функции поджелудочной железы (часто вызывается SSA), мальабсорбцию солей желчных кислот (может быть вызвана илеоцекэктомией) или синдром короткой кишки, поскольку в этих случаях для купирования диареи могут использоваться другие средства.

Ингибирование роста опухоли**Аналоги соматостатина**

Противоопухолевый эффект SSA у пациентов с ГЭП-НЭО изучался в многочисленных ретроспективных исследованиях и исследованиях фазы II. Хотя показатели объективного радиологического ответа были низкими (в целом $< 5\%$), стабилизация болезни наблюдалась примерно у 40–60% пациентов.²⁵ С учетом этих данных, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III PROMID¹⁰⁸ 85 пациентов с хорошо дифференцированными метастатическими НЭО среднего отдела кишечника были рандомизированы в группы, получавшие октреотид длительного действия 30 мг каждые 4 нед или плацебо. Исследование показало статистически значимое увеличение медианы временного промежутка до прогрессирования с 6 мес в группе плацебо до 14,3 мес в экспериментальной группе (отношение рисков — ОР — 0,34; $p = 0,000072$). Переключение большинства пациентов с плацебо на октреотид не позволило сделать достоверные выводы об общей выживаемости (ОВ).¹²⁴ В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании фазы III CLARINET¹⁰⁹ 204 пациента с OctreoScan-положительными нефункционирующими ГЭП-НЭО с индексом Ki-67 $< 10\%$ были распределены в две группы: ланреотид 120 мг раз в 4 нед или плацебо. Для оценки прогрессирования опухоли перед рандомизацией потребовалась предварительная фаза, включавшая наблюдение от 3 до 6 мес, и у 96% пациентов опухоль

оказалась рентгенологически стабильной. После лечения ланреотидом в среднем на протяжении 24 мес было показано, что препарат значительно продлевал ВБП, по сравнению с плацебо (медиана ВБП не достигнута vs 18 мес; ОР 0,47; $p = 0,001$). В настоящее время нет достаточных данных в поддержку предпочтительного использования октреотида или ланреотида для купирования роста опухоли у пациентов с ГЭП-НЭО. Также не ясно, является ли терапия SSA более предпочтительной, чем тактика «наблюдай и жди» у пациентов с очень медленно прогрессирующим заболеванием. Вопрос об использовании SSA для дальнейшего лечения опухолей после терапии первой линии в проспективных исследованиях не изучался.

Радиомеченые аналоги соматостатина

ПРПТ — это вид системной лучевой терапии, позволяющий направленно доставлять радионуклиды в опухолевые клетки, экспрессирующие высокие уровни SSSTR. Структурно радиомеченые SSA состоят из радионуклидного изотопа, молекулы-носителя (обычно октреотида или октреотата) и хелатора (обычно DOTA или диэтилен-триаминпентауксусной кислоты), который связывает их и стабилизирует комплекс.⁹⁰

В ранних клинических исследованиях ПРПТ у пациентов с ГЭП-НЭО использовался октреотид, меченный высокими дозами ¹¹¹In, при этом часто отмечалось уменьшение симптомов карциноидного синдрома, несмотря на низкие показатели объективного ответа. Дальнейшие исследования зафиксировали значительную противоопухолевую активность SSA, меченного либо иттрием-90 (⁹⁰Y), либо лютецием-177 (¹⁷⁷Lu). В частности, показатель общего ответа в нескольких исследованиях 90Y-DOTATOC для лечения ГЭП-НЭО составил от 4 до 38% с медианой ВБП от 16 до 29 мес.¹²⁵ По сведениям из крупной проспективной институтской базы данных, у пациентов, получавших лечение ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, показатели объективного ответа составили от 31% для НЭО тонкой кишки до 55% для пНЭО; у пациентов с колоректальными и гастродуоденальными НЭО показатели ответа находились между этими значениями.¹²⁶ Побочные эффекты ⁹⁰Y включали почечную недостаточность (частота этого эффекта может быть снижена профилактической инфузией аминокислот) и токсическое воздействие на костный мозг. Риск развития проявлений нефротоксичности был значительно ниже при использовании ПРПТ с ¹⁷⁷Lu. Острый лейкоз и миелодиспластический синдром были отмечены примерно у 2% больных, получавших ПРПТ.⁹⁰

Высококачественные данные о противоопухолевой активности ПРПТ с использованием лютеция были обобщены в исследовании NETTER-1.¹¹³ В этом рандомизированном исследовании фазы III эффект ¹⁷⁷Lu-DOTATATE каждые 8 нед, 4 цикла, плюс октреотид 30 мг каждые 4 нед сравнивали с эффектом высоких доз октреотида длительного действия (60 мг каждые 4 нед) у 229 пациентов с метастатическими OctreoScan-положительными НЭО тонкой кишки, опухоли которых прогрессировали при лечении стан-

дартными дозами октреотида длительного действия. Средний период наблюдения составил 14 мес, и было отмечено, что использование ^{177}Lu -DOTATATE привело к 79% снижению риска прогрессирования опухоли или смерти, по сравнению с использованием высоких доз октреотида (ОР 0,21; 95% доверительный интервал 0,13–0,33; $p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 8 мес в контрольной группе и не была достигнута в группе ^{177}Lu -DOTATATE на момент проведения первичного анализа. В группе ПРРТ наблюдались статистически значимые ранние признаки повышения ОБ (ОР 0,4; $p = 0,004$). При терапии лютецием показатель общего ответа составил 18% по сравнению с 3% при терапии октреотидом. Лечение ^{177}Lu -DOTATATE хорошо переносилось, самыми частыми побочными эффектами 2-й и 3-й степени были тошнота и рвота; 3-я и 4-я степень нейтропении и тромбоцитопении наблюдалась у 1 и 2% пациентов соответственно. На основании результатов NETTER-1 и предыдущих исследований, включавших только одну группу участников, ПРРТ с использованием ^{177}Lu -DOTATATE была недавно одобрена для пациентов с поздними стадиями ГЭП-НЭО и данными об экспрессии SSTR, подтвержденными визуализационными методами.

Стандартный курс терапии ^{177}Lu -DOTATATE состоит из 4 циклов, назначаемых каждые 8 нед. Однако есть данные о том, что пациенты, у которых ПРРТ первоначально дала хороший результат, но впоследствии опухоль вновь стала прогрессировать, могут пройти повторный курс, до 8 циклов максимально.¹²⁷ Существует выраженная зависимость между уровнями поглощения радиометки по данным OctreoScan или ^{68}Ga -DOTATOC ПЭТ/КТ и ответом опухоли на ПРРТ, поэтому функциональные визуализационные исследования могут быть использованы для идентификации и отбора пациентов, которым такая терапия может принести максимальную пользу.⁸⁹

Эверолимус

Эффект эверолимуса, перорального ингибитора mTOR, у пациентов с НЭО изучался в нескольких исследованиях. В исследовании фазы III RADIANT-2¹¹¹ 429 пациентов с гормонально активными карциноидными опухолями были случайным образом распределены в группы, получавшие либо эверолимус плюс октреотид, либо плацебо плюс октреотид. Независимый анализ показал, что медиана ВБП увеличилась с 11,3 мес в группе плацебо до 16,4 мес в группе эверолимуса (ОР 0,77; $p = 0,026$). Эти результаты не соответствовали порогу статистической значимости, что вызвало неоднозначную оценку роли эверолимуса в лечении НЭО с карциноидным синдромом (прежде всего, НЭО кишечного происхождения). В этом исследовании также не было отмечено тенденции к увеличению ОБ при использовании эверолимуса.¹²⁸

В исследовании фазы III RADIANT-3¹⁰⁵ 410 пациентов с пНЭО низкой или промежуточной степени злокачественности были рандомизированы в группы, получавшие либо эверолимус 10 мг в день, либо плацебо. Медиана ВБП увеличилась с 4,6 мес в группе плацебо до 11 мес в

группе эверолимуса (ОР 0,35; $p < 0,001$). При использовании эверолимуса также отмечалась незначительная тенденция к увеличению ОБ.¹²⁹ На основании результатов исследования RADIANT-3 эверолимус был одобрен для лечения пациентов с метастатическими пНЭО. Недавно в двойном слепом исследовании фазы III RADIANT-4¹¹² эверолимус сравнивался с плацебо у 302 пациентов с метастатическими прогрессирующими высокодифференцированными нефункционирующими НЭО легочного и желудочно-кишечного происхождения. Медиана ВБП увеличилась с 3,9 мес при использовании плацебо до 11 мес при использовании эверолимуса (ОР 0,48; $p = 0,00001$). На основании этих данных эверолимус был одобрен для лечения нефункционирующих легочных и желудочно-кишечных НЭО. Побочные эффекты эверолимуса включают гипергликемию, цитопению, язвы полости рта, сыпь, диарею и атипичные инфекции. Из-за подобного соотношения риска и пользы эверолимус рекомендуется назначать только в случае клинически выраженного прогрессирования опухоли. Показатели объективного ответа для этого препарата составляют $< 10\%$.

Антиангиогенные препараты

Пероральный ингибитор тирозинкиназы сунитиниб воздействует на рецепторы PDGF и подтипы 1, 2 и 3 рецептора VEGF. Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование фазы III¹⁰⁶ изучало использование сунитиниба в дозе 37,5 мг в день у 171 пациента с прогрессирующими пНЭО низкой или промежуточной степени злокачественности. Исследование продемонстрировало статистически значимое увеличение медианы ВБП с 5,5 мес в группе плацебо до 11,1 мес в группе сунитиниба (ОР 0,42; $p < 0,001$). Сунитиниб вызвал незначимое увеличение ОБ (примерно 10 мес) по сравнению с плацебо.¹³⁰ Сунитиниб одобрен для пациентов с прогрессирующими пНЭО поздней стадии. Показатель объективного ответа, ассоциированный с этим препаратом, обычно $< 10\%$. Токсические эффекты включают тошноту, диарею, утомляемость, цитопению, гипертензию и ладонно-подошвенную эритродизестезию. Сегодня пока нет исследований фазы III, которые демонстрировали бы пользу препаратов, ингибирующих VEGF, при непанкреатических НЭО.

Бевацизумаб является моноклональным антителом против VEGF, ингибирующим его биологическую активность. Хотя предварительные данные указывали на противоопухолевую активность этого препарата,¹³¹ недавнее исследование фазы III, спонсированное Юго-Западной онкологической группой (Southwest Oncology Group), не продемонстрировало увеличения ВБП при использовании бевацизумаба в сочетании с октреотидом, по сравнению с комбинацией интерферон плюс октреотид у 427 пациентов с карциноидными опухолями высокого риска.¹¹⁰

Интерфероны

Несколько рандомизированных исследований^{132–135} изучали антипролиферативную активность интерферо-

на в комбинации либо с октреотидом, либо с ланреотидом и не продемонстрировали преимуществ такой комбинированной терапии, по сравнению с монотерапией SSA. Однако эти исследования не были достаточно мощными, чтобы оценить влияние интерферона на выживаемость, и включали разнородные группы пациентов. Из-за узкого соотношения токсичности и пользы применение интерферона для лечения пациентов с ГЭП-НЭО сейчас ограничено.

Химиотерапия

Цитотоксические препараты являются основой терапии пациентов с низкодифференцированными ГЭП-НЭО. В нескольких небольших исследованиях препаратов платины и эпопозида для лечения низкодифференцированных гастроинтестинальных НЭО показатель объективного ответа составил от 42 до 67%.^{135,136} В крупном ретроспективном исследовании¹³⁷ карбоплатин продемонстрировал одинаковую эффективность и более низкую токсичность, по сравнению с цисплатином. У пациентов с НЭО наблюдается быстрый ответ на препараты платины, однако ремиссия обычно кратковременная. Выбор эффективных режимов для терапии второй линии при ГЭП-НЭО невелик. И режим FOLFIRI (фолиевая кислота, 5-фторурацил [5-FU] и иринотекан), и режим FOLFIRINOX (FOLFIRI плюс оксалиплатин) недавно продемонстрировали некоторую активность у пациентов с прогрессированием опухолей на фоне лечения препаратами платины.^{138,139}

Среди всех высокодифференцированных опухолей пНЭО, по-видимому, наиболее чувствительны к стрептозоцину и темозоломиду, которые обычно комбинируют с фторпиримидинами, такими как 5-FU и капецитабин. В ретроспективном исследовании, изучавшем использование комбинации стрептозоцина, 5-FU и доксорубицина у 84 пациентов с пНЭО, показатель ответа составил 39%.¹⁴⁰ Темозоломид продемонстрировал противоопухолевую активность при пНЭО как в виде монотерапии, так и в комбинации с капецитабином или бевацизумабом. В целом, в исследованиях темозоломида показатель объективного ответа составил от 33 до 70%, причем наивысший показатель был получен в исследовании комбинации темозоломида с капецитабином.^{141–145} Недавно в спонсированном Восточной кооперативной онкологической группой (Eastern Cooperative Oncology Group) проспективном рандомизированном исследовании фазы II¹⁰⁷ сравнивалась монотерапия темозоломидом с комбинированной терапией темозоломидом и капецитабином у 144 пациентов с прогрессирующими G1/G2 пНЭО. Комбинированная терапия значительно увеличила ВБП (медиана ВБП 14,4 мес в группе темозоломида vs 22,7 мес в группе комбинированной терапии; ОР 0,58; $p=0,023$) и ОВ (медиана ОВ 38 мес в группе темозоломида vs не достигнута в группе комбинированной терапии; ОР 0,41; $p=0,012$). Пока не ясно, может ли экспрессия фермента репарации ДНК метил-гуанин-метилтрансферазы быть прогностическим

фактором ответа на химиотерапевтические режимы с использованием темозоломида.^{142,145–147}

Локорегионарное лечение

Лечение метастазов в печени направлено на смягчение или предотвращение симптомов, связанных с ростом опухоли или секрецией гормонов. Локорегионарное лечение включает циторедуктивную операцию (если резекция осуществима), эмболизацию печени (при наличии нерезектабельной опухоли) и трансплантацию печени у отдельных пациентов с неоперабельной опухолью в границах печени. До сих пор большинство исследований, посвященных лечению метастазов в печени, были ретроспективными; рандомизированных исследований, которые подтвердили бы пользу локорегионарного лечения, не проводилось.

Циторедуктивная операция обычно рекомендуется, если можно удалить по крайней мере 90% опухоли.^{148,149} Различные аблятивные процедуры, включая этаноловую абляцию, криоабляцию и радиочастотную абляцию, часто выполняются во время операции или чрескожно.^{150,151} Длительность выживания говорит в пользу циторедуктивной операции по сравнению с другими видами локорегионарного лечения, однако в какой степени эти исходы определяются отбором пациентов, а в какой — хирургическим вмешательством, не ясно. Трансартериальная эмболизация печени обычно выполняется пациентам с прогрессирующими нерезектабельными печеночными метастазами, при этом в клинической практике используются различные окклюзивные материалы, в том числе в виде частиц (микросфер). Этот метод основан на том, что печеночные метастазы получают кровоснабжение преимущественно из печеночной артерии, в то время как нормальная паренхима — из воротной вены. Для лечения всего органа часто требуется двух- или трехступенчатая долевая эмболизация. Постэмболизационный синдром включает боль в животе, тошноту, слабость и лихорадку.^{152,153} Трансартериальная химиоэмболизация выполняется с помощью инфузии эмульсии цитотоксического препарата, например цисплатина или доксорубицина с липидолом. Анализ серии пациентов показал, что частота объективного ответа составила, в среднем, примерно 50%, а частота симптоматического ответа — около 75%.¹⁵¹ Четких показаний для предпочтительного использования химиоэмболизации или щадящей эмболизации пока не существует. Продолжающееся в настоящее время рандомизированное исследование, включающее три группы пациентов, сравнивает щадящую эмболизацию, химиоэмболизацию и использование мелких микросфер с лекарственным элюированием. Радиоэмболизация — это метод, доставляющий⁹⁰ необходимую дозу облучения в печеночную артерию либо в стеклянных, либо в полимерных микросферах. Частота ответа при использовании этого метода сравнима с показателями при щадящей эмболизации или химиоэмболизации. Поздним осложнением радиоэмболизации является длительное нарушение функций пече-

ни.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Трансплантация печени выполняется редко и только тщательно отобранному пациенту без внепеченочных метастазов. В нерандомизированном исследовании сравнивались клинические исходы у 88 пациентов, соответствующих критериям для трансплантации, которым была или не была проведена операция. Значительное увеличение выживаемости было отмечено в группе пациентов, которым была выполнена трансплантация: в этой группе 10-летняя ОВ составила 51%, по сравнению с 22% в группе без трансплантации ($p=0,001$).¹⁵⁷

Выбор методов лечения и их последовательность

Данные, касающиеся выбора метода лечения в случае прогрессирования опухоли на фоне приема SSA, довольно ограничены, поскольку все рандомизированные исследования сравнивали изучаемый препарат либо с плацебо, либо с терапевтическими методами с неопределенной пользой (например, с высокими дозами октреотида). Для метастатических НЭО тонкой кишки самые убедительные данные были получены об эффективности ¹⁷⁷Lu-DOTATATE у пациентов с прогрессирующими SSTR-экспрессирующими опухолями. Эмболизация печеночной артерии также является эффективным методом для тех пациентов, у которых метастазы развиваются преимущественно в печени, хотя качество данных в пользу эмболизации существенно ниже. Польза эверолимуса у пациентов с типичными НЭО среднего отдела кишечника и карциноидным синдромом не нашла достаточного подтверждения из-за противоречивых результатов исследования RADIANT-2. Телотристан подходит для лечения пациентов с рефрактерной диареей и карциноидным синдромом.

Для пациентов с метастатическими пНЭО существует гораздо больший спектр лечебных опций. Препараты первой линии SSA обычно используются для лечения SSTR-положительных опухолей. Помимо этого, и эверолимус, и сунитиниб одобрены для лечения прогрессирующего заболевания на основании результатов исследований III фазы, продемонстрировавших увеличение ВБП по сравнению с плацебо (медиана ВБП — примерно 11 мес для обоих препаратов). Терапия капецитабином/темозолomidом также может считаться стандартом лечения, принимая во внимание результаты рандомизированного исследования II фазы, продемонстрировавшего высокие показатели ответа, исключительное увеличение ВБП (примерно 23 мес) и благоприятные результаты ОВ. Применение ¹⁷⁷Lu-DOTATATE также было связано с высоким уровнем ответа и увеличенной медианой ВБП в крупном исследовании. Также следует сказать, что для получения дополнительных данных об оптимальной последовательности используемых методов лечения необходимы рандомизированные клинические исследования активных препаратов.

Заключение

Наше понимание биологии ГЭП-НЭО за последние 10 лет значительно улучшилось. В связи с этим существенно расширились и возможности лечения. Многочисленные исследования фазы III привели к одобрению новых препаратов и методов их применения. Задачи следующего десятилетия будут включать определение наиболее адекватного алгоритма лечения, индивидуальный выбор методов в зависимости от клинических и биологических особенностей опухоли и оценку инновационных видов терапии, в том числе иммунотерапии.

Литература

- Cives M, Strosberg J. An update on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology (Williston Park)*. 2014;28:749-756.
- Vortmeyer AO, Huang S, Lubensky I, Zhuang Z. Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:1934-1938.
- Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1:238-239.
- Halfdanarson TR, Rabe KG, Rubin J, Petersen GM. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Ann Oncol*. 2008;19:1727-1733.
- Kloppel G, Heitz PU, Capella C, Solcia E. Pathology and nomenclature of human gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors and related lesions. *World J Surg*. 1996;20:132-141.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335-1342.
- Frilling A, Akerstrom G, Falconi M, et al. Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:R163-R185.
- Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan: a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol*. 2015;50:58-64.
- Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, Lin SF, Chen LT, Chang JS. The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan: a nation-wide cancer registry-based study [serial online]. *PLoS One*. 2013;8:e62487.
- Fan JH, Zhang YQ, Shi SS, et al. A nation-wide retrospective epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in China. *Oncotarget*. 2017;8:71699-71708.
- Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer*. 2001;92:2204-2210.
- Hughes MS, Azoury SC, Assadipour Y, et al. Prospective evaluation and treatment of familial carcinoid small intestine neuroendocrine tumors (SI-NETs). *Surgery*. 2016;159:350-356.
- Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010;39:707-712.
- Yang Z, Tang LH, Klimstra DS. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:853-860.
- Rindi G, Arnold R. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N, eds. World Health Organization

- Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon, France: IARC Press; 2010:13-14.
17. Lloyd RV, Osamura RY, Kloppel G, Rosai J, eds. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. WHO/IARC Classification of Tumours. 4th ed. Vol 10. Lyon, France: IARC Press; 2017.
 18. Strosberg JR, Weber JM, Feldman M, Coppola D, Meredith K, Kvols LK. Prognostic validity of the American Joint Committee on Cancer staging classification for midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31:420-425.
 19. Strosberg JR, Cheema A, Weber J, Han G, Coppola D, Kvols LK. Prognostic validity of a novel American Joint Committee on Cancer staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2011;29:3044-3049.
 20. Yang Z, Klimstra DS, Hruban RH, Tang LH. Immunohistochemical characterization of the origins of metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors to the liver. *Am J Surg Pathol*. 2017;41:915-922.
 21. Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2006;449:395-401.
 22. Rindi G, Kloppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*. 2007;451:757-762.
 23. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Merkow RP, et al. Application of the pancreatic adenocarcinoma staging system to pancreatic neuroendocrine tumors. *J Am Coll Surg*. 2007;205:558-563.
 24. Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9:61-72.
 25. Cives M, Strosberg J. The expanding role of somatostatin analogs in gastroenteropancreatic and lung neuroendocrine tumors. *Drugs*. 2015;75:847-858.
 26. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, et al. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch*. 2002;440:461-475.
 27. Jiao Y, Shi C, Edil BH, et al. DAXX/ATRX, MEN1, and mTOR pathway genes are frequently altered in pancreatic neuroendocrine tumors. *Science*. 2011;331:1199-1203.
 28. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours. *Nature*. 2017;543:65-71.
 29. Qian ZR, Ter-Minassian M, Chan JA, et al. Prognostic significance of mTOR pathway component expression in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2013;31:3418-3425.
 30. Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuro-endocrine tumours. *Histopathology*. 1998;32:133-138.
 31. Oberg K, Casanovas O, Castano JP, et al. Molecular pathogenesis of neuroendocrine tumors: implications for current and future therapeutic approaches. *Clin Cancer Res*. 2013;19:2842-2849.
 32. Asa SL. Pancreatic endocrine tumors. *Mod Pathol*. 2011;24(suppl 2):S66-S77.
 33. Di Domenico A, Wiedmer T, Marinoni I, Perren A. Genetic and epigenetic drivers of neuroendocrine tumours (NET). *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:R315-R334.
 34. Marinoni I, Kurrer AS, Vassella E, et al. Loss of DAXX and ATRX are associated with chromosome instability and reduced survival of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastroenterology*. 2014;146:453-460.
 35. Singhi AD, Liu TC, Roncaioli JL, et al. Alternative lengthening of telomeres and loss of DAXX/ATRX expression predicts metastatic disease and poor survival in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23:600-609.
 36. Kim JY, Brosnan-Cashman JA, An S, et al. Alternative lengthening of telomeres in primary pancreatic neuroendocrine tumors is associated with aggressive clinical behavior and poor survival. *Clin Cancer Res*. 2017;23:1598-1606.
 37. Sadanandam A, Wullschlegler S, Lyssiotis, et al. A cross-species analysis in pancreatic neuroendocrine tumors reveals molecular subtypes with distinctive clinical, metastatic, developmental, and metabolic characteristics. *Cancer Discov*. 2015;5:1296-1313.
 38. Cao Y, Gao Z, Li L, et al. Whole exome sequencing of insulinoma reveals recurrent T372R mutations in YY1 [serial online]. *Nat Commun*. 2013;4:2810.
 39. Lichtenauer UD, Di Dalmazi G, Slater EP, et al. Frequency and clinical correlates of somatic Ying Yang 1 mutations in sporadic insulinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:E776-E782.
 40. Hijioka S, Hosoda W, Matsuo K, et al. Rb loss and KRAS mutation are predictors of the response to platinum-based chemotherapy in pancreatic neuroendocrine neoplasm with grade 3: a Japanese multicenter pancreatic NEN-G3 study. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4625-4632.
 41. Vijayvergia N, Boland PM, Handorf E, et al. Molecular profiling of neuroendocrine malignancies to identify prognostic and therapeutic markers: a Fox Chase Cancer Center pilot study. *Br J Cancer*. 2016;115:564-570.
 42. Kulke MH, Freed E, Chiang DY, et al. High-resolution analysis of genetic alterations in small bowel carcinoid tumors reveals areas of recurrent amplification and loss. *Genes Chromosomes Cancer*. 2008;47:591-603.
 43. Banck MS, Kanwar R, Kulkarni AA, et al. The genomic landscape of small intestine neuroendocrine tumors. *J Clin Invest*. 2013;123:2502-2508.
 44. Francis JM, Kiezun A, Ramos AH, et al. Somatic mutation of CDKN1B in small intestine neuroendocrine tumors. *Nat Genet*. 2013;45:1483-1486.
 45. Crona J, Gustavsson T, Norlen O, et al. Somatic mutations and genetic heterogeneity at the CDKN1B locus in small intestinal neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(suppl 3):S1428-S1435.
 46. Verdugo AD, Crona J, Starker L, et al. Global DNA methylation patterns through an array-based approach in small intestinal neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:L5-L7.
 47. Karpathakis A, Dibra H, Pipinikas C, et al. Progressive epigenetic dysregulation in neuroendocrine tumour liver metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2017;24:L21-L25.
 48. Lemos MC, Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*. 2008;29:22-32.
 49. Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol*. 2014;386:2-15.
 50. Ebeling T, Vierimaa O, Kytola S, Leisti J, Salmela PI. Effect of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) gene mutations on premature mortality in familial MEN1 syndrome with founder mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3392-3396.
 51. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:865-873.
 52. Dworakowska D, Grossman AB. Are neuroendocrine tumours a feature of tuberous sclerosis? A systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2009;16:45-58.
 53. Rogers A, Wang LM, Karavitaki N, Grossman AB. Neurofibromatosis type 1 and pancreatic islet cell tumours: an association which should be recognized. *QJM*. 2015;108:573-576.
 54. Gorelik M, Ahmad M, Grossman D, Grossman M, Cooperman AM. Nonfunctioning incidental pancreatic neuroendocrine tumors: who, when, and how to treat? *Surg Clin North Am*. 2018;98:157-167.
 55. Cheema A, Weber J, Strosberg JR. Incidental detection of pancreatic neuroendocrine tumors: an analysis of incidence and outcomes. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:2932-2936.
 56. Service FJ, McMahan MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:711-719.

57. Whipple AO. Islet cell tumours of pancreas. *Can Med Assoc J.* 1952;66:334-342.
58. Jensen RT. Gastrinomas: advances in diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2004;80(suppl 1):23-27.
59. Verner JV, Morrison AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med.* 1958; 25:374-380.
60. van Beek AP, de Haas ER, van Vloten WA, Lips CJ, Roijers JF, Canninga-van Dijk MR. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:531-537.
61. Oberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg.* 2018;7:20-27.
62. Moertel CG. Karnofsky Memorial Lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol.* 1987;5:1502-1522.
63. Makridis C, Oberg K, Juhlín C, et al. Surgical treatment of mid-gut carcinoid tumors. *World J Surg.* 1990;14:377-383.
64. Eckhauser FE, Argenta LC, Strodel WE, et al. Mesenteric angiopathy, intestinal gangrene, and midgut carcinoids. *Surgery.* 1981;90:720-728.
65. Waisberg J, Joppert-Netto G, Vasconcellos C, Sartini GH, Miranda LS, Franco MI. Carcinoid tumor of the duodenum: a rare tumor at an unusual site. Case series from a single institution. *Arq Gastroenterol.* 2013;50:3-9.
66. Davis Z, Moertel CG, McIlrath DC. The malignant carcinoid syndrome. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;137:637-644.
67. von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, Thomforde GM. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med.* 1993;329: 1073-1078.
68. Cunningham JL, Janson ET, Agarwal S, Grimelius L, Stridsberg M. Tachykinins in endocrine tumors and the carcinoid syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:275-282.
69. Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease: diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2016;30:149-158.
70. Strosberg J, Gardner N, Kvols L. Survival and prognostic factor analysis of 146 metastatic neuroendocrine tumors of the mid-gut. *Neuroendocrinology.* 2009;89:471-476.
71. Corey B, Chen H. Neuroendocrine tumors of the stomach. *Surg Clin North Am.* 2017;97:333-343.
72. Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. Vienna Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2016;103:119-124.
73. Boyce M, Moore AR, Sagatun L, et al. Netazepide, a gastrin/cholecystokinin-2 receptor antagonist, can eradicate gastric neuroendocrine tumours in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83:466-475.
74. Delle Fave G, Capurso G, Milione M, Panzuto F. Endocrine tumours of the stomach. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005; 19:659-673.
75. Saund MS, Al Natour RH, Sharma AM, Huang Q, Boosalis VA, Gold JS. Tumor size and depth predict rate of lymph node metastasis and utilization of lymph node sampling in surgically managed gastric carcinoids. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2826-2832.
76. Moertel CG, Weiland LH, Nagorney DM, Dockerty MB. Carcinoid tumor of the appendix: treatment and prognosis. *N Engl J Med.* 1987;317:1699-1701.
77. Grozinsky-Glasberg S, Alexandraki KI, Barak D, et al. Current size criteria for the management of neuroendocrine tumors of the appendix: are they valid? Clinical experience and review of the literature. *Neuroendocrinology.* 2013;98:31-37.
78. Jetmore AB, Ray JE, Gathright JB Jr, McMullen KM, Hicks TC, Timmcke AE. Rectal carcinoids: the most frequent carcinoid tumor. *Dis Colon Rectum.* 1992;35:717-725.
79. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1735-1743.
80. Federspiel BH, Burke AP, Sobin LH, Shekitka KM. Rectal and colonic carcinoids. A clinicopathologic study of 84 cases. *Cancer.* 1990;65:135-140.
81. Oberg K, Couvelard A, Delle Fave G, et al; Antibes Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: biochemical markers. *Neuroendocrinology.* 2017;105:201-211.
82. Adaway JE, Dobson R, Walsh J, et al. Serum and plasma 5-hydroxyindoleacetic acid as an alternative to 24-h urine 5-hydroxyindoleacetic acid measurement. *Ann Clin Biochem.* 2016;53(pt 5): 554-560.
83. Paulson EK, McDermott VG, Keogan MT, DeLong DM, Frederick MG, Nelson RC. Carcinoid metastases to the liver: role of triple-phase helical CT. *Radiology.* 1998;206:143-150.
84. Dromain C, de Baere T, Lumbroso J, et al. Detection of liver metastases from endocrine tumors: a prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol.* 2005;23:70-78.
85. Kim YK, Lee MW, Lee WJ, et al. Diagnostic accuracy and sensitivity of diffusion-weighted and of gadoteric acid-enhanced 3-T MR imaging alone or in combination in the detection of small liver metastasis (1.5 cm in diameter). *Invest Radiol.* 2012;47: 159-166.
86. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of 68Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol.* 2016; 34:588-696.
87. Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, et al. The impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors: experience from a national referral center in the United Kingdom. *J Nucl Med.* 2016;57:34-40.
88. Yamaga LYI, Wagner J, Funari MBG. 68Ga-DOTATATE PET/CT in nonneuroendocrine tumors: a pictorial essay. *Clin Nucl Med.* 2017;42:e313-e316.
89. Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010;17:R53-R73.
90. Cives M, Strosberg J. Radionuclide therapy for neuroendocrine tumors [serial online]. *Curr Oncol Rep.* 2017;19:9.
91. Rinzivillo M, Partelli S, Prosperi D, et al. Clinical usefulness of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnostic algorithm of advanced entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Oncologist.* 2018;23:186-192.
92. Singh S, Moody L, Chan DL, et al. Follow-up recommendations for completely resected gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [published online ahead of print July 26, 2018]. *JAMA Oncol.* doi:https://doi.org/10.1002/jamaoncol.2018.2428.
93. Cherif R, Gaujoux S, Couvelard A, et al. Parenchyma-sparing resections for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:2045-2055.
94. Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;105:255-265.
95. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. Vienna Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2016;103:153-171.
96. Daskalakis K, Karakatsanis A, Hessman O, et al. Association of a prophylactic surgical approach to stage IV small intestinal neuroendocrine tumors with survival. *JAMA Oncol.* 2018; 4:183-189.
97. Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The surgical management of small bowel neuroendocrine tumors: consensus guidelines of

- the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas*. 2017;46:715-731.
98. Anthony LB, Strosberg JR, Klimstra DS, et al. North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS). The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors (nets): well-differentiated nets of the distal colon and rectum. *Pancreas*. 2010;39:767-774.
 99. Schindl M, Niederle B, Hafner M, et al. Stage-dependent therapy of rectal carcinoid tumors. *World J Surg*. 1998;22:628-633.
 100. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al; Vienna Consensus Conference Participants. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:139-143.
 101. Merola E, Pavel ME, Panzuto F, et al. Functional imaging in the follow-up of enteropancreatic neuroendocrine tumors: clinical usefulness and indications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1486-1494.
 102. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate use criteria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2018;59:66-74.
 103. Genc CG, Falconi M, Partelli S, et al. Recurrence of pancreatic neuroendocrine tumors and survival predicted by Ki67. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:2467-2474.
 104. Cives M, Anaya DA, Soares H, Coppola D, Strosberg J. Analysis of postoperative recurrence in stage I-III midgut neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110:282-289.
 105. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514-523.
 106. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501-513.
 107. Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri HS, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2018;33(15S):4004.
 108. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656-4663.
 109. Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2014;371:224-233.
 110. Yao JC, Guthrie KA, Moran C, et al. Phase III prospective randomized comparison trial of depot octreotide plus interferon alfa-2b versus depot octreotide plus bevacizumab in patients with advanced carcinoid tumors: SWOGS0518. *J Clin Oncol*. 2017;35:1695-1703.
 111. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378:2005-2012.
 112. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-977.
 113. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177 Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-135.
 114. Kvols LK, Moertel CG, O'Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1986;315:663-666.
 115. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient acceptability, and tolerance. *Cancer*. 2000;88:770-776.
 116. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17:600-606.
 117. Kvols LK, Martin JK, Marsh HM, Moertel CG. Rapid reversal of carcinoid crisis with a somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1985;313:1229-1230.
 118. Caplin ME, Buscombe JR, Hilson AJ, Jones AL, Watkinson AF, Burroughs AK. Carcinoid tumour. *Lancet*. 1998;352:799-805.
 119. Massimino K, Harrskog O, Pommier S, Pommier R. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol*. 2013;107:842-846.
 120. Condron ME, Pommier SJ, Pommier RF. Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery*. 2016;159:358-365.
 121. Kaltsas G, Caplin M, Davies P, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pre- and perioperative therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2017;105:245-254.
 122. Strosberg JR, Benson AB, Huynh L, et al. Clinical benefits of above-standard dose of octreotide LAR in patients with neuroendocrine tumors for control of carcinoid syndrome symptoms: a multicenter retrospective chart review study. *Oncologist*. 2014;19:930-936.
 123. Kulke MH, Horsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol*. 2017;35:14-23.
 124. Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. PROMID Study Group. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology*. 2017;104:26-32.
 125. Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy in the treatment of neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30:179-191.
 126. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [Lu-DOTA, Tyr]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4617-4624.
 127. van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Salvage therapy with Lu-octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51:383-390.
 128. Pavel ME, Baudin E, Oberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1569-1575.
 129. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol*. 2016;34:3906-3913.
 130. Faivre S, Niccoli P, Castellano D, et al. Sunitinib in pancreatic neuroendocrine tumors: updated progression-free survival and final overall survival from a phase III randomized study. *Ann Oncol*. 2017;28:339-343.
 131. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol*. 2008;26:1316-1323.
 132. Kolby L, Persson G, Franzen S, Ahren B. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with

- disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg*. 2003; 90:687-693.
133. Arnold R, Rinke A, Klose KJ, et al. Octreotide versus octreotide plus interferon- α in endocrine gastroenteropancreatic tumors: a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3: 761-771.
 134. Faiss S, Pape UF, Bohmig M, et al. International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors – the International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21:2689-2696.
 135. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*. 1991;68:227-232.
 136. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer*. 1999;81:1351-1355.
 137. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24:152-160.
 138. Hentic O, Hammel P, Couvelard A, et al. FOLFIRI regimen: an effective second-line chemotherapy after failure of etoposide-platinum combination in patients with neuroendocrine carcinomas grade 3. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19:751-757.
 139. Zhu J, Strosberg JR, Dropkin E, Strickler JH. Treatment of high-grade metastatic pancreatic neuroendocrine carcinoma with FOLFIRINOX. *J Gastrointest Cancer*. 2015;46:166-169.
 140. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22:4762-4771.
 141. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2012;30:2963-2968.
 142. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2006;24:401-406.
 143. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*. 2011;117:268-275.
 144. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: the Pancreas Center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71:663-670.
 145. Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23:759-767.
 146. Cros J, Hentic O, Rebours V, et al. MGMT expression predicts response to temozolomide in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:625-633.
 147. Campana D, Walter T, Pusceddu S, et al. Correlation between MGMT promoter methylation and response to temozolomide-based therapy in neuroendocrine neoplasms: an observational retrospective multicenter study. *Endocrine*. 2017;60:490-498.
 148. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg*. 1995;169:36-42.
 149. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197:29-37.
 150. Hellman P, Ladjevardi S, Skogseid B, Akerstrom G, Elvin A. Radiofrequency tissue ablation using cooled tip for liver metastases of endocrine tumors. *World J Surg*. 2002;26:1052-1056.
 151. Kvols LK, Turaga KK, Strosberg J, et al. Role of interventional radiology in the treatment of patients with neuroendocrine metastases in the liver. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7:765-772.
 152. Therasse E, Breittmayer F, Roche A, et al. Transcatheter chemoembolization of progressive carcinoid liver metastasis. *Radiology*. 1993;189:541-547.
 153. Ruzsniowski P, Rougier P, Roche A, et al. Hepatic arterial chemoembolization in patients with liver metastases of endocrine tumors. A prospective phase II study in 24 patients. *Cancer*. 1993; 71:2624-2630.
 154. Kennedy AS, Dezarn WA, McNeillie P, et al. Radioembolization for unresectable neuroendocrine hepatic metastases using resin 90Y-microspheres: early results in 148 patients. *Am J Clin Oncol*. 2008;31:271-279.
 155. Rhee TK, Lewandowski RJ, Liu DM, et al. 90Y Radioembolization for metastatic neuroendocrine liver tumors: preliminary results from a multi-institutional experience. *Ann Surg*. 2008;247:1029-1035.
 156. Sangro B, Gil-Alzugaray B, Rodriguez J, et al. Liver disease induced by radioembolization of liver tumors: description and possible risk factors. *Cancer*. 2008;112:1538-1546.
 157. Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, et al. The long-term benefit of liver transplantation for hepatic metastases from neuroendocrine tumors. *Am J Transplant*. 2016;16:2892-2902.

Современный подход к контролю внутрибольничных инфекций в онкологических клиниках

Элла Дж. Ариза-Хередиа, MD¹; Рой Ф. Чемали, MD, MPH²

¹Доцент, отделение инфекционных болезней, инфекций и здоровья сотрудников, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, штат Техас;

²профессор, отделение инфекционных болезней, инфекций и здоровья сотрудников, Онкологический центр им. М.Д. Андерсона Техасского университета, Хьюстон, штат Техас

Оригинальная версия статьи: CA: Cancer J Clin 2018;68(5):340-355. © 2018 American Cancer Society

Резюме. За последние десятилетия в онкологической практике появилось много новых методов лечения. В то же время усовершенствовалась и поддерживающая терапия, что обеспечило онкологическим больным возможность широко использовать новейшие достижения в лечении рака, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Признание важности контроля и профилактики инфекций (КПИ) для улучшения клинических исходов привело к тому, что контроль инфекций стал обязательным правилом для лечебных учреждений; это требует привлечения мультидисциплинарных команд. Некоторые специфические аспекты КПИ у онкологических пациентов, которым в последнее время уделяется немало внимания, включают катетер-ассоциированные инфекции кровотока, мультирезистентные организмы, вирусные инфекции при амбулаторном лечении, влияние состояния больничной среды на горизонтальную трансмиссию инфекций. Более того, поскольку возрос потенциал переноса возбудителей инфекций через государственные границы, необходимо постоянно быть начеку в отношении эпидемий и новых видов инфекций, которые возникают за пределами страны или региона. В будущем КПИ среди пациентов с нарушенным иммунитетом продолжит интегрировать все новые направления, такие как контроль за использованием антибиотиков и изучение микробиома, новые технологии очистки воздуха и помещений и контроль распространения инфекций с помощью полногеномного секвенирования.

Ключевые слова: иммунодепрессия, контроль инфекций, инфекционные заболевания, профилактика.

Введение

Еще Гиппократ (ок. 460–377 гг. до н. э.) в своем трактате «О воздухе, воде и местностях» отмечал влияние окружающей среды на заболевания человека, приписывая болезни особенностям климата, воды, образа жизни и питания.^{1,2} Две тысячи лет спустя, в 1800-е годы, Игнац Земмельвейс (1818–1865) на практике доказал, что контроль воздействия окружающих факторов (в частности, мытье рук) может влиять на клинические исходы. Ему удалось достичь впечатляющего снижения послеродовой материнской смертности благодаря широкому использованию асептических методов: он ввел в акушерскую практику обработку рук хлорным раствором перед осмотром каждой пациентки.^{3,4}

Хотя потребовались десятилетия для того, чтобы медицинское сообщество признало это открытие, асептика коренным образом изменила медицинскую практику, улучшила клинические исходы и стала обязательным правилом.^{5,6} Для пациентов с нарушенным иммунитетом контроль инфекций является одной из важнейших составляющих современной онкологической помощи и должен осуществляться на всех уровнях, включая самого пациента, лечебное учреждение, наблюдение по месту жительства и медицинских работников (рис. 1).^{7–9} Клинические руководства по контролю и профилактике инфекций (КПИ) у пациентов с гематологическими и другими злокачественными опухолями в основном предназначены для реципиентов гемопоэтических клеток¹⁰ и включают рекомендации по гигиене рук, качеству воздуха в помещении, использованию барьерных средств защиты (халатов, перчаток, масок и средств для защиты глаз, в зависимости от типа воздействия окружающих факторов), подавление эндогенной флоры профилактическим назначением антибиотиков, а также предотвращение инфекций, связанных с использованием меди-



Рис. 1. Важные аспекты контроля и профилактики инфекций у онкологических больных.

цинских приспособлений (например, центральных венозных и мочевых катетеров).^{11,12} Не менее важным аспектом КПИ у онкологических больных является признание того факта, что они отличаются более высоким, по сравнению с общей популяцией пациентов, уровнем заражения мультирезистентными организмами (МРО), такими как ванкомицин-резистентный энтерококк (*Enterococcus*; VRE), метициллин-резистентный золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*; MRSA) и мультирезистентные грамотрицательные бактерии (МР-ГОб), а также *Clostridium difficile*.^{11,13,14} Хорошо известные факторы риска, связанные с трансмиссией МРО, включают гематологические опухоли, нейтропению, частое посещение лечебных учреждений, многократные продолжительные госпитализации, использование медицинских приспособлений (мочевых катетеров, центральных венозных катетеров), а также изменения микробиоты, вызванные приемом анти-

биотиков и химиотерапией.^{13–16} Согласно имеющимся данным, доля онкологических больных, инфицированных МРО, составляет от 4,7 до 36% для VRE,^{15,16} от 5 до 10% для MRSA,¹⁷ от 7 до 18% для *C. difficile*^{18,19} и от 3 до 29% для МРО-ГОб.^{14,20–23} Кроме того, колонизация кишечника VRE и *Escherichia coli*, продуцирующими бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), ассоциируется с повышенным относительным риском (ОР) развития инфекций кровотока (ИК), обусловленных этими микроорганизмами (БЛРС ИК, ОР 4,5; VRE ИК, ОР 10,2).²²

Появление таких направлений, как амбулаторное лечение онкологических больных и связанный с ним контроль инфекций (включая иммунизацию, контроль респираторных вирусных заболеваний с учетом более длительного периода активности вируса),²³ контроль антимикробной терапии,²⁴ полногеномное секвенирование для изучения инфекционных вспышек,²⁵ имеет огромное зна-

чение для КПИ у онкологических пациентов. Однако пока нет единого мнения и единого руководства, объединяющего все стратегии КПИ; все рекомендации, в основном, адаптированы под отдельные лечебные учреждения.^{26,27} В этой статье обсуждаются ключевые аспекты обширных и всесторонних программ КПИ, предназначенных не только для специализированных онкологических клиник, но и для тех медицинских центров, где лечатся онкологические больные, в том числе практические алгоритмы действий, новые подходы и технологии, позволяющие успешно решать существующие проблемы.

Профилактика инфекций

Гигиена рук

Мытье рук остается основной мерой предосторожности, позволяющей предотвратить распространение патогенных микробов; оно составляет основу любой программы КПИ.^{28–30} Гигиена рук – передовая линия защиты от инфекций для онкологических больных, поскольку источником патогенной флоры могут стать инфицированные или дренируемые раны,^{31,32} интактные участки кожи, колонизированные бактериями,³³ или окружающая среда.^{34,35} В 2006 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) инициировала кампанию «Мои пять моментов гигиены рук», в которой, исходя из имеющихся знаний о механизмах микробной передачи, определила ключевые ситуации, когда гигиеническая обработка рук необходима: 1) перед тактильным контактом с пациентом; 2) перед любой асептической процедурой; 3) после контакта / вероятного контакта с жидкими средами организма; 4) после тактильного контакта с пациентом; 5) после тактильного контакта с предметами, окружающим пациента.³⁶

Такая простая процедура, как мытье рук с мылом, позволяет уничтожить почти все грамотрицательные палочки в течение 10 с, и современные данные не подтверждают преимуществ использования антибактериального мыла вместо обычного мыла и воды.³⁶ Спиртовые антисептики эффективнее обычного мытья рук с мылом, как до, так и после контакта с пациентом, за исключением случаев инфицирования *S. difficile* или норовирусом.³⁷ Использование спиртосодержащих средств может быть связано с повышением уровня соблюдения гигиены на 25%.³⁸ Независимо от того, какой антисептический продукт используется, очищение рук является важнейшим условием предотвращения распространения инфекций и должно выполняться пациентами, посетителями больниц и медицинскими работниками.³⁹

Соблюдение этих правил медицинскими работниками в отделениях интенсивной терапии частных специализированных клиник в среднем составляет, по имеющимся данным, от 40 до 50%.^{40,41} Данные о соблюдении правил гигиены рук в онкологических клиниках практически отсутствуют; в нескольких публикациях соблюдение этих правил составило, например, по собственным оценкам,

80–90% в отделениях детской онкологии в Италии⁴² и 90% в гематологической клинике в Бразилии.⁴³ Необходимы исследования и долговременные проекты, которые позволили бы разработать надежные методы для обеспечения соблюдения правил гигиены рук.⁴³ Исследование, проведенное D. Pittet и соавт., продемонстрировало связь между увеличением частоты мытья рук с 48 до 66% и снижением на 40% уровня нозокомиальных инфекций.³¹

Кроме строгого соблюдения гигиены рук, работники медицинских учреждений должны избегать использования искусственных ногтей и наращивания ногтей, поскольку это связано с увеличением передачи патогенных микробов, в том числе грамотрицательных организмов.²⁰

Продукты питания

На основании имеющихся данных онкологическим больным рекомендуется соблюдать стандартные правила в отношении продуктов питания (например, избегать употребления немытых овощей и фруктов, непрожаренного мяса, сырых морепродуктов и яиц).^{44–46} Рекомендации Департамента сельского хозяйства США для онкологических больных включают следующие положения: 1) употреблять в пищу только пастеризованные соки и молочные продукты; 2) мыть руки перед едой и приготовлением пищи; 3) не употреблять продукты после истечения их срока годности; 4) хранить сырое мясо, рыбу и птицу только в закрытой упаковке, чтобы избежать попадания мясного или рыбного сока на другие продукты. Примечательно, что эти рекомендации не ограничивают употребление сырых фруктов и овощей.⁴⁷ Более строгие правила касаются реципиентов гемопоэтических стволовых клеток и пациентов с нейтропенией с абсолютным содержанием нейтрофилов $<0,500 \cdot 10^9/\text{л}$: им рекомендуется избегать употребления сырых овощей и фруктов, непрожаренного мяса, непастеризованного молока и сыра, а также воды из колодезев.⁴⁸ Однако достоверные данные о том, что строгие ограничения рациона питания ассоциируются с пониженным риском инфекционных осложнений, отсутствуют. Два недавних исследования поставили под сомнение обоснованность диеты для пациентов с нейтропенией. Рандомизированное исследование, в котором 150 детей, получавших миелосупрессивную химиотерапию, были разделены на две группы (одна соблюдала диету, рекомендованную при нейтропении, вторая питалась в соответствии со стандартными рекомендациями по безопасности питания Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США – FDA), не выявило различий между группами в отношении профилактики инфекций.⁴⁹ Ретроспективная оценка 729 пациентов Северо-Западной мемориальной больницы (Northwestern Memorial Hospital) фактически подтвердила более высокий уровень инфекционных заболеваний у реципиентов стволовых клеток, которые соблюдали диету для пациентов с нейтропенией, по сравнению с пациентами, употреблявшими обычную больничную пищу.⁵⁰

Антибактериальная и противогрибковая профилактика

Антибактериальная профилактика обычно назначается пациентам с гематологическими и солидными опухолями, получающим миелоаблативную терапию, у которых развивается выраженная нейтропения, а также пациентам в ранний послеоперационный период. Такой подход, как уже было ранее показано, снижает риск смерти от любых причин: ОР 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,77.^{7,24,44,48} Кроме того, отмечался рост обусловленных ГОБ инфекций после отмены профилактики хинолонами.⁵¹ Однако в недавнем обзоре материалов Европейской конференции по инфекционным заболеваниям у пациентов с лейкозами авторы пришли к выводу, что, хотя хинолоны и ассоциировались с пониженной частотой грамотрицательной бактериемии, их назначение никак не влияло на смертность пациентов.⁵² Следовательно, практика назначения хинолинов должна постоянно пересматриваться, особенно в отношении соблюдения баланса между антибактериальным контролем и чувствительностью пациентов к хинолонам, а также с учетом потенциально высокого риска появления резистентных бактериальных штаммов, в особенности *E. coli* и *C. difficile*.^{53,54}

Противогрибковая профилактика проводится, главным образом, пациентам с видами рака высокого риска (например, с гематологическими опухолями, проходящим индукционную химиотерапию) и пациентам после трансплантации для снижения риска инфекций грибами *Candida* и *Aspergillus* spp.^{48,55} Эта практика позволила лечить в амбулаторных условиях пациентов, которым назначаются определенные виды химиотерапии, и пациентов после трансплантаций, не сопряженных с высоким риском.⁵⁶ Тип профилактического лечения (например, флуконазол или триазолы более широкого спектра действия с антиплесневыми свойствами) и возможность проведения предварительных диагностических процедур (например, анализ на галактоманнан-бета-D-глюкан или компьютерная томография грудной клетки и носовых пазух) зависят от состояния самого больного и имеющихся у него факторов риска. В группу пациентов высокого риска, которым показана широкая противогрибковая профилактика, входят те, кто перенес аллогенную трансплантацию стволовых клеток с последующим развитием реакции «трансплантат против хозяина»; пациенты с острым миелоидным лейкозом и длительной нейтропенией или пациенты, получающие индукционную химиотерапию.^{48,56,57}

Создание защитной среды

Создание безопасной среды в больницах является неотъемлемой частью профилактики инфекций у пациентов с гематологическими опухолями, особенно у пациентов с лейкозами и тех, кто недавно перенес трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.^{58,59} В метаанализе 2009 г. оценивались меры защитной изоляции и сообщалось о снижении смертности от любых причин и уровня инфекционных поражений при использовании антимикробной профилактики (антибиотики и противогрибковые сред-

ства) в сочетании с использованием барьерных средств защиты и контролем качества воздуха (ОР 0,79; 95% ДИ 0,72–0,87)⁷, однако это не касалось случаев, когда изоляция и контроль качества воздуха были единственными мерами.

Клинические руководства для отделений, где проходят лечение реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, рекомендуют специальные системы вентиляции, включая ламинарные воздухораспределители, способные менять воздух в помещении до 12 раз в час, и высокоэффективные воздушные фильтры (HEPA). Эти фильтры поддерживают чистоту воздуха в помещении, отфильтровывая 99,99% частиц в рабочей зоне. В изоляторе (фильтр-боксе) должны использоваться фильтры HEPA, способные удалять частицы размером >0,3 мкм, системы контроля давления воздуха, обеспечивающие положительное давление между изолятором и коридором, самозакрывающиеся двери с хорошей герметизацией.^{10,20} Основная цель использования фильтров HEPA и ламинарных потоков воздуха — снизить вероятность заражения аспергиллезом у пациентов из группы высокого риска (страдающих лейкозами и перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток), что было продемонстрировано в нескольких исследованиях.⁶⁰ Пациенты и персонал больниц должны избегать строящихся и ремонтируемых помещений, поскольку там высок риск плесневых инфекций, распространяющихся по воздуху; кроме того, в таких помещениях были отмечены вспышки грибковых инфекций.⁶¹

В нашем центре (Онкологический центр им. М.Д. Андерсона) мы реализуем план КПИ при любых строительных, реконструкционных и ремонтных работах. Это включает создание барьера между зоной, в которой ведутся работы, и помещениями, в которых находятся пациенты, с целью поддержания в них качества воздуха, позволяющего избежать заражения *Aspergillus* и другими видами потенциально опасной плесени, которая может попасть в воздух при строительных работах. В нашем центре любая деятельность, которая связана с реконструкцией и может вызвать попадание в больничную среду опасной пыли, выполняется в соответствии со специальными инструкциями. Все работы должны обеспечивать надлежащее качество воздуха, требования к которому устанавливаются комитетом центра, и организации, выполняющие эти работы, должны располагать штатом сотрудников и оборудованием для уборки пыли и частиц в зоне проведения работ, включая швабры (в том числе влажные), адгезивные напольные покрытия, мусоросборники, пылесосы с фильтрами HEPA и чистые обгирочные тряпки для удаления пыли с пола и оборудования в зоне работ и за ее пределами.

И наконец, все лечебные учреждения должны выполнять контроль качества используемой воды, поскольку водопроводные системы часто служат источником внутрибольничных инфекций (ВБИ), особенно для людей с ослабленным иммунитетом. Эти мероприятия включают поддержание в рабочем состоянии систем контроля каче-

ства воды, регулярное взятие ее образцов на исследование, отслеживание потенциально связанных с водой ВБИ и принятие срочных мер при подозрении на инфекции (например, инфекция *Pseudomonas*, легионеллез, криптоспоридиоз и инфицирование атипичными микобактериями).^{62,63}

Изоляция

Другие меры предосторожности включают использование специальной одежды (халатов), перчаток, помещение пациентов в отдельную палату или использование одной и той же палаты для пациентов с одинаковыми инфекциями, что позволяет ограничить их распространение по больнице. Воздержание от контактов рекомендуется пациентам с вирусными инфекциями и МРО, подтвержденными результатами скрининга или активными проявлениями и симптомами.^{11,20,64} Рекомендации по использованию масок и защитных средств для глаз варьируют в зависимости от типа инфекции, экспозиции и наличия других факторов риска.

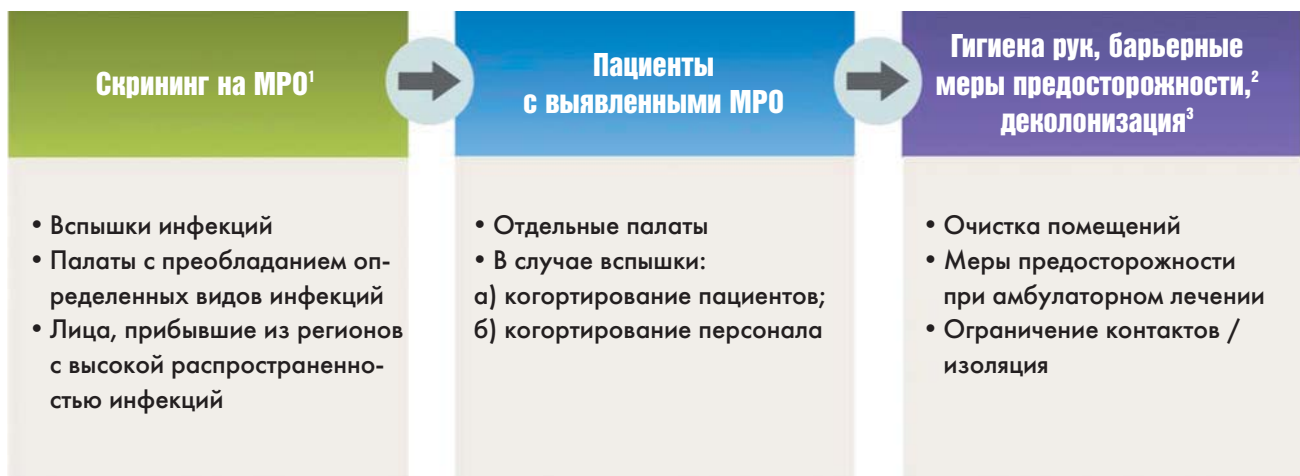
Поскольку все эти мероприятия требуют финансовых вложений,^{65,66} каждый центр должен разработать свою политику и периодически оценивать риски и преимущества принимаемых мер. Сейчас появляется все больше данных о роли больничной среды и риске нозокомиальных инфекций, которые будут обсуждаться далее.

Мультирезистентные организмы и *Clostridium difficile*

Основными факторами риска заражения МРО для онкологических пациентов являются пребывание в отделении интенсивной терапии в последние 3 мес, предшествующая антибиотикотерапия и использование мочевых катетеров.⁶⁷ Пациенты с гематологическими опухолями (в особенности с острыми лейкозами) и реципиенты гемопоэтических стволовых клеток, подверженные дли-

тельной нейтропении, имеют самый высокий риск осложнений, связанных с МРО, и, как следствие, высокий уровень смертности (до 80%).⁶⁸ В онкологических центрах отмечались вспышки инфекций МРО, в основном вызванные энтерококками и ГОБ.⁶⁹ Обсервационные исследования показали, что пребывание пациента в палате, где ранее находился больной, инфицированный МРО, является фактором риска заражения MRSA,⁷¹ VRE⁷² и *C. difficile*.⁷³

Сегодня не существует четких рекомендаций по выявлению инфицированных МРО пациентов во время их госпитализации. Тип и частота проведения скрининга, а также группы пациентов, являющихся кандидатами для скрининга, варьируют в разных лечебных учреждениях и зависят от популяции пациентов (включая стационарных больных из группы высокого риска) и распространенности инфекции; кроме того, эти меры могут меняться при наличии вспышек заболевания.^{13,74} Вопрос о том, как часто должен проводиться скрининг, пока не решен, и его проведение зависит как от типа выявляемого микроорганизма, так и от медицинского учреждения (рис. 2). Еще один вопрос, на который пока нет ответа, — это вопрос о методах скрининга и таргетных микроорганизмах. Недавно выпущенное клиническое руководство Американского общества эпидемиологии здравоохранения (Society for Health Care Epidemiology of America — SHEA) подчеркивает преимущества скрининга на инфекции VRE,⁷⁵ и в некоторых центрах (включая наш) такой скрининг выполняется в отделениях гематологии и интенсивной терапии при поступлении больного и в дальнейшем с периодичностью один раз в неделю.¹¹ Данных о взаимосвязи между носительством БЛРС, последующими инфекциями и исходами пока недостаточно, так же как и данных о пользе скрининга на МР-ГОБ.⁷⁶ В недавних публикациях говорится о необходимости скрининга пациентов или лиц, прибыв-



¹МРО включают следующие микроорганизмы: MRSA, VRE и МР-ГОБ.

²Барьерные меры предосторожности включают использование халатов и перчаток.

³Деколонизация может рассматриваться в отдельных случаях при возвратных MRSA-инфекциях мягких тканей, включает использование назальной мази с мупироцином и мытье всего тела с хлоргексидиновым мылом.

Рис. 2. Предлагаемые меры контроля инфекций, вызванных МРО, в онкологических клиниках.

ших из регионов с высокой эндемичностью МР-ГОВ, таких как Ближний Восток и Азия, или регионов, в которых в последнее время отмечались вспышки подобных инфекций.⁶⁸ Очевидно, что, если такие организмы выявлены, пациенты больницы должны быть предупреждены о необходимости избегать контактов для предотвращения горизонтальной трансмиссии или распространения резистентного микроорганизма по больнице.^{11,20} Большинство рекомендаций по снижению распространения МРО среди пациентов больниц включают пакет хорошо зарекомендовавших себя мер, таких как соблюдение правил гигиены рук, активный скрининг с взятием у пациентов мазков для бактериального посева, использование барьерных средств защиты, усиленная уборка и обработка помещений, дезинфекция в случае заражения MRSA и антимикробный контроль.^{20,68}

Некоторые меры, такие как мытье всего тела пациента или принятие душа/ванны, по мнению ряда исследователей, снижают уровень инфицированности VRE или MRSA в гематологических отделениях,⁷⁷⁻⁷⁹ и могут быть предложены части пациентов с рецидивирующими MRSA-инфекциями мягких тканей.⁸⁰ Однако эти данные не подтвердились в других исследованиях.⁸¹ В одной из недавних публикаций сообщалось, что использование хлоргексидина для мытья рук было связано с повышенным риском инфекций, вызываемых МР-ГОВ, включая карбапенем-резистентные энтеробактерии (*Enterobacteriaceae*),⁷⁹ а также снижением восприимчивости к хлоргексидину и наличием опосредованных массивным применением антисептика генов резистентности у стафилококков.⁸²

Мультирезистентные грамотрицательные бактерии

ГОВ могут развивать резистентность к β -лактамам или карбапенемам и многим другим антибиотикам, включая хинолоны, аминогликозиды и полимиксины. Самыми распространенными МР-ГОВ являются БЛРС-продуцирующие организмы, МР-*Pseudomonas aeruginosa*, МР-*Acinetobacter* spp. и карбапенем-резистентные энтеробактерии. Недавний обзор, посвященный трансмиссии МР-ГОВ, показал, что ключевая роль в их распространении и возникновении внутрибольничных инфекций, включая клональную экспансию МР-*Klebsiella* spp.,⁸³ ответственную за ряд нозокомиальных вспышек, принадлежит воде, используемой в клиниках.^{35,84}

Активное наблюдение пациентов с МР-ГОВ, не имеющих признаков и симптомов инфекционного поражения, не рекомендуется, за исключением случаев вспышек инфекции или преобладания этих инфекций в определенных палатах или отделениях. В случае вспышек или высокой частоты инфекций МР-ГОВ применение соответствующих мер может быть эффективным способом контроля инфекции в отделениях интенсивной терапии.⁸⁵ Комплексный подход, включающий гигиену рук, предупреждение контактов, скрининг пациентов при поступлении в онкологическое отделение интенсивной терапии и их контроль в дальнейшем раз в неделю, наряду с другими

санитарными мерами, приводит к снижению инфицирования МР-*Pseudomonas* и колонизации микроорганизмов,⁸⁶ однако эффективность применения этих мер в течение длительного времени остается неопределенной.⁸⁶

Ванкомицин-резистентные энтерококки

VRE обычно не являются высокопатогенными и чаще вызывают колонизацию, чем инфекции. Однако в последнем метаанализе, включавшем как взрослых пациентов, так и детей, у которых была диагностирована инфекция VRE, эти бактерии ассоциировались с ростом больничной смертности, даже среди пациентов с нормальным иммунитетом.⁸⁷ Колонизация VRE у реципиентов гемопоэтических клеток при поступлении в клинику составляет от 6 до 40% и связана с повышенным риском попадания этих бактерий в кровотоки.^{88,89} Было показано, что у пациентов с гематологическими опухолями активный контроль VRE с помощью взятия ректальных мазков при поступлении и затем еженедельно, с последующей изоляцией VRE-положительных пациентов, снижает частоту нозокомиальных VRE-инфекций благодаря сокращению внутрибольничной трансмиссии.^{15,16,75,89}

Clostridium difficile

Побочный эффект антимикробной терапии включает изменения нормальной кишечной микробиоты, что создает благоприятные условия для инфекции *C. difficile* (CDI).^{41,42} Несколько исследований продемонстрировали, что риск CDI у пациентов, перенесших трансплантацию гемопоэтических клеток или солидных органов, выше, чем у других больных, особенно при развитии реакции «трансплантат против хозяина», из-за возможного повреждения слизистой оболочки кишечника и необходимости дополнительной иммуносупрессии.^{14,18} Частота инфекций, по оценкам, составляет от 5 до 27%, причем более высокие показатели отмечаются у реципиентов гемопоэтических клеток.¹⁴ Загрязнение среды спорами *C. difficile* играет основную роль в горизонтальной трансмиссии и последующем развитии инфекций.⁹⁰ Определенные штаммы *C. difficile* с известной способностью к гиперспоруляции связывают с несколькими вспышками инфекции.⁹¹ Следовательно, пациенты с *C. difficile* должны быть изолированы; персоналу следует надевать защитную одежду и перчатки, независимо от того, планируют ли они иметь тактильный контакт с пациентом или его вещами. Мытье рук с мылом и тщательная обработка всех потенциально загрязненных поверхностей концентрированным гипохлоритом натрия, разведенным в соотношении 1:10, может помочь снизить распространение *C. difficile*.⁹² Мультицентровой обзор, в котором оценивалась частота CDI у онкологических больных и реципиентов гемопоэтических клеток и применение мер контроля, обнаружил существенные различия между лечебными учреждениями. В большинстве центров пациентов изолировали только до тех пор, пока не исчезли желудочно-кишечные симптомы, и лишь в немногих учреждениях — на весь период госпитализации.⁹³

Таблица 1. Рекомендуемые меры предосторожности при контактах с респираторными вирусными инфекциями

Вирус	Способ передачи	Рекомендуется избегать		Сообщения о вспышках в онкогематологических отделениях
		ASBMT	Онкологический центр им. М.Д. Андерсона	
Респираторный синцициальный вирус	Воздушно-капельная и бытовая передача ¹⁰²	Контакта	Воздушно-капельной передачи и контакта	Отделения трансплантации стволовых клеток ^{104,106}
Вирусы парагриппа	Воздушно-капельная и бытовая передача ¹⁰⁷	Контакта	Воздушно-капельной передачи и контакта	Детская и взрослая гематология ¹⁰⁹
Вирусы гриппа	Воздушно-капельная и бытовая передача ^{94,110}	Воздушно-капельной передачи	Воздушно-капельной передачи и контакта	Детское гематологическое отделение ¹¹¹ , детская онкология ¹¹²
Аденовирус	Воздушно-капельная и бытовая передача	Воздушно-капельной передачи и контакта	Воздушно-капельной передачи и контакта	Отделения трансплантации стволовых клеток ^{114,115}
Коронавирус	Воздушно-капельная и бытовая передача ^{116,117а}	Контакта	Воздушно-капельной передачи и контакта	Нет сообщений о вспышках среди онкологических пациентов ^а
Риновирус	Воздушно-капельная и бытовая передача ^{117,118}	Контакта	Воздушно-капельной передачи и контакта	Онкогематологические палаты ¹¹⁹
Человеческий метапневмовирус	Воздушно-капельная и бытовая передачи, близкий контакт ¹²⁰	Нет рекомендаций	Воздушно-капельной передачи и контакта	Гематологическое отделение ¹²¹

Примечание. ASBMT – American Society of Bone Marrow Transplantation (Американское общество трансплантации костного мозга).
^аСообщения о ближневосточном респираторном синдроме у пациентов без иммунодефицита показывают, что вирус может передаваться воздушно-капельным и бытовым путем; кроме того, есть вероятность передачи вируса от животных человеку. Адаптировано из: К.У. Но и соавт.,¹²² D.M. Patrick и соавт.¹²³

Вирусные инфекции

Респираторные вирусы

Вирусные респираторные инфекции являются причиной высокой заболеваемости и смертности среди онкологических больных. Они распространяются преимущественно воздушно-капельным путем, при кашле или чиханье лиц, инфицированных этими вирусами. Капельная трансмиссия ассоциируется с частицами диаметром >5 мкм, которые не удерживаются в воздухе и оседают на различные поверхности, а воздушная передача связана с частицами диаметром <5 мкм, способными длительное время сохраняться в воздухе во взвешенном состоянии.⁹⁴ Современные меры КПИ для респираторных вирусов направлены на предотвращение капельной, контактной и, для некоторых вирусов, воздушной трансмиссии.⁹⁵ Вспышки вирусных респираторных инфекций могут быть смертельными для определенной категории онкологических пациентов.⁹⁶⁻⁹⁸ Следовательно, предотвращение экспозиции и распространения респираторных вирусов является чрезвычайно важным и касается не только пациентов, но и посетителей клиник и амбулаторных отделений, а также медицинского персонала. Медицинские работники и по-

сетители с респираторными вирусными инфекциями должны воздерживаться от непосредственных контактов с пациентами, иммунитет которых нарушен, до тех пор, пока не исчезнут симптомы.

Недостаток данных не позволяет создать рекомендации, касающиеся тестирования бессимптомных пациентов на респираторные вирусные инфекции. Тем не менее настоятельно рекомендуется активное наблюдение онкологических больных с признаками и симптомами респираторных инфекций.^{23,99} Некоторые респираторные вирусы, включая респираторно-синцициальный вирус, вирус гриппа и человеческий метапневмовирус, являются сезонными и распространяются, главным образом, зимой, однако заражение другими вирусами может происходить круглогодично (например, вирус парагриппа, аденовирус, риновирус и коронавирус).^{99,100} На период установления диагноза пациенты с симптомами респираторной вирусной инфекции должны быть изолированы.^{99,101-103}

Недавний метаанализ Кокрановской группы показал, что распространение респираторных вирусов можно предотвратить с помощью соблюдения предусмотренных гигиенических правил, таких как барьерные меры предосторожности и мытье рук.¹⁰¹ Различные меры предосторожности в

зависимости от типа вируса, в том числе действующие рекомендации Американского общества трансплантации костного мозга, а также стандартные меры, принимаемые в нашем центре, представлены в табл. 1.^{94,102,104–123} Новые данные, касающиеся изоляционных мер, в том числе ограничения контактов и предупреждения распространения капельной инфекции, продемонстрировали 39% снижение нозокомиальных инфекций для всех респираторных вирусов.¹²⁴ Более того, важность ношения защитных масок медицинским персоналом была подтверждена в недавнем исследовании, проведенном в Медицинском центре Университета Дьюка. В этом исследовании использование масок всеми сотрудниками было связано со снижением частоты респираторных вирусных инфекций.¹²⁵ Хотя подобная практика имеет свои недостатки, включая необходимость продолжительное время находиться в маске, а также возможное психологическое ощущение пациентами барьера между ними и медперсоналом, она является важной составной частью КПИ, особенно в неблагоприятный сезон или во время эпидемий.

Кроме того, у пациентов с нарушенным иммунитетом выделение вирусов в окружающую среду может продолжаться более 30 дней, в некоторых случаях — до 160 дней,^{117,126,127} а иногда даже годы, особенно у пациентов с трансплантатами, принимающих стероиды.¹²⁶ Длительный период выделения респираторных вирусов у пациентов с нарушенным иммунитетом должен учитываться при установлении правил КПИ в стационарных и амбулаторных отделениях с целью предотвращения горизонтальной трансмиссии.¹²⁶

Желудочно-кишечные вирусы

Желудочно-кишечные вирусы в основном передаются фекально-оральным путем, однако были сообщения и о случаях воздушной трансмиссии.¹²⁸ Несколько нозокомиальных вспышек были связаны с норовирусной и ротавирусной инфекцией в детских онкологических отделениях; причиной вспышек было совместное использование игрушек.^{129–131} Эти микроорганизмы могут выживать на непористых поверхностях в течение нескольких дней и поэтому требуют строгих мер контроля, включая барьерный контроль и санитарную обработку помещений.¹³¹ В случае норовируса для мытья рук используются мыло и вода, гипохлорит натрия требуется для уборки помещений.¹³² Как и в случае респираторных вирусов, иногда период выделения вирусов из желудочно-кишечного тракта в окружающую среду носит более длительный характер, что связано с риском нозокомиальных инфекций.¹³³

Катетер-ассоциированные инфекции

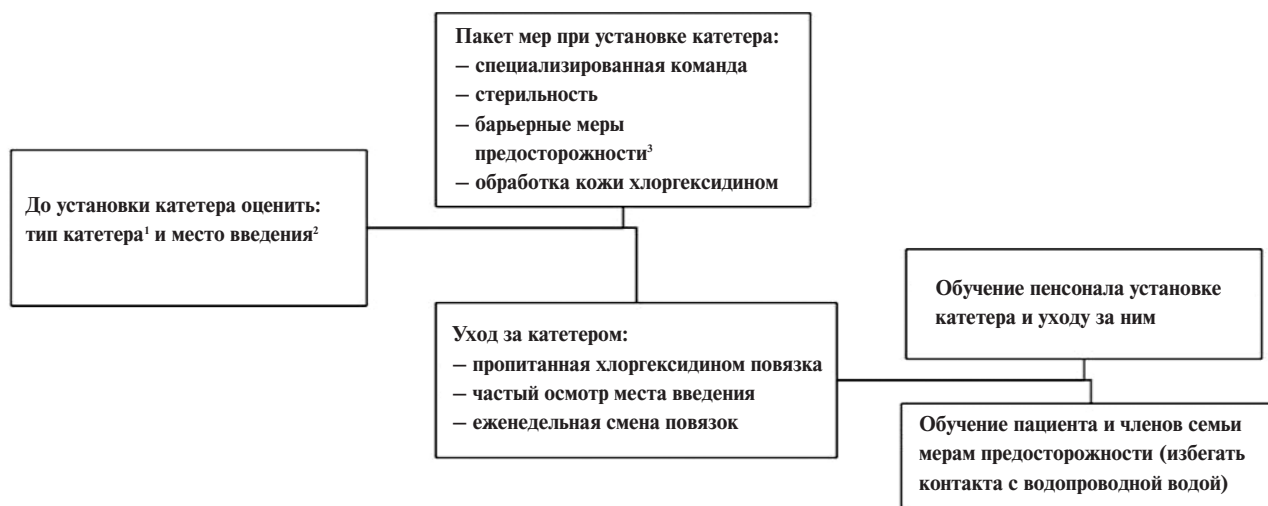
Важным фактором риска, связанным с нозокомиальными инфекциями у онкологических больных, является использование инвазивных медицинских устройств, особенно центральных венозных катетеров, долгосрочных мочевого катетеров и эндотрахеальных трубок. В этом разделе мы обсудим инфекции кровотока, ассоциированные

с использованием центральных венозных катетеров (ЦВКАИК).

У пациентов, проходящих лечение от онкологических заболеваний, центральные венозные катетеры обычно используются для обеспечения венозного доступа при химиотерапии, переливании крови и внутривенной инфузии жидкостей. Наличие таких катетеров связано с повышенным риском катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК).¹³⁴ Центры по контролю и профилактике заболеваний и Национальная сеть безопасности здравоохранения США определяют ЦВКАИК как «выделение патогенного микроорганизма из культуры крови (единичный посев крови на организм, обычно не присутствующий на коже, и два или более посевов на организмы, обычно присутствующие на коже) у пациентов, которым центральный катетер был введен в период инфекции или в течение 48 ч перед развитием инфекции». ЦВКАИК также должны соответствовать следующим критериям: 1) патогенный микроорганизм обнаруживается в одном или более посевах крови пациента и не связан с инфекцией в другом очаге; 2) у пациента в течение 24 ч проявляется хотя бы один из следующих симптомов: жар, озноб, гипотензия.¹³⁵ Кроме того, в 2013 г. Центры по контролю и профилактике заболеваний и Национальная сеть безопасности здравоохранения США расширили определение ЦВКАИК специально для пациентов с гематологическими опухолями и реципиентов гемопоэтических клеток: лабораторно подтвержденные КАИК с повреждением слизистого барьера, которые определяются на основании следующих факторов: наличие только кишечных микроорганизмов или только микроорганизмов группы *Streptococcus viridians*; аллогенная трансплантация в течение предшествующего года с развитием реакции «трансплантат против хозяина» 3-й или 4-й степени, или диареи объемом >1 л, или нейтропении с абсолютным содержанием нейтрофилов <0,500·10⁹/л в течение 7 дней после положительных результатов посева.^{136,137}

Согласно недавним исследованиям, КАИК у взрослых онкологических пациентов составляют от 0,02 до 3 на 1000 катетеро-дней,¹³⁸ а частота инфекций в месте выхода катетера (exit-site) варьирует от 1,9 до 60,9%.^{139,140} Факторы риска ЦВКАИК у онкологических больных включают тромбоз, трудности при введении катетера, полностью парентеральное питание, нейтропению, возраст, гематологические опухоли и трансплантацию гемопоэтических клеток.^{138,141,142}

Роль центральных венозных порт-систем в онкологической практике в последнее время существенно возросла, поскольку у них есть ряд преимуществ, в том числе снижение риска заражения устройства внешними или кожными патогенными организмами; частота порт-ассоциированных инфекций варьирует от 0,9 до 5,4%.^{143,144} По сравнению с частотой ЦВКАИК при использовании туннелируемых катетеров (ОР 1,77; $p < 0,011$), нетуннелируемые венозные катетеры имеют более высокую частоту инфекций (ОР 3,50; $p < 0,0001$),^{142,145,146} за исключением пери-



¹Частота инфекций ниже при использовании туннелируемых и периферических катетеров. Рассмотреть возможность установки катетера с антимикробной обработкой.

²Риск инфекций наибольший при бедренном доступе, высок при внутреннем яремном доступе, наименьший – при подключичном доступе.

³Эти меры включают: большое стерильное полотно, халат, маску, шапочку, стерильные перчатки во время введения катетера.

Рис. 3. Алгоритм предотвращения ЦВКАИК

ферических венозных катетеров, при использовании которых частота инфекций ниже – от 0,5 до 0,95 на 1000 катетеро-дней.^{147,148}

Что касается очага инфекции, частота ЦВКАИК гораздо выше при введении катетера в бедренные вены и во внутренние яремные вены, по сравнению с подключичными венами.^{149,150}

Самыми распространенными возбудителями КАИК остаются коагулазоотрицательные стафилококки, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. и *Candida* spp. Грамотрицательные микроорганизмы ответственны за 19% ЦВКАИК, о которых поступила информация в Центры по контролю и профилактике заболеваний, и за 21% ЦВКАИК, данные о которых поступили в Национальную сеть безопасности здравоохранения.^{151,152} Поскольку бактерии могут попасть в катетер в результате миграции кожных микроорганизмов, наиболее распространенной этиологией КАИК является заражение через втулку катетера при манипуляциях с ней или при попадании на нее компонентов крови.^{134,153,154} Таким образом, асептические меры во время введения катетера, специально подготовленные сотрудники, уход за катетером после его установки, как было показано, снижают риск ЦВКАИК, особенно при использовании «краткосрочных» катетеров.^{155–157} Уход за катетером после его установки, позволяющий уменьшить частоту ЦВКАИК, включает использование повязок, пропитанных глюконатом хлоргексидина,¹⁵⁸ регулярный осмотр места введения, смену повязок еженедельно или по мере необходимости, очистку втулки в течение не менее 15 с перед доступом, профилактику тромбообразования и закупоривания просвета, постоянный мониторинг с целью оценки необходимости катетера,^{134,159,160} использование антисептических

защитных колпачков, обработанных спиртом. Два недавних исследования продемонстрировали 34% снижение ЦВКАИК при использовании защитных колпачков.^{161,162}

Дополнительные возможности предотвращения ЦВКАИК, особенно для долгосрочных катетеров, включают: 1) использование катетеров, обработанных миноциклином-рифампином^{134,163} и другими антимикробными и антисептическими препаратами,¹⁶⁴ и 2) использование растворов-замков, содержащих миноциклин и этилендиаминтетраацетат (М-EDТА),¹⁶⁵ или этаноловых замков.¹⁶⁶ Применение последних снижает проблему антибиотикорезистентности, которая может быть связана с использованием антимикробного покрытия для катетеров или растворов-замков, содержащих антибиотики,^{165,167} однако вопрос об осаждении белков этаноловыми замками требует дальнейшего изучения, прежде чем они будут рекомендованы для стандартной клинической практики. Подготовка и обучение персонала, регулярный контроль применения всего пакета антисептических мер, привлечение к участию пациентов и медицинских работников являются ключом к долговременному предотвращению ЦВКАИК (рис. 3).

Хирургические инфекции

Частота хирургических инфекций у пациентов с онкологическим диагнозом, по имеющимся данным, составляет 3,2–7,9%¹⁶⁸ и примерно соответствует частоте послеоперационных инфекций у пациентов, не имеющих злокачественных опухолей. Наиболее часто у онкологических больных встречается инфицированность хирургических ран грамотрицательными бактериями, особенно *S. aureus*, так же как и в обычной популяции. Однако частота заражения MRSA у онкологических пациентов выше,

чем у остальных (до 40%),¹⁶⁹ и недавно в ряде статей появились сообщения о более высокой частоте инфицирования послеоперационных ран ГОБ, *P. aeruginosa*, БЛРС-продуцирующими микроорганизмами и другими МРО, например VRE.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Как показывает ретроспективный обзор Онкологического центра им. М.Д. Андерсона, инфицирующие агенты зависят от вида хирургической операции: так, *S. aureus* преобладает в хирургических ранах после мастэктомии, торакотомии, краниотомии и операций брюшной полости и таза, однако 42% хирургических раневых инфекций являются полимикробными, причем среди ГОБ преобладают *P. aeruginosa* и *E. coli*.¹⁶⁹ Профилактические стратегии включают усиленное питание, предоперационную ванну, деколонизацию с помощью мупироциновой мази с очищением или без очищения поверхности тела хлоргексидином для тех, у кого MRSA выделяются в назальном секрете; обработку операционного поля спиртосодержащими антисептическими растворами с глюконатом хлоргексидина и, главное, своевременное проведение и прекращение за 24 ч до операции периоперационной противомикробной профилактики.^{169,172}

Уборка и обработка помещений

Сейчас все больше известно о роли окружающей среды как резервуара и способа распространения различных патогенных микроорганизмов и о том, как санитарная обработка помещений и стерилизация могут помочь снизить трансмиссию нозокомиальных инфекций.³⁵ Для онкологических пациентов, находящихся в лечебных учреждениях, это имеет первостепенное значение. Время выживания микроорганизмов на сухих поверхностях варьирует в зависимости от температуры, влажности и типа поверхности^{173,174} и, по имеющимся данным, составляет от нескольких дней (более 12) для вирусов¹⁷⁵ до 2 мес для MRSA и до 36 мес для VRE.^{84,176} Как следствие, эти организмы представляют собой постоянный источник внутрибольничных инфекций.

Обработка помещений обычно выполняется вручную с использованием дезинфицирующих средств: хлорноватистой кислоты, перекиси водорода, надуксусной кислоты; однако исследования показали, что ручная обработка непредсказуема и зависит от уровня подготовки санитарок и медсестер, а также от наличия необходимых количеств дезинфицирующих растворов,¹⁷⁷ при этом, по имеющимся данным, только около 47% поверхностей проходят надлежащую обработку.^{41,178}

Ручная уборка и обработка помещений может быть дополнена автоматизированными технологиями (также известными как бесконтактная дезинфекция), включающими применение аэрозольных систем испарения перекиси водорода, таких как системы микроконденсации, которые доказали свою эффективность в борьбе с MRSA, *C. difficile* и *Mycobacterium tuberculosis*. Несмотря на то что несколько исследований подтвердили эффективность таких методов обеззараживания (особенно систем микроконденсации), высокая стоимость и затраты времени на

обработку каждого помещения препятствуют широкому внедрению этих технологий в клиническую практику,⁴¹ поэтому большую популярность приобрели мобильные устройства с использованием ультрафиолетового (УФ) излучения. В частности, переносные УФ-устройства, в которых применяются пульсирующие ксеноновые лампы (PX-UV), как было показано, являются безопасными, простыми в использовании и эффективными системами, позволяющими снизить количество патогенных организмов в помещении. Устройства PX-UV используют ксеноновые лампы с пульсирующим режимом для создания высокоинтенсивного УФ-излучения широкого спектра, убивающего или дезактивирующего бактерии, споры и вирусы на любой высоте в течение 5 мин или менее.¹⁷⁹ Эффективность PX-UV оценивалась в онкогематологических отделениях и отделениях пересадки костного мозга; эти устройства продемонстрировали 90% снижение числа всех аэробных колоний, по сравнению с 76% при ручной обработке.¹⁸⁰ В Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона PX-UV оказались не менее эффективными, чем дезинфицирующие растворы, в уничтожении спор *C. difficile* в палатах, как и было показано в недавнем обзоре, включавшем результаты более 20 исследований, в которых использование УФ-устройств привело к значительному снижению инфекций *C. difficile* (ОР 0,64; 95% ДИ 0,49–0,84) и VRE (ОР 0,42; 95% ДИ 0,28–0,65), однако не оказало существенного влияния на инфекции MRSA и МР-ГОБ.¹⁸² В недавнем рандомизированном мультицентровом перекрестном исследовании было отмечено снижение уровня целевых микроорганизмов (в основном, *C. difficile*) у пациентов после добавления УФ-дезинфекции (с использованием ртутных ламп) к стандартным методам обработки помещений, однако это снижение не привело к изменению частоты инфекций *C. difficile*.¹⁸³ Следовательно, необходимо больше данных о преимуществах УФ-излучения, хотя его использование на конечном этапе обработки помещений может быть частью решения проблемы. Некоторые из недостатков автоматизированных методов включают их высокую стоимость и логистические проблемы, в частности, проблемы их доставки в отдельные регионы; необходимость перестановки мебели в помещениях при использовании этих устройств; а также длительное время, которое требуется для обработки помещений (в среднем 1 ч на комнату).¹⁸⁴ Совсем недавно нам удалось продемонстрировать эквивалентную эффективность 2-минутных и 8-минутных циклов работы PX-UV-систем в стационарном положении для снижения числа бактериальных колоний (примерно 73%) на поверхностях большой высоты в операционных палатах.¹⁸⁵

Контроль инфекционных вспышек

В будущем изучение инфекционных вспышек будет включать полногеномное секвенирование, которое позволит характеризовать штаммы микроорганизмов и исследовать их эпидемиологию и, скорее всего, заменит традиционные методы идентификации, такие как электрофо-

Таблица 2. Рекомендации по контролю инфекций при амбулаторном лечении

Аспект контроля	Информация, которая должна содержаться в рекомендациях
Стандартные меры предосторожности	Гигиена рук, использование персональных защитных средств (перчаток, масок и халатов)
Респираторная гигиена и кашлевой этикет	Идентификация потенциальных респираторных инфекций, включая вопросы о наличии заболевших в семье и их изоляции
Безопасность инъекций и уход за центральными венозными катетерами	Безопасное проведение процедур
Очищение и дезинфекция предметов и поверхностей	Содержание в чистоте постели и комнаты, ванной комнаты, удаление крови и других выделений
Предупреждение трансмиссии инфекций	Меры предосторожности, необходимые для предупреждения заражения контактным и воздушно-капельным путем (в соответствии с протоколом лечебного учреждения)
Хранение и использование лекарственных препаратов	Правильное хранение лекарств, как дома, так и в поликлиниках
Рекомендации по питанию	Правильное питание: избегать употребления непастеризованных молочных продуктов, сырого или непрожаренного мяса, сырой рыбы и морепродуктов, дичи и тофу; сырых яиц, невымытых фруктов и овощей, купленных в магазине свежих салатов, нежаренных орехов
Иммунизация	Выполнение рекомендаций CDC и IDSA по иммунизации (использовать живые аттенуированные вакцины)

Примечание. CDC – Centers for Disease Control and Prevention (Центры по контролю и профилактике заболеваний); IDSA – Infectious Disease Society of America (Американское общество инфекционных болезней). Адаптировано из: Division of Healthcare Quality Promotion, National center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention; Basic Infection Control and Prevention Plan for Outpatient Oncology Settings,²³ E.J. Ariza-Heredia, D.P. Kontoyiannis,⁴⁶ N.V. Sipsas, D.P. Kontoyiannis.¹⁹⁰

рез в градиенте пульсирующего поля и другие методы секвенирования.¹⁸⁶ Полногеномное секвенирование обеспечило понимание путей трансмиссии некоторых важных патогенных микроорганизмов и позволило обнаружить вспышки в тех случаях, когда стандартный контроль не мог выявить конкретного возбудителя.^{104,186} В недавнем исследовании, проведенном в Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона, мы смогли, используя полногеномное секвенирование культур VRE, продемонстрировать потенциальные пути трансмиссии патогенных микроорганизмов между пациентами и средой, внутри и между палатами, между пациентами на одном этаже и между этажами.²⁵ Ограничения полногеномного секвенирования включают необходимость наличия эффективных полуавтоматических пайплайнов (pipelines), обеспечение стандартизированного контроля качества и интерпретации данных, необходимость в специалистах по биоинформатике и затраты на инфраструктуру.¹⁸⁷

Контроль инфекций у амбулаторных больных

Поскольку онкологические центры в основном осуществляют амбулаторное лечение своих пациентов,¹⁸⁸ программы КПИ для амбулаторных больных особенно важ-

ны. Руководство по профилактике инфекций у онкологических больных, получающих амбулаторное лечение, было опубликовано Центрами по контролю и профилактике заболеваний. Основные рекомендации включают разработку специальных профилактических программ с участием по крайней мере одного человека со специальной подготовкой по инфекционной профилактике, установление требований к инфекционной профилактике (например, гигиена рук и другие стандартные меры предосторожности, использование средств индивидуальной защиты, безопасность инъекций, санитарная обработка помещений), а также предоставление необходимых средств для реализации этих мер.²³

Другие важные меры (помимо вышеупомянутых) включают рекомендации, касающиеся питания, физической активности, различных видов деятельности и увлечений пациента, содержания домашних животных, иммунизации, рекомендации для членов семей и медицинских работников (табл. 2).^{8,23,46,189,190} Кроме того, ограничение доступа посетителей, особенно в сезон респираторных вирусных заболеваний (чаще всего зимой), контроль наличия у них симптомов инфекции при входе, предупреждения о важности соблюдения правил гигиены, поощрение вакцинации против гриппа являются чрезвычайно важ-

ными мерами.²³ Аналогичных правил должны придерживаться и работники здравоохранения,¹²⁵ особенно правил, касающихся вакцинации против гриппа, поскольку мы недавно продемонстрировали связь между вакцинацией медицинского персонала и снижением числа нозокомиальных инфекций.¹⁹¹

Контроль использования антибиотиков

Основными целями такого контроля являются оптимизация использования антибиотикотерапии благодаря нескольким стратегиям (включая соответствующее образование и разработку клинических рекомендаций), повышение безопасности лекарственных средств и предотвращение чрезмерного назначения антибиотиков и его последствий в виде развития антибиотикорезистентности.^{24,192} Из-за высокого риска инфекционных осложнений у пациентов, проходящих лечение от рака, а также из-за высокой вероятности инфицирования МРО и *S. difficile* важность правильного использования антибиотиков в онкологических центрах возрастает.¹⁹² Несколько стратегий, применяемых в различных онкологических центрах, включают цикличность антибиотикотерапии, ограничение назначения антибиотиков и использование компьютерных программ.^{24,192} Согласно недавнему обзору, некоторые тесты, применяемые в американских центрах трансплантологии, являются эффективными при назначении антибиотикотерапии; они включают панели респираторных вирусов, тесты на уровне азота, определение галактоманна в сыворотке крови и бронхоальвеолярных смывах.^{27,193}

Перспективы

Будущее КПИ в онкологических центрах и клиниках должно быть связано с дальнейшей работой по созданию безопасной среды, использованием современных технологий, облегчающих дезинфекцию больничных помещений и оборудования, изучением роли фекальной трансмиссии кишечной микробиоты в контроле МРО и использованием литических бактериофагов не только для борьбы с резистентными бактериальными штаммами в больницах, но и для предотвращения бактериального заражения продуктов питания.

Заключение

Появление такого направления, как контроль инфекций, сыграло ключевую роль в успехах современной онкологии, создав возможность безопасного доступа пациентов к новым методам лечения. Применение существующих рекомендаций в онкологических и других лечебных учреждениях должно соответствовать местным условиям и постоянно пересматриваться; реализация этих рекомендаций требует работы мультидисциплинарной команды, включающей специалистов в области контроля инфекций, врачей, медсестер и представителей администрации; в этой системе также должно быть место и для голоса пациентов. Качественная программа КПИ зависит от регулярной открытой коммуникации в пределах лечебного учреждения, обеспечивающей непрерывный контроль за исполнением этой программы, особенно тех ее положений, которые касаются пациентов с нарушенным иммунитетом.

Литература

- Gourevitch D. Hippocratic medicine and the treatise *Airs, Waters and Places*. A short history of the beginnings and influence of a scientific error [article in Italian]. *Med Secoli*. 1995;7:425-433.
- Pappas G, Kiriaze IJ, Falagas ME. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *Int J Infect Dis*. 2008;12:347-350.
- Breido IS. The discovery and tragedy of Ignaz Semmelweis (on the 140th anniversary of his discovery) [article in Russian]. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1987;4:73-74.
- Jumaa PA. Hand hygiene: simple and complex. *Int J Infect Dis*. 2005;9:3-14.
- Gostin LO. Public health law in a new century. Part I: law as a tool to advance the community's health. *JAMA*. 2000;283:2837-2841.
- Stone PW, Pogorzelska-Maziarz M, Reagan J, et al. Impact of laws aimed at healthcare-associated infection reduction: a qualitative study [serial online]. *BMJ Qual Saf*. 2015;24:637-644.
- Schlesinger A, Paul M, Gafter-Gvili A, Rubinovitch B, Leibovici L. Infection-control interventions for cancer patients after chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9:97-107.
- Thom KA, Kleinberg M, Roghmann MC. Infection prevention in the cancer center. *Clin Infect Dis*. 2013;57:579-585.
- Ramanathan T. Law as a tool to promote healthcare safety. *Clin Gov*. 2014;19:172-180.
- Yokoe D, Casper C, Dubberke E, et al. Infection prevention and control in healthcare facilities in which hematopoietic cell transplant recipients are treated. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44:495-507.
- Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Infection control practices in patients with hematological malignancies and multidrug-resistant organisms: special considerations and challenges. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2014;14(suppl):S104-S110.
- Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-1238.
- Heidenreich D, Kreil S, Nolte F, Hofmann WK, Miethke T, Klein SA. Multidrug-resistant organisms in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2017;98:485-492.
- Trubiano JA, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. The prevention and management of infections due to multidrug resistant organisms in haematology patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79:195-207.
- Matar MJ, Tarrand J, Raad I, Rolston KV. Colonization and infection with vancomycin-resistant *Enterococcus* among patients with cancer. *Am J Infect Control*. 2006;34:534-536.
- Hefazi M, Damlaj M, Alkhateeb HB, et al. Vancomycin-resistant *Enterococcus* colonization and bloodstream infection: prevalence, risk factors, and the impact on early outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Transplant Infect Dis*. 2016;18:913-920.
- Schaefer AM, McMullen KM, Mayfield JL, Richmond A, Warren DK, Dubberke ER. Risk factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization on hospital admission among oncology patients. *Am J Infect Control*. 2009;37:603-605.
- Gorschluter M, Glasmacher A, Hahn C, et al. *Clostridium difficile* infection in patients with neutropenia. *Clin Infect Dis*. 2001;33:786-791.
- Neemann K, Freifeld A. *Clostridium difficile*-associated diarrhea in the oncology patient. *J Oncol Pract*. 2017;13:25-30.

20. Schulster L, Chinn RY; CDC; HICPAC. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Recomm Rep.* 2003; 52:1-42.
21. Han SB, Jung SW, Bae EY, et al. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in febrile neutropenic children. *Microb Drug Resist.* 2015;21:244-251.
22. Liss BJ, Vehreschild JJ, Cornely OA, et al. Intestinal colonisation and blood stream infections due to vancomycin-resistant enterococci (VRE) and extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae (ESBLE) in patients with haematological and oncological malignancies. *Infection.* 2012;40:613-619.
23. Division of Healthcare Quality Promotion, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention. Basic Infection Control and Prevention Plan for Outpatient Oncology Settings. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2011. cdc.gov/hai/pdfs/guidelines/basic-infection-control-prevention-plan-2011.pdf. Accessed October 17, 2017.
24. Abbo LM, Ariza-Heredia EJ. Antimicrobial stewardship in immunocompromised hosts. *Infect Dis Clin North Am.* 2014; 28:263-279.
25. El Haddad L, Ghantouji SS, Scarpino S, et al. Single nucleotide polymorphism (SNP) analyses reveal potential vancomycin-resistant enterococci (VRE) transmission networks between rooms and patients on stem cell transplant (SCT) and leukemia units. Oral Presentation at the 2018 BMT Meeting, Salt Lake City, UT (USA). *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2018; 24:S99-S100.
26. Kruger WH, Hornung RJ, Hertenstein B, et al. Practices of infectious disease prevention and management during hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Hematother Stem Cell Res.* 2001;10:895-903.
27. Beam E, Keating MR, Razonable RR. A Survey of infection prevention and control practices among hematopoietic stem cell transplant centers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37:348-351.
28. Maki DG. The use of antiseptics for hand-washing by medical personnel. *J Chemother.* 1989;1(suppl 1):3-11.
29. Doebbeling BN, Stanley GL, Sheetz CT, et al. Comparative efficacy of alternative hand-washing agents in reducing nosocomial infections in intensive care units. *N Engl J Med.* 1992;327:88-93.
30. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L; Health Care Infection Control Practices Advisory Committee. 2007 Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in health care settings. *Am J Infect Control.* 2007;35 (10 suppl 2):S65-S164.
31. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:641-652.
32. Pittet D, Dharan S, Touveneau S, Sauvan V, Perneger TV. Bacterial contamination of the hands of hospital staff during routine patient care. *Arch Intern Med.* 1999;159:821-826.
33. Casewell M, Phillips I. Hands as route of transmission for *Klebsiella* species. *BMJ.* 1977;2:1315-1317.
34. Maki DG, Alvarado CJ, Hassemmer CA, Zilz MA. Relation of the inanimate hospital environment to endemic nosocomial infection. *N Engl J Med.* 1982;307:1562-1566.
35. Bhalla A, Pultz NJ, Gries DM, et al. Acquisition of nosocomial pathogens on hands after contact with environmental surfaces near hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004; 25:164-167.
36. World Health Organization. SAVE LIVES: Clean Your Hands: WHO's global annual call to action for health workers. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2017.
37. Boyce JM. Update on hand hygiene. *Am J Infect Control.* 2013;41(5 suppl):S94-S96.
38. Bissett L. Can alcohol hand rubs increase compliance with hand hygiene? *Br J Nurs.* 2002;11:1072, 1074-1077.
39. Siegel JH, Korniewicz DM. Keeping patients safe: an interventional hand hygiene study at an oncology center. *Clin J Oncol Nurs.* 2007;11:643-646.
40. Marra AR, Moura DF Jr, Paes AT, dos Santos OF, Edmond MB. Measuring rates of hand hygiene adherence in the intensive care setting: a comparative study of direct observation, product usage, and electronic counting devices. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010;31:796-801.
41. Boyce JM. Modern technologies for improving cleaning and disinfection of environmental surfaces in hospitals [serial online]. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2016;5:10.
42. Livadiotti S, Milano GM, Serra A, Folgori L, Jenkner A, Castagnola E, Cesaro S, Rossi MR, Barone A, Zanazzo G, Nesi F, Licciardello M, De Santis R, Ziino O, Cellini M, Porta F, Caselli D, Pontrelli G. Infectious Diseases Working Group of the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. A survey on hematology-oncology pediatric AIEOP centers; prophylaxis, empirical therapy and nursing prevention procedures of infectious complications. *Haematologica.* 2012;97:147-50.
43. Sodre da Costa LS, Neves VM, Marra AR, et al. Measuring hand hygiene compliance in a hematology-oncology unit: a comparative study of methodologies. *Am J Infect Control.* 2013;41:997-1000.
44. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Disease Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep.* 2000;49:1-125,CE121-127.
45. Gardner A, Mattiuzzi G, Faderl S, et al. Randomized comparison of cooked and noncooked diets in patients undergoing remission induction therapy for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26:5684-5688.
46. Ariza-Heredia EJ, Kontoyiannis DP. Our recommendations for avoiding exposure to fungi outside the hospital for patients with haematological cancers. *Mycoses.* 2014;57:336-341.
47. Food Safety and Inspection Service, US Department of Agriculture. Food Safety for People with Cancer. Washington, DC: US Department of Agriculture; 2006. fsis.usda.gov/PDF/Food_Safety_for_People_with_Cancer.pdf. Accessed August 21, 2017.
48. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Preface Bone Marrow Transplant.* 2009;44:453-455.
49. Moody K, Finlay J, Mancuso C, Charlson M. Feasibility and safety of a pilot randomized trial of infection rate: neutropenic diet versus standard food safety guidelines. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28:126-133.
50. Trifilio S, Helenowski I, Giel M, et al. Questioning the role of a neutropenic diet following hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:1385-1390.
51. Chong Y, Yakushiji H, Ito Y, Kamimura T. Clinical impact of fluoroquinolone prophylaxis in neutropenic patients with hematological malignancies. *Int J Infect Dis.* 2011;15:e277-e281.
52. Mikulska M, Averbuch D, Tissot F, et al. Fluoroquinolone prophylaxis in haematological cancer patients with neutropenia: ECIL critical appraisal of previous guidelines. *J Infect.* 2018; 76:20-37.
53. Cattaneo C, Quaresmini G, Casari S, et al. Recent changes in bacterial epidemiology and the emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* among patients with haematological malignancies: results of a prospective study on 823 patients at a single institution. *J Antimicrob Chemother.* 2008;61: 721-728.

54. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, et al. Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1:CD004386.
55. Akan H, Antia VP, Kouba M, et al. Preventing invasive fungal disease in patients with haematological malignancies and the recipients of haematopoietic stem cell transplantation: practical aspects. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(suppl 3):iii5-iii16.
56. Kruger WH, Bohlius J, Cornely OA, et al. Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. *Ann Oncol*. 2005;16: 1381-1390.
57. Baden LR, Swaminathan S, Angarone M, et al. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 22016, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14:882-913.
58. Dietrich M, Gaus W, Vossen J, van der Waaij D, Wendt F. Protective isolation and antimicrobial decontamination in patients with high susceptibility to infection. A prospective cooperative study of gnotobiotic care in acute leukemia patients. I: clinical results. *Infection*. 1977;5:107-114.
59. Levine AS, Siegel SE, Schreiber AD, et al. Protected environments and prophylactic antibiotics. A prospective controlled study of their utility in the therapy of acute leukemia. *N Engl J Med*. 1973;288:477-483.
60. Benet T, Nicolle MC, Thiebaut A, et al. Reduction of invasive aspergillosis incidence among immunocompromised patients after control of environmental exposure. *Clin Infect Dis*. 2007;45: 682-686.
61. Vonberg RP, Gastmeier P. Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect*. 2006;63:246-254.
62. Anaissie EJ, Penzak SR, Dignani MC. The hospital water supply as a source of nosocomial infections: a plea for action. *Arch Intern Med*. 2002;162:1483-1492.
63. Exner M, Kramer A, Lajoie L, Gebel J, Engelhart S, Hartemann P. Prevention and control of health care-associated water-borne infections in health care facilities. *Am J Infect Control*. 2005;33(5 suppl 1):S26-S40.
64. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. Recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HIPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. *Am J Infect Control*. 2002;30:S1-S46.
65. Gasink LB, Brennan PJ. Isolation precautions for antibiotic-resistant bacteria in healthcare settings. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22:339-344.
66. Abad C, Fearday A, Safdar N. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2010;76: 97-102.
67. Gudiol C, Tubau F, Calatayud L, et al. Bacteraemia due to multidrug-resistant Gram-negative bacilli in cancer patients: risk factors, antibiotic therapy and outcomes. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:657-663.
68. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(suppl 1):1-55.
69. Ruhnke M, Arnold R, Gastmeier P. Infection control issues in patients with haematological malignancies in the era of multidrug-resistant bacteria. *Lancet Oncol*. 2014;15:e606-e619.
70. Huang SS, Datta R, Platt R. Risk of acquiring antibiotic-resistant bacteria from prior room occupants. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1945-1951.
71. Huang R, Mehta S, Weed D, Price CS. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival on hospital fomites. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:1267-1269.
72. Drees M, Snydman DR, Schmid CH, et al. Prior environmental contamination increases the risk of acquisition of vancomycin-resistant enterococci. *Clin Infect Dis*. 2008;46:678-685.
73. Shaughnessy MK, Micielli RL, DePestel DD, et al. Evaluation of hospital room assignment and acquisition of *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32:201-206.
74. Centers for Disease Control and Prevention. Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings. Updated: 2016. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. cdc.gov/infectioncontrol/guidelines/mdro/prevention-control.html. Accessed March 29, 2018.
75. Muto CA, Jernigan JA, Ostrowsky BE, et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and enterococcus. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:362-386.
76. Arnan M, Gudiol C, Calatayud L, et al. Risk factors for, and clinical relevance of, faecal extended-spectrum beta-lactamase producing *Escherichia coli* (ESBL-EC) carriage in neutropenic patients with haematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:355-360.
77. Buehlmann M, Frei R, Fenner L, Dangel M, Fluckiger U, Widmer AF. Highly effective regimen for decolonization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carriers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008;29:510-516.
78. Decker BK, Palmore TN. Universal decolonization was better than MRSA screening and isolation for preventing nosocomial ICU infections [serial online]. *Ann Intern Med*. 2013;159:JC4.
79. Mendes ET, Ranzani OT, Marchi AP, et al. Chlorhexidine bathing for the prevention of colonization and infection with multidrug-resistant microorganisms in a hematopoietic stem cell transplantation unit over a 9-year period: impact on chlorhexidine susceptibility [serial online]. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e5271.
80. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis*. 2011;52:285-292.
81. Bass P, Karki S, Rhodes D, et al. Impact of chlorhexidine-impregnated washcloths on reducing incidence of vancomycin-resistant enterococci colonization in hematology-oncology patients. *Am J Infect Control*. 2013;41:345-348.
82. Horner C, Mawer D, Wilcox M. Reduced susceptibility to chlorhexidine in staphylococci: is it increasing and does it matter? *J Antimicrob Chemother*. 2012;67:2547-2559.
83. Kizny Gordon AE, Mathers AJ, Cheong EYL, et al. The hospital water environment as a reservoir for Carbapenem-resistant organisms causing hospital-acquired infections – a systematic review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2017;64:1435-1444.
84. Chemaly RF, Simmons S, Dale C Jr, et al. The role of the healthcare environment in the spread of multidrug-resistant organisms: update on current best practices for containment. *Ther Adv Infect Dis*. 2014;2:79-90.
85. Huskins WC, Huckabee CM, O'Grady NP, et al. Intervention to reduce transmission of resistant bacteria in intensive care. *N Engl J Med*. 2011;364:1407-1418.
86. Adachi JA, Perego C, Graviss L, et al. The role of interventional molecular epidemiology in controlling clonal clusters of multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa* in critically ill cancer patients. *Am J Infect Control*. 2009;37:442-446.
87. Prematunge C, MacDougall C, Johnstone J, et al. VRE and VSE bacteremia outcomes in the era of effective VRE therapy: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:26-35.
88. DiazGranados CA, Zimmer SM, Klein M, Jernigan JA. Comparison of mortality associated with vancomycin-resistant and vancomycin-susceptible enterococcal bloodstream infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;41:327-333.

89. Hachem R, Graviss L, Hanna H, et al. Impact of surveillance for vancomycin-resistant enterococci on controlling a bloodstream outbreak among patients with hematologic malignancy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2004;25:391-394.
90. McFarland LV, Mulligan ME, Kwok RY, Stamm WE. Nosocomial acquisition of *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med.* 1989; 320:204-210.
91. O'Connor JR, Johnson S, Gerding DN. *Clostridium difficile* infection caused by the epidemic BI/NAP1/027 strain. *Gastroenterology.* 2009;136:1913-1924.
92. Gerding DN, Muto CA, Owens RC Jr. Measures to control and prevent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(suppl 1):S43-S49.
93. Kamboj M, Son C, Cantu S, et al. Hospital-onset *Clostridium difficile* infection rates in persons with cancer or hematopoietic stem cell transplant: a C3IC Network report. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:1162-1165.
94. Cowling BJ, Ip DK, Fang VJ, et al. Aerosol transmission is an important mode of influenza A virus spread [serial online]. *Nat Commun.* 2013;4:1935.
95. Gralton J, Tovey ER, McLaws ML, Rawlinson WD. Respiratory virus RNA is detectable in airborne and droplet particles. *J Med Virol.* 2013;85:2151-2159.
96. Shah DP, Ghantaji SS, Mulanovich VE, Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients. *Am J Blood Res.* 2012; 2:203-218.
97. Englund J, Feuchtlinger T, Ljungman P. Viral infections in immunocompromised patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17(1 suppl):S2-S5.
98. Raad I, Abbas J, Whimby E. Infection control of nosocomial respiratory viral disease in the immunocompromised host. *Am J Med.* 1997;102:48-52; discussion 53-54.
99. von Lilienfeld-Toal M, Berger A, Christopheit M, et al. Community acquired respiratory virus infections in cancer patients – guideline on diagnosis and management by the Infectious Diseases Working Party of the German Society for Haematology and Medical Oncology. *Eur J Cancer.* 2016;67: 200-212.
100. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(suppl 5):S344-S351.
101. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD006207.
102. Hall CB. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the “Cold War” has not ended. *Clin Infect Dis.* 2000;31:590-596.
103. Sokol KA, De la Vega-Diaz I, Edmondson-Martin K, et al. Masks for prevention of respiratory viruses on the BMT unit: results of a quality initiative. *Transplant Infect Dis.* 2016;18: 965-967.
104. Zhu Y, Zembower TR, Metzger KE, Lei Z, Green SJ, Qi C. Investigation of respiratory syncytial virus outbreak on an adult stem cell transplant unit by use of whole-genome sequencing. *J Clin Microbiol.* 2017;55:2956-2963.
105. Kassis C, Champlin RE, Hachem RY, et al. Detection and control of a nosocomial respiratory syncytial virus outbreak in a stem cell transplantation unit: the role of palivizumab. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2010;16:1265-1271.
106. Nabeya D, Kinjo T, Parrott GL, et al. The clinical and phylogenetic investigation for a nosocomial outbreak of respiratory syncytial virus infection in an adult hemato-oncology unit. *J Med Virol.* 2017;89:1364-1372.
107. Burke CW, Bridges O, Brown S, Rahija R, Russell CJ. Mode of parainfluenza virus transmission determines the dynamics of primary infection and protection from reinfection [serial online]. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003786.
108. Piralla A, Percivalle E, Di Cesare-Merlone A, Locatelli F, Gerna G. Multicenter nosocomial outbreak of parainfluenza virus type 3 infection in a pediatric oncohematology unit: a phylogenetic study. *Haematologica.* 2009;94:833-839.
109. Harvala H, Gaunt E, McIntyre C, et al. Epidemiology and clinical characteristics of parainfluenza virus 3 outbreak in a haemato-oncology unit. *J Infect.* 2012;65:246-254.
110. Wong BC, Lee N, Li Y, et al. Possible role of aerosol transmission in a hospital out-break of influenza. *Clin Infect Dis.* 2010;51: 1176-1183.
111. Buchbinder N, Dumesnil C, Piquier D, et al. Pandemic A/H1N1/2009 influenza in a paediatric haematology and oncology unit: successful management of a sudden outbreak. *J Hosp Infect.* 2011;79:155-160.
112. Chironna M, Tafuri S, Santoro N, Prato R, Quarto M, Germinario CA. A nosocomial outbreak of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in a paediatric oncology ward in Italy, October–November 2009 [serial online]. *Euro Surveill.* 2010;15: pii:19.454.
113. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1982;306:1010-1012.
114. Vénard V, Carret A, Corsaro D, Bordigoni P, Le Faou A. Genotyping of adenoviruses isolated in an outbreak in a bone marrow transplant unit shows that diverse strains are involved. *J Hosp Infect.* 2000;44:71-74.
115. Swartling L, Allard A, Torlen J, Ljungman P, Mattsson J, Sparrelid E. Prolonged outbreak of adenovirus A31 in allogeneic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2015;17:785-794.
116. Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control [serial online]. *Exp Mol Med.* 2015;47:e181.
117. Milano F, Campbell AP, Guthrie KA, et al. Human rhinovirus and coronavirus detection among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Blood.* 2010;115:2088-2094.
118. Myatt TA, Johnston SL, Zuo Z, et al. Detection of airborne rhinovirus and its relation to outdoor air supply in office environments. *Am J Resp Crit Care Med.* 2004;169:1187-1190.
119. Cutino-Moguel T, Lauinger IL, Srivastava S, Zuckerman M, Tong CY, Devereux S. Analysis of a potential cluster of rhinovirus infections in patients and staff on two haemato-oncology wards. *J Clin Virol.* 2014;60:57-59.
120. Panda S, Mohakud NK, Pena L, Kumar S. Human metapneumovirus: review of an important respiratory pathogen. *Int J Infect Dis.* 2014;25:45-52.
121. Hoellein A, Hecker J, Hoffmann D, et al. Serious outbreak of human metapneumovirus in patients with hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57:623-627.
122. Ho KY, Singh KS, Habib AG, et al. Mild illness associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus infection: lessons from a prospective seroepidemiologic study of health-care workers in a teaching hospital in Singapore. *J Infect Dis.* 2004;189: 642-647.
123. Patrick DM, Petric M, Skowronski DM, et al. An outbreak of human coronavirus OC43 infection and serological cross-reactivity with SARS coronavirus. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17:330-336.
124. Rubin LG, Kohn N, Nullet S, Hill M. Reduction in rate of nosocomial respiratory virus infections in a children’s hospital associated with enhanced isolation precautions. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:152-156.
125. Sung AD, Sung JAM, Thomas S, et al. Universal mask usage for reduction of respiratory viral infections after stem cell transplant: a prospective trial. *Clin Infect Dis.* 2016;63:999-1006.
126. Lehnert N, Tabatabai J, Prifert C, et al. Long-term shedding of

- influenza virus, parainfluenza virus, respiratory syncytial virus and nosocomial epidemiology in patients with hematological disorders [serial online]. *PLoS One*. 2016;11:e0148258.
127. Lehnert N, Schnitzler P, Geis S, et al. Risk factors and containment of respiratory syncytial virus outbreak in a hematology and transplant unit. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48:1548-1553.
 128. Marks PJ, Vipond IB, Carlisle D, Deakin D, Fey RE, Caul EO. Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiol Infect*. 2000;124:481-487.
 129. Sheahan A, Copeland G, Richardson L, et al. Control of norovirus outbreak on a pediatric oncology unit. *Am J Infect Control*. 2015;43:1066-1069.
 130. Simon A, Schildgen O, Maria Eis-Hubinger A, et al. Norovirus outbreak in a pediatric oncology unit. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41:693-699.
 131. Rogers M, Weinstock DM, Eagan J, Kiehn T, Armstrong D, Sepkowitz KA. Rotavirus outbreak on a pediatric oncology floor: possible association with toys. *Am J Infect Control*. 2000;28:378-380.
 132. Green KY. Norovirus infection in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:717-723.
 133. Sukhrie FH, Siebenga JJ, Beersma MF, Koopmans M. Chronic shedders as reservoir for nosocomial transmission of norovirus. *J Clin Microbiol*. 2010;48:4303-4305.
 134. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39:S1-34.
 135. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:1-45.
 136. Steinberg JP, Robichaux C, Tejedor SC, Reyes MD, Jacob JT. Distribution of pathogens in central line-associated blood-stream infections among patients with and without neutropenia following chemotherapy: evidence for a proposed modification to the current surveillance definition. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:171-175.
 137. Centers for Disease Control and Prevention. Bloodstream Infection Event (Central Line-Associated Bloodstream Infection and Non-Central Line Associated Blood-stream Infection). Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/4PSC_CLABScurrent.pdf. Accessed March 23, 2018.
 138. Zakhour R, Chafdari AM, Raad II. Catheter-related infections in patients with haematological malignancies: novel preventive and therapeutic strategies. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:e241-e250.
 139. Mueller BU, Skelton J, Callender DP, et al. A prospective randomized trial comparing the infectious and noninfectious complications of an externalized catheter versus a subcutaneously implanted device in cancer patients. *J Clin Oncol*. 1992;10:1943-1948.
 140. Lim MY, Al-Kali A, Ashrani AA, et al. Comparison of complication rates of Hickman catheters versus peripherally inserted central catheters in patients with acute myeloid leukemia undergoing induction chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2013;54:1263-1267.
 141. Richters A, van Vliet M, Peer PG, et al. Incidence of and risk factors for persistent Gram-positive bacteraemia and catheter-related thrombosis in haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49:264-269.
 142. Groeger JS, Lucas AB, Thaler HT, et al. Infectious morbidity associated with long-term use of venous access devices in patients with cancer. *Ann Intern Med*. 1993;119:1168-1174.
 143. Akahane A, Sone M, Ehara S, et al. Central venous port-related infection in patients with malignant tumors: an observational study. *Ups J Med Sci*. 2012;117:300-308.
 144. Biffi R, Pozzi S, Agazzi A, et al. Use of totally implantable central venous access ports for high-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell transplantation: results of a monocentre series of 376 patients. *Ann Oncol*. 2004;15:296-300.
 145. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect*. 2011;78:26-30.
 146. Goltz JP, Scholl A, Ritter CO, Wittenberg G, Hahn D, Kickuth R. Peripherally placed totally implantable venous-access port systems of the forearm: clinical experience in 763 consecutive patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:1159-1167.
 147. Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, Maki DG, Safdar N. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:908-918.
 148. Bertoglio S, Faccini B, Lalli L, Cafiero F, Bruzzi P. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients under chemotherapy: a prospective study on the incidence of complications and overall failures. *J Surg Oncol*. 2016;113:708-714.
 149. Lorente L, Henry C, Martin MM, Jimenez A, Mora ML. Central venous catheter-related infection in a prospective and observational study of 2,595 catheters. *Crit Care*. 2005;9:R631-R635.
 150. Ge X, Cavallazzi R, Li C, Pan SM, Wang YW, Wang FL. Central venous access sites for the prevention of venous thrombosis, stenosis and infection [serial online]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;3:CD004084.
 151. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37:1288-1301.
 152. See I, Freifeld AG, Magill SS. Causative organisms and associated antimicrobial resistance in healthcare-associated, central line-associated bloodstream infections from oncology settings, 2009-2012. *Clin Infect Dis*. 2016;62:1203-1209.
 153. Raad I, Costerton W, Sabharwal U, Sacilowski M, Anaissie E, Bodey GP. Ultrastructural analysis of indwelling vascular catheters: a quantitative relationship between luminal colonization and duration of placement. *J Infect Dis*. 1993;168:400-407.
 154. Anaissie E, Samonis G, Kontoyiannis D, et al. Role of catheter colonization and infrequent hematogenous seeding in catheter-related infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14:134-137.
 155. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ, et al. Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1994;15:231-238.
 156. Miller JM, Goetz AM, Squier C, Muder RR. Reduction in nosocomial intravenous device-related bacteremias after institution of an intravenous therapy team. *J Intraven Nurs*. 1996;19:103-106.
 157. Hunter MR. Development of a vascular access team in an acute care setting. *J Infus Nurs*. 2003;26:86-91.
 158. Ruschulte H, Franke M, Gastmeier P, et al. Prevention of central venous catheter related infections with chlorhexidine gluconate impregnated wound dressings: a randomized controlled trial. *Ann Hematol*. 2009;88:267-272.
 159. Carrer S, Bocchi A, Bortolotti M, et al. Effect of different sterile barrier precautions and central venous catheter dressing on the skin colonization around the insertion site. *Minerva Anesthesiol*. 2005;71:197-206.
 160. Rinke ML, Chen AR, Bundy DG, et al. Implementation of a central line maintenance care bundle in hospitalized pediatric oncology patients. *Pediatrics*. 2012;130:e996-e1004.
 161. Kamboj M, Blair R, Bell N, et al. Use of disinfection cap to reduce central-line-associated bloodstream infection and blood culture contamination among hematology-oncology patients.

- Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:1401-1408.
162. Sweet MA, Cumpston A, Briggs F, Craig M, Hamadani M. Impact of alcohol-impregnated port protectors and needleless neutral pressure connectors on central line-associated bloodstream infections and contamination of blood cultures in an inpatient oncology unit. *Am J Infect Control.* 2012;40:931-934.
 163. Raad I, Reitzel R, Jiang Y, Chemaly RF, Dvorak T, Hachem R. Anti-adherence activity and antimicrobial durability of anti-infective-coated catheters against multidrug-resistant bacteria. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62:746-750.
 164. Viola GM, Rosenblatt J, Raad II. Drug eluting antimicrobial vascular catheters: Progress and Promise.
 165. Chatzinikolaou I, Zipf TF, Hanna H, et al. Minocycline-ethylenediaminetetraacetate lock solution for the prevention of implantable port infections in children with cancer. *Clin Infect Dis.* 2003;36:116-119.
 166. Schoot RA, van Ommen CH, Stijnen T, et al. Prevention of central venous catheter-associated bloodstream infections in paediatric oncology patients using 70% ethanol locks: a randomised controlled multi-centre trial. *Eur J Cancer.* 2015;51:2031-2038.
 167. Ramos ER, Reitzel R, Jiang Y, et al. Clinical effectiveness and risk of emerging resistance associated with prolonged use of antibiotic-impregnated catheters: more than 0.5 million catheter days and 7 years of clinical experience. *Crit Care Med.* 2011;39:245-251.
 168. Sammon J, Trinh VQ, Ravi P, et al. Health care-associated infections after major cancer surgery: temporal trends, patterns of care, and effect on mortality. *Cancer.* 2013;119:2317-2324.
 169. Rolston KV, Neshler L, Tarrand JT. Current microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a retrospective review. *Infect Dis Ther.* 2014;3:245-256.
 170. Hernaiz-Leonardo JC, Golzarri MF, Cornejo-Juarez P, et al. Microbiology of surgical site infections in patients with cancer: a 7-year review. *Am J Infect Control.* 2017;45:761-766.
 171. Bhattacharya S, Goel G, Mukherjee S, Bhaumik J, Chandy M. Epidemiology of antimicrobial resistance in an oncology center in eastern India. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2015;36:864-866.
 172. Allegranzi B, Bischoff P, de Jonge S, et al. New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:e276-e287.
 173. Otter JA, French GL. Survival of nosocomial bacteria and spores on surfaces and inactivation by hydrogen peroxide vapor. *J Clin Microbiol.* 2009;47:205-207.
 174. Otter JA, Yezli S, Salkeld JA, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to the transmission of hospital pathogens and an overview of strategies to address contaminated surfaces in hospital settings. *Am J Infect Control.* 2013;41:S6-S11.
 175. Rzezutka A, Cook N. Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS Microbiol Rev.* 2004;28:441-453.
 176. Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review [serial online]. *BMC Infect Dis.* 2006;6:130.
 177. Havill NL, Havill HL, Mangione E, Dumigan DG, Boyce JM. Cleanliness of portable medical equipment disinfected by nursing staff. *Am J Infect Control.* 2011;39:602-604.
 178. Munoz-Price LS, Birnbach DJ, Lubarsky DA, et al. Decreasing operating room environmental pathogen contamination through improved cleaning practice. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:897-904.
 179. Haas JP, Menz J, Dusza S, Montecalvo MA. Implementation and impact of ultraviolet environmental disinfection in an acute care setting. *Am J Infect Control.* 2014;42:586-590.
 180. Beal A, Mahida N, Staniforth K, Vaughan N, Clarke M, Boswell T. First UK trial of Xenex PX-UV, an automated ultraviolet room decontamination device in a clinical haematology and bone marrow transplantation unit. *J Hosp Infect.* 2016;93:164-168.
 181. Ghantaji SS, Stibich M, Stachowiak J, et al. Non-inferiority of pulsed xenon UV light versus bleach for reducing environmental *Clostridium difficile* contamination on high-touch surfaces in *Clostridium difficile* infection isolation rooms. *J Med Microbiol.* 2015;64:191-194.
 182. Marra AR, Schweizer ML, Edmond MB. No-touch disinfection methods to decrease multidrug-resistant organism infections: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39:20-31.
 183. Anderson DJ, Chen LF, Weber DJ, et al. Enhanced terminal room disinfection and acquisition and infection caused by multidrug-resistant organisms and *Clostridium difficile* (the Benefits of Enhanced Terminal Room Disinfection study): a cluster-randomised, multicentre, crossover study. *Lancet.* 2017;389:805-814.
 184. Hosein I, Madeloso R, Nagaratnam W, Villamaria F, Stock E, Jinadatha C. Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet light device for isolation room disinfection in a United Kingdom hospital. *Am J Infect Control.* 2016;44:e157-e161.
 185. El Haddad L, Ghantaji SS, Stibich M, et al. Evaluation of a pulsed xenon ultraviolet disinfection system to decrease bacterial contamination in operating rooms [serial online]. *BMC Infect Dis.* 2017;17:672.
 186. Robilotti E, Kamboj M. Integration of whole-genome sequencing into infection control practices: the potential and the hurdles. *J Clin Microbiol.* 2015;53:1054-1055.
 187. Kwong JC, Mercouliou K, Tomita T, et al. Prospective whole-genome sequencing enhances national surveillance of *Listeria monocytogenes*. *J Clin Microbiol.* 2016;54:333-342.
 188. Halpern MT, Yabroff KR. Prevalence of outpatient cancer treatment in the United States: estimates from the Medical Panel Expenditures Survey (MEPS). *Cancer Invest.* 2008;26:647-651.
 189. Ariza-Heredia EJ, Chemaly RF. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11:2606-2614.
 190. Sipsas NV, Kontoyiannis DP. Occupation, lifestyle, diet, and invasive fungal infections. *Infection.* 2008;36:515-525.
 191. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control.* 2016;44:1016-1021.
 192. Tverdek FP, Rolston KV, Chemaly RF. Antimicrobial stewardship in patients with cancer. *Pharmacotherapy.* 2012;32:722-734.
 193. Robilotti E, Holubar M, Seo SK, Deresinski S. Feasibility and applicability of antimicrobial stewardship in immunocompromised patients. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30:346-353.

Частое обследование больных с метастатическим раком предстательной железы может быть необоснованным

«Важно признать, что частые обследования не только связаны с лишними затратами, но и могут являться причиной дополнительного стресса и напрасной тратой времени, отнятого у семьи и работы».

Рон Голан, MD

Результаты нового исследования подтверждают, что у мужчин с метастатическим раком предстательной железы частое обследование, например проведение визуализационных методов исследования или анализ на простат-специфический антиген (ПСА), в конце жизни не влияют на выживаемость и качество лечения (*Cancer*. 2018;124:2212-2219). Кроме того, исследователи установили, что дополнительное обследование таких пациентов увеличивает затраты здравоохранения почти на 40%. Как отмечают авторы, активный мониторинг и агрессивная терапия в этот период могут привести к ухудшению качества жизни, стрессовым состояниям и дополнительным проблемам со здоровьем.

«Уже довольно давно известно, что наибольшие затраты на лечение приходятся на последние шесть месяцев жизни, независимо от причины смерти», — говорит один из авторов исследования, Джим К. Ху (Jim C. Hu) из Отделения онкоурологии им. Роланда Линча Медицинского колледжа Вейл Корнелл / Нью-Йоркской пресвитерианской больницы. Однако, добавляет он, необходимость таких затрат трудно оправдать и оценить объективно. «Мы первыми попытались критически оценить затраты на визуализационные методы исследования и анализы на ПСА в конце жизни больных метастатическим раком простаты.

Важно показать, что дополнительные тесты не продлевают жизнь таких больных и не улучшают ее качество, по сравнению с остальными».

Д-р Ху и его коллеги использовали данные программы SEER (Наблюдение, эпидемиология и конечные результаты) и программы Medicare, касающиеся мужчин с метастатическим раком предстательной железы, за период с 2004 по 2012 г. Из 3026 мужчин с таким диагнозом 26,1% (791 пациент) были отнесены к «чрезмерным пользователям» диагностических тестов. На основании критериев 3-й Рабочей группы по клиническим исследованиям рака предстательной железы (Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3) авторы определили чрезмерное использование как ПСА-тестирование чаще одного раза в месяц, визуализационные исследования (позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ; компьютерная томография — КТ; магнитно-резонансная томография — МРТ) брюшной полости и таза или сканирование костей три раза и более за 6-месячный период.

Мужчины, которым было выполнено семь и более ПСА-тестов, три и более процедур сканирования костей или по крайней мере две ПЭТ, КТ или МРТ в течение 6 мес, также считались «чрезмерными пользователями». Визуализационные исследования и тесты на сывороточные опухолевые маркеры идентифицировались с помощью кодов Системы кодирования стандартных медицинских процедур (Healthcare Common Procedure Coding System), Современной терминологии по медицинским процедурам (Current Procedural Terminology) или Международной классификации болезней 9-го пересмотра.

Кто является «чрезмерным пользователем»?

Из всех участников исследования 97 (12%) пациентов были признаны

«чрезмерными пользователями» как ПСА-тестов, так и визуализационных методов исследования; 383 пациента (49%) — только визуализационных ис-

Ключевые положения

- Чрезмерное мониторирование пациентов с метастатическим раком предстательной железы часто не оправдано.
- Пациенты, склонные к «чрезмерному» использованию различных методов обследования, — обычно мужчины более молодого возраста, состоящие в браке и имеющие более высокий социально-экономический статус (уровень образования и дохода).
- «Чрезмерное» использование различных методов обследования значительно увеличивает расходы системы здравоохранения, но не влияет на качество лечения.

следований и 311 (39%) — только ПСА-тестов. Многофакторный анализ выявил несколько факторов, которые были с высокой степенью достоверности связаны с более высокой вероятностью частотой «чрезмерного» использования различных методов обследования: более молодой возраст ($p < 0,001$), более редкое посещение онколога ($p = 0,001$), уролога ($p = 0,008$), назначение химиотерапии в период до 6 мес после постановки диагноза ($p < 0,001$). И наоборот, пациенты, которые получали андрогенную депривационную терапию, отличались более низкой вероятностью «чрезмерного» тестирования ($p = 0,006$).

Имеет ли значение «чрезмерное» обследование?

Ни один из показателей качества медицинской помощи в конце жизни пациентов с метастатическим раком предстательной железы, оцениваемых в этом исследовании, существ-

венно не различался у «чрезмерных пользователей» и обычных больных. Эти показатели включали: более одного посещения отделения неотложной помощи (18,2% vs 15,7% соответственно); более одной госпитализации (20,1% vs 16,7% соответственно); лечение в отделении интенсивной терапии в последний месяц жизни (26,2% vs 22,7% соответственно); пребывание в больнице 14 дней и более (13,8% vs 12,3% соответственно) и сроки направления в больницу. Наиболее важный клинический показатель — смертность от рака предстательной железы — также незначительно различался между «чрезмерными пользователями» и обычными пациентами.

Исследователи отметили исходные различия между этими двумя группами в социально-экономическом статусе на основании данных переписи. «Однако, — отмечает доктор Ху, — при многофакторном анализе уровень дохода не ассоциировался с «чрезмерным» обследованием, и только промежуточный уровень образования был связан с меньшей вероятностью «чрезмерного» использования различных методов обследования, в отличие от высшего образования».

Несмотря на то что дополнительные обследования не принесли никаких преимуществ пациентам, четыре показателя затрат на медицинское обслуживание (затраты на лечение в течение первого года после постановки диагноза, затраты на лечение в последний год жизни, ежемесячные и ежегодные затраты) были значительно выше для «чрезмерных пользователей», по сравнению с обычными. Например, среднегодовые затраты составили соответственно \$ 50 643 и \$ 35 493.

По мнению ведущего автора исследования, Рона Голана (Ron Golan), сотрудника Отделения урологии Медицинского колледжа Вейл Корнелл / Нью-Йоркской пресвитерианской больницы, исследование продемонстрировало, что в конце жизни более активное участие пациента в принятии решения может быть оправданным. «Мы верим в индивидуальный подход, но предлагаем врачам не бояться разговаривать с паци-

ентами о том, чего те ждут от лечения. Важно признать, что слишком частые эпизоды обследования не только связаны с лишними затратами, но и могут являться причиной дополнительного стресса и напрасной тратой времени, отнятого у семьи и работы». Д-р Голан также отмечает: «Хотя наше исследование не изучало факторы, движущие людьми, склонными к «чрезмерному» обследованию, мы выявили связь между частотой визитов к специалисту и излишним использованием ресурсов. Это может отражать желание врача предложить пациенту что-либо иное помимо лекарственной терапии».

Уильям К. О (William K. Oh) и Эзра М. Гринспан (Ezra M. Greenspan), опытные специалисты-онкологи, работающие в крупных медицинских центрах Нью-Йорка, уверены, что большое число пациентов, включенных в исследование, позволяет сделать интересные наблюдения относительно характерных особенностей и связи клинических исходов с дополнительными обследованиями.

Д-р О, не участвовавший в этом исследовании, говорит, что самую большую озабоченность при интерпретации результатов вызывает тот факт, что во многих случаях интенсивно обследуемые пациенты вынуждены были наблюдаться гораздо тщательнее, поскольку их заболевания носили более агрессивный характер. «Например, пациенты, получающие химиотерапию и, очевидно, чувствующие себя хуже, должны находиться под более интенсивным наблюдением. Есть и другие пациенты, которые также наблюдаются тщательно, хотя и не нуждаются в этом, однако какой процент они составляют от общего числа, по этому исследованию судить невозможно». Он также отмечает, что результаты очень немногих исследований могут действительно помочь клиницистам решить, как осуществлять мониторинг пациентов с опухолями предстательной железы, особенно в конце их жизни. «Клинические руководства, такие как руководство Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) и 2-й Рабочей группы по

ПСА (PSA Working Group 2), содержат схожие положения, однако они скорее основаны на клинической практике, чем на результатах научных исследований. В этом отношении данная статья предлагает новый взгляд на практическую ценность (или отсутствие таковой) интенсивного мониторинга метастатического рака предстательной железы».

В целом, д-р О соглашается с выводами авторов исследования о том, что мониторинг прогрессирования болезни вне клинических исследований должен ограничиваться теми пациентами, для которых он может повлиять на лечение. «Однако я думаю, что трудно заключить априори, влияют все эти «чрезмерные» обследования на лечение или нет. В моей практике, например, быстро растущий уровень ПСА в сочетании с появившимися новыми симптомами, такими как боль или утомляемость, заставили бы меня назначить визуализационные исследования. Я делаю это, потому что считаю, что это может повлиять на выбор лечения; например, я могу назначить лучевую терапию или поменять препарат. Я согласен, что обычные визуализационные процедуры у пациентов со стабильным заболеванием часто бесполезны. Я также считаю, что ПСА-тест относительно недорог и, хотя он несовершенен, тем не менее, может быть полезен для определения быстро прогрессирующего заболевания на ранней стадии».

Д-р О сомневается, что результаты этого исследования изменят существующую клиническую практику, поскольку оно является наблюдательным и не доказывает, что интенсивный мониторинг не улучшает качество жизни и даже не увеличивает ее продолжительность. Однако, по его мнению, исследование привлекает внимание к важному вопросу. Он считает, что настало время для разработки национальных клинических рекомендаций, которые позволили бы более тщательно стратифицировать пациентов с учетом риска прогрессирования заболевания и возможностей медицинского вмешательства.