



Факторы риска развития онкопатологии

Друк И. В., Семенова Е. В., Логинова Е. Н., Кореннова О. Ю., Семенкин А. А., Лялюкова Е. А., Надей Е. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Омск, ул. Ленина, д. 12, Россия

Для цитирования: Друк И. В., Семенова Е. В., Логинова Е. Н., Кореннова О. Ю., Семенкин А. А., Лялюкова Е. А., Надей Е. В. Факторы риска развития онкопатологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 116–128. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-116-128

✉ Для переписки:

Семенова

Елена

Владимировна

sel.92@mail.ru

Друк Инна Викторовна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Семенова Елена Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог клиники

Логинова Екатерина Николаевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Кореннова Ольга Юрьевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Семенкин Александр Анатольевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

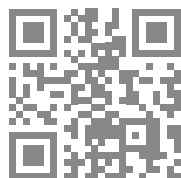
Лялюкова Елена Александровна, д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Надей Елена Витальевна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО

Резюме

Стратегии профилактики направлены на изменение факторов риска окружающей среды и образа жизни, которые способствуют развитию рака. Скрининг выявляет аномалии до того, как они станут клинически очевидными, что позволяет проводить вмешательство либо до развития рака, либо на ранней стадии, когда лечение чаще всего эффективно. Несмотря на достоверные данные о факторах, снижающих риск возникновения новообразований, в рутинной клинической практике эффективность канцерпревенции по-прежнему недостаточно высока. Это определяет высокую значимость темы настоящего обзора, в котором суммированы актуальные научные данные о факторах риска развития онкопатологии и способах влияния на них. Рассмотрены такие факторы риска как образ жизни, употребление алкоголя и табакокурение, физическая активность, питание и другие факторы внешней среды. Большая роль отдается инфекциям, что также рассмотрено в настоящем обзоре. Освещен прием витаминов и микроэлементов с целью профилактики рака, а также влияние некоторых препаратов, принимаемым для лечения неонкологических заболеваний, на развитие онкопатологии.

EDN: ZEAKCC



Цель обзора — представить анализ современных литературных данных о способах канцеропревенции.

Ключевые слова: профилактика рака, факторы риска, онкология

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



Risk factors of malignancy

I. V. Druk, E. V. Semenova, E. N. Loginova, O. Yu. Korennova, A. A. Semyonkin, E. A. Lyalyukova, E. V. Nadey
Omsk State Medical University, 12, Lenina str., Omsk, 644099 Russia

For citation: Druk I. V., Semenova E. V., Loginova E. N., Korennova O. Yu., Semyonkin A. A., Lyalyukova E. A., Nadey E. V. Risk factors of malignancy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 116–128. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-116-128

✉ **Corresponding author:**

Elena V. Semenova
sel.92@mail.ru

Inna V. Druk, Head of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; ORCID: 0000–0001–8317–7765, Scopus Author ID: 56165927600

Elena V. Semenova, Cardiologist of University Clinic; ORCID: 0000–0003–1375–017X

Ekaterina N. Loginova, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), PhD, Associate Professor; ORCID: 0000–0002–0601–7044, Scopus Author ID: 57190962149, Researcher ID: ABH-4244–2020

Olga Yu. Korennova, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; ORCID: 0000–0001–8047–5521

Alexandre A. Semyonkin, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Professor; ORCID: 0000–0002–3786–9995, Researcher ID: C-7195–2014

Elena A. Lyalyukova, Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), MD, Associate Professor; ORCID: 0000–0003–4878–0838

Elena V. Nadey, Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Family Medicine (Postgraduate education), PhD; ORCID: 0000–0003–0440–7118

Summary

Prevention strategies aim to change environmental and lifestyle risk factors that contribute to the development of cancer. Screening detects abnormalities before they become clinically apparent, allowing intervention either before cancer develops or at an early stage when treatment is most likely to be effective. Despite reliable data on factors that reduce the risk of neoplasms, in routine clinical practice, the effectiveness of cancer prevention is still not high enough. This determines the high importance of the topic of this review, which summarizes the current scientific data on risk factors for the development of oncopathology and ways to influence them. Such risk factors as lifestyle, alcohol and tobacco use, physical activity, nutrition and other environmental factors are considered. A large role is given to infections, which is also considered in this review. The article highlights the intake of vitamins and microelements for the purpose of cancer prevention, as well as the influence of certain drugs taken to treat non-oncological diseases on the development of oncopathology.

The purpose of the review is to present an analysis of current literature data on the methods of cancer prevention.

Keywords: cancer prevention, risk factors, oncology

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Повлиять на смертность от многих видов рака можно как с помощью скрининга и профилактики. Скрининг выявляет аномалии до того, как они станут клинически очевидными, что позволяет проводить вмешательство либо до развития рака, либо на ранней стадии, когда лечение чаще всего эффективно. Стратегии профилактики направлены на изменение условий окружающей среды и образа жизни, которые способствуют развитию

рака [1, 2]. Несмотря на достоверные данные о факторах, снижающих риск возникновения новообразований, в рутинной клинической практике эффективность канцерпревенции по-прежнему недостаточно высока [3, 4]. Это определяет высокую значимость темы настоящего обзора, в котором суммированы актуальные научные данные о факторах риска развития онкопатологии и способах влияния на них.

Образ жизни

Образ жизни связан с различными злокачественными новообразованиями, в том числе такими как рак легких, колоректальный рак, рак предстательной железы и молочной железы [3]. Такие факторы риска, как употребление табака, избыточный вес,

неправильное питание и отсутствие физической активности являются причиной большинства смертей от рака [4, 5]. Мировые данные свидетельствуют о том, что аналогичный повышенный риск смертности от рака связан с курением,

употреблением алкоголя, диетой с низким содержанием фруктов и овощей, избыточным весом, малоподвижным образом жизни, загрязнением воздуха в городах, использованием твердого топлива и инфекциями [3]. Таким образом, влияя на перечисленные факторы, риск рака может быть значительно снижен [6–8].

К общим рекомендациям изменения образа жизни относят:

- полное ограничение табакокурения;
- физическая активность;
- поддержание здорового веса;

Табакокурение

Табакокурение является одной из наиболее важных предотвратимых причин развития рака, в мире на его долю приходится до 30% всех смертей от рака [10, 11]. Примерно половина всех курильщиков умирает от болезней, связанных с табаком, а взрослые курильщики теряют в среднем 13 лет жизни из-за употребления табака [12]. Табак действует на несколько стадий

- соблюдение диеты, богатой фруктами, овощами и цельнозерновыми продуктами, с низким содержанием насыщенных/трансжиров, красного мяса и переработанного мяса;
- ограничение употребления алкоголя;
- защита от инфекций, передающихся половым путем, включая вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ);
- защита от солнца и ограничение соляриев;
- регулярные обследования на рак молочной железы, шейки матки, колоректальный рак и рак легких (если применимо, на основании курения в анамнезе) [1, 7, 9].

канцерогенеза; он доставляет канцерогены непосредственно в ткани, вызывает раздражение и воспаление, нарушает естественные защитные барьеры организма [8]. Опасность табака чаще всего связана с курением сигарет, но также возникает с сигарами, трубками, бездымным табаком и воздействием окружающего (пассивного) табачного дыма [13–25].

Алкоголь

Определено несколько механизмов, объясняющих канцерогенность алкоголя [26]. Его растворяющие свойства могут позволить канцерогенам проникать через клеточные мембраны. Алкоголь повышает уровень эстрогена и влияет на метаболизм фолиевой кислоты. Алкоголь также может

действовать как раздражитель, вызывая увеличение деления клеток; как переносчик канцерогенов; как ингибитор метилирования ДНК; или в качестве прометаболита для идентифицированных канцерогенов, таких как ацетальдегид [26–28].

Физическая активность

Снижение физической активности связано с повышенным риском развития рака и, по мнению ученых, малоподвижный образ жизни связан с 5% случаев смерти от рака [29–32]. Однако оптимальная продолжительность, интенсивность и частота физической активности, которые могут обеспечить защиту от рака, неизвестны. Физическая активность в определенные периоды жизни, например, в подростковом возрасте, может обеспечить дополнительную защиту от болезней, особенно от рака молочной железы [8, 33, 34]. Наибольший и достоверный защитный эффект физической активности выявлен в отношении риска развития колоректального рака. К категории «вероятно», отнесено влияние физической активности на риск развития рака молочной железы после менопаузы и рака эндометрия [33, 34].

Большая физическая активность связана со снижением риска многих различных видов рака, но наиболее убедительные данные связаны со снижением риска рака толстой кишки и молочной железы [31, 35, 38–43]. Например, в метаанализе 52 исследований риск развития рака толстой кишки снизился на 24% при сравнении наиболее и наименее активных людей [35]. В последующем метаанализе, включавшем 21 исследование, были получены аналогичные данные о снижении риска

как для проксимального, так и для дистального рака толстой кишки [44]. В другом метаанализе повышенная физическая активность была связана с 16-процентным снижением риска развития аденоматозных полипов толстой кишки [45].

Было предложено несколько механизмов для объяснения возможного защитного эффекта физической активности, включая снижение циркулирующих уровней инсулина, гормонов и других факторов роста; влияние на уровень простагландинов; улучшение иммунной функции и изменение метаболизма желчных кислот [46–48].

Избыточный вес связан с повышенным риском развития 13 видов рака [49]. Использование методов снижения веса, включая бариатрическую хирургию, также приводит к снижению смертности от рака. В ретроспективном когортном исследовании бариатрическая хирургия была связана с 60-процентным снижением смертности от рака (5,5 против 13,3 на 10 000 человеко-лет) в течение семи лет наблюдения [50]. В другом ретроспективном когортном исследовании бариатрическая хирургия была связана с 33-процентным снижением общего риска рака, с более значительным снижением на 40–55% конкретных видов рака, связанных с массой тела: рак толстой кишки, постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия и рак поджелудочной железы [51].

Рацион питания

Конкретные компоненты диеты, а также общие режимы питания были изучены в связи с риском

развития рака. В целом не всегда было доказано, что диетические жиры, фрукты и овощи влияют на

риск развития рака [52, 53]. Однако определенные режимы питания, а также потребление других питательных веществ, особенно некоторых микроэлементов, могут обеспечить определенную степень защиты от ряда злокачественных новообразований [54, 55].

Согласно рекомендациям Американского онкологического общества от 2020 года по диете и физической активности для профилактики рака, в которых рекомендуется здоровое питание, определяемое как употребление разнообразных овощей (темно-зеленые, красные и оранжевые, бобовые, богатые клетчаткой, и другие), фрукты и цельные зерна, а также ограничение или исключение красного и обработанного мяса, подслащенных сахаром напитков или продуктов с высокой степенью переработки и продуктов из очищенного зерна [54].

Метаанализ проспективных исследований «здорового» и «нездорового» режима питания выявил благоприятную связь между здоровым питанием и более низким риском некоторых видов рака [55]. В большом когортном исследовании средиземноморской диеты (т.е. высокое потребление фруктов, овощей, орехов, бобовых, цельнозернового хлеба, рыбы и оливкового масла) увеличение соблюдения диеты на два балла (по шкале 10 баллов) было связано со снижением риска развития рака на 4–12% [56, 57]. В исследовании риска рака и смертности смертность от всех причин была на 17 процентов ниже при вегетарианской диете, чем у невегетарианцев [58].

В другом когортном исследовании диеты с высоким содержанием ультрапереработанных продуктов были связаны с более чем 10-процентным увеличением риска всех видов рака и рака молочной железы [59]. К ультраобработанным продуктам относились упакованный хлеб массового производства, упакованные закуски, газированные напитки, восстановленные мясные продукты с нитритными консервантами, супы быстрого приготовления, замороженные блюда и другие [60].

Несмотря на то, что была обнаружена связь между режимом питания и заболеваемостью раком, ни одно из исследований не следует рассматривать как поддерживающее использование пищевых добавок для профилактики рака. Некоторые из компонентов пищевых добавок могут быть токсичными (флавоноиды могут вызывать печеночную недостаточность), а прием некоторых соединений (например, витамина E) связан с повышением заболеваемости раком [55].

Пищевые жиры широко изучались как возможный фактор, объясняющий различия в показателях заболеваемости раком в разных странах; однако данные в поддержку этой теории ограничены [59].

Потребление красного и переработанного мяса связано с повышенным риском развития колоректального рака и прогрессирующего рака предстательной железы [61–63]. Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицирует переработанное мясо как канцероген группы 1 для человека [64].

Доказательства того, что большее потребление фруктов и овощей снижает риск развития рака, противоречивы [65–69]. Данные европейского

проспективного исследования рака и питания (EPIC), когортного исследования почти 500 000 взрослых европейцев, за которым наблюдали в течение девяти лет, выявили лишь слабую связь между повышенным потреблением фруктов и овощей и общим риском развития рака [53].

При этом, многие эпидемиологические исследования, хотя и не все, указывают на слабую связь между потреблением пищи с высоким содержанием фруктов и овощей и защитой от колоректального рака [69–71]. Объединенный анализ 14 когортных исследований ($n > 750\,000$), свидетельствует о том, что употребление более 800 г фруктов и овощей в день по сравнению с потреблением менее 200 г в день снижает риск развития рака дистального отдела толстой кишки. (относительный риск [RR] 0,74), но не для проксимального рака [8, 9, 72, 73]. Последующий метаанализ 19 когортных исследований пришел к выводу, что более слабый защитный эффект, при этом большая часть снижения риска связана с гораздо более низким пороговым значением (100 г/день) потребления фруктов и овощей [74].

Доказательства более убедительны, хотя и слабы в отношении возможной защитной связи между раком предстательной железы и потреблением томатных продуктов. Первоначальные исследования дали противоречивые результаты, а систематический обзор, проведенный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), обнаружил «очень ограниченные доказательства» в поддержку связи между потреблением помидоров и снижением риска рака предстательной железы или других видов рака (яичников, желудка и поджелудочной железы) [75]. Анализ проспективной когорты из 51 529 мужчин из исследования Health Professionals Follow-up Study показал, что потребление ликопина с пищей связано с более низкой заболеваемостью раком предстательной железы и сниженным риском летального рака предстательной железы [76]. Анализ опухолевых биомаркеров согласовывался с возможной ролью ингибирования опухолевого неопластического процесса как механизма, лежащего в основе этих наблюдений [76, 77].

В ряде исследований было показано, что употребление соевых продуктов может снизить риск развития рака легких и груди у некурящих женщин, особенно при агрессивных опухолях [78, 79]. Продемонстрирован также защитный эффект, связанный с потреблением молока, флавоноидов, кальция и витамина D, снижающими риск развития рака молочной железы и других локализаций [80–116].

Потребление пищевых волокон связано со снижением заболеваемости колоректальным раком [90]. Несмотря на то, что в результатах отдельных обсервационных исследований наблюдались некоторые расхождения, метаанализ «доза-эффект» в рамках Cancer Research Fund Continuous Update Project выявлено снижение риска колоректального рака с увеличением потребления клетчатки. Этот анализ, включающий 15 исследований с общим числом случаев 14 876, показал снижение риска заболеть на 9% при употреблении каждые 10 г/день продуктов, содержащих клетчатку. Аналогичные

обратные ассоциации были обнаружены в популяциях Северной Америки и Европы [91].

Жирные кислоты омега-3 и диетическая рыба. Систематический обзор проспективных исследований, оценивающих влияние потребления жирных кислот омега-3 на заболеваемость раком, пришел к выводу, что нет никакой связи между жирными кислотами омега-3 и риском рака для 11 различных типов рака [92]. Десять исследований, рассмотренных в этом обзоре, сообщили о значительных результатах, но отдельные исследования указывали как на повышенный, так и на сниженный риск без последовательной закономерности. Последующее

рандомизированное исследование показало увеличение риска развития рака у женщин, получавших омега-3 жирные кислоты, но не у мужчин [93].

Кофе и кофеин. Потребление кофе связано с более низким риском развития некоторых видов рака, включая рак эндометрия и рак печени [94]. Мета-анализ World Cancer Research Fund Continuous Update Project выявил значительное снижение риска рака эндометрия на 7% и снижение риска рака печени на 1,4% на каждую чашку кофе в день. Для рака эндометрия результаты были аналогичными для кофе без кофеина, риск значительно ниже на 8% на одну чашку/день [95].

Витамины и микроэлементы

Многочисленные наблюдательные и проспективные исследования, а также систематические обзоры приема дополнительных витаминов и минералов для профилактики рака преимущественно показали отрицательные результаты [96–100], за редким исключением [101,102]. Тем не менее, витамины и минералы могут быть назначены для пациентов, рацион которых может быть оценен как недостаточный по тем или иным причинам. Всемирный фонд исследования рака и Американский институт исследования рака не рекомендуют использовать добавки для профилактики рака [1, 2]. Рекомендуются придерживаться здоровой диеты для удовлетворения потребностей в питании [54].

Витамин D. Взаимосвязи между потреблением витамина D или уровнями 25(OH)D в сыворотке крови и риском развития рака в исследованиях также противоречивы, несмотря на обсуждаемость данной темы [103–106]. Исследования различаются в зависимости от участников (пол, исходные уровни в сыворотке крови), оцениваемые типы рака и дозы витамина D.

Кальций. Повышенное потребление кальция связано со снижением риска колоректального рака, но может быть связано с повышенным риском рака предстательной железы. Может существовать минимальный уровень потребления кальция, около 700 мг/день, который обеспечивает защиту от колоректального рака без значительного увеличения риска рака предстательной железы [107–116].

Многочисленные наблюдательные исследования показали, что более высокое потребление кальция (как с пищей, так и в виде пищевых добавок) связано со снижением риска развития колоректального рака [105, 106]. В объединенной когорте из исследований Health Professionals Follow-up Study и Nurse's Health Study риск развития дистального, но не проксимального рака толстой кишки был снижен у пациентов, которые потребляли более 1250 мг/день элементарного кальция по сравнению с 500 мг/день [107]. Добавки кальция также, по-видимому, предотвращают рецидив колоректальных аденом. Мета-анализы показали снижение риска рецидива аденомы на 12–13 процентов пациентов, рандомизированных для приема добавок кальция [108–109]. Однако защитный эффект добавок кальция не был продемонстрирован Инициативой женского здоровья, которая не обнаружила значительного снижения заболеваемости или стадии колоректального рака в группе, получавшей 500 мг кальция и 200 международных единиц витамина D дважды в день по сравнению с плацебо [110]. В целом группа экспертов Всемирного фонда исследований рака пришла к выводу, что «прием добавок кальция, вероятно, защищает от колоректального рака» [1].

Данные в отношении профилактической пользы витаминов E, A, селена, фолиевой кислоты, железа противоречивы и недостаточны для формирования выводов и рекомендаций [111–127].

Снижение веса в период менопаузы

В немногочисленных исследованиях было показано положительное влияние достижения оптимальной массы тела у женщин в постменопаузе на снижение риска развития рака молочной железы и рака эндометрия [128–130].

Инсоляция

Данные исследований свидетельствуют о риске развития новообразований при чрезмерной инсоляции. Более того, загар в солярии защищает от повреждения кожи на фоне воздействия солнца. По мнению большинства авторов, следует отговаривать молодых людей от использования оборудования для загара, и следует серьезно рассмотреть вопрос об ограничении доступа несовершеннолетних к соляриям [131–133].

Инфекции

Подсчитано, что 13 процентов всех новых случаев рака во всем мире связаны с инфекциями [9]. Вирусы имеют несколько механизмов повышения риска развития рака, влияя на клеточную трансформацию, нарушая контроль клеточного цикла, увеличивая скорость оборота клеток и подавляя иммунитет [10].

Выделяют несколько вирусов, прямо ассоциированных с определенным видом рака: вирус папилломы человека (ВПЧ) с раком шейки матки и другими видами аногенитального рака, а также плоскоклеточным раком головы и шеи, вирус гепатита В (ВГВ) и вирус гепатита С (ВГС) с гепатоцеллюлярной карциномой, Т-клеточный

лимфотропный вирус человека типа 1 (HTLV-1) при Т-клеточном лейкозе взрослых, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) с саркомой Капоши, а также с неходжкинской лимфомой и с множественными злокачественными новообразованиями, определяющими синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), вирус герпеса человека 8 (HHV-8) с саркомой Капоши и первичной выпотной лимфомой, вирус Эпштейна-Барр с лимфомой Беркитта [134–144].

Кроме вирусов, изучены связи с некоторыми бактериями, так, колонизация *Helicobacter pylori* связана со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, включая рак желудка [140] и лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой. Печеночные двуустки связаны с холангиокарциномой и гепатоцеллюлярной карциномой [141].

Большинство инфекций, связанных с раком, вызваны вирусами, которые распространяются при контакте с зараженной кровью или биологическими жидкостями [142, 143]. Для предотвращения такой передачи введено использование стерильных одноразовых игл для одного пациента в медицинских учреждениях, программы обмена игл,

регулирование нанесения татуировок, активное информирование о барьерных методах контрацепции и пропаганда безопасного секса, постоянный скрининг доноров крови, органов и спермы, а также разработка продуктов искусственной крови.

Кроме того, существуют рекомендации по вакцинации. Вакцинация против ВПЧ рекомендуется всем детям, а также молодым женщинам и юношам, которые не были вакцинированы в детстве. Вакцинация против ВГВ внесена в национальный календарь прививок для детей и рекомендована для взрослых с высоким риском инфицирования ВГВ для уменьшения вирусной нагрузки и последующей гепатоцеллюлярной карциномы. Скрининг на ВГС рекомендуется всем взрослым в возрасте от 18 до 79 лет [143].

Чрезмерное употребление алкоголя может играть роль в развитии рака у пациентов с хроническими инфекциями ВГВ и ВГС, и его следует избегать. Предварительные данные свидетельствуют о том, что противовирусная терапия может снизить риск развития рака у пациентов с хроническими инфекциями ВГС за счет снижения уровня РНК ВГС, но долгосрочный эффект противовирусной терапии на риск развития рака неизвестен [145–147].

Нарушения углеводного обмена

Большинство исследователей свидетельствуют о высоком риске развития новообразований у пациентов с нарушением углеводного обмена, гиперинсулинемией и сахарным диабетом, что диктует необходимость проведения профилактических

мероприятий (повышение физической активности и диета с высоким содержанием фруктов и овощей и низким содержанием красного мяса и продуктов, подвергшихся интенсивной обработке) [148–164].

Роль лекарственных средств в профилактике рака

Аспирин и другие нестероидные противовоспалительные препараты

В исследованиях показано, что регулярное применение аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) снижает риск аденоматозных полипов и колоректального рака на 20–40% [165–168]. Рандомизированное контролируемое исследование показало, что у пациентов с высоким риском синдрома Линча прием 600 мг аспирина в день снижает риск колоректального рака на 60 процентов [169]. Однако оптимальная доза аспирина для пациентов с более низким риском не установлена [170].

Было предложено несколько теорий, почему аспирин и другие НПВП эффективны в снижении риска колоректального рака и, возможно, эффективны при других видах рака. Согласно одной из них НПВП могут вызывать остановку клеточного цикла или апоптоз аномальных клеток. Согласно другой – снижение риска может быть связано с необратимым ингибированием циклооксигеназы 2 (ЦОГ-2). Ингибирование этого фермента снижает синтез простагландинов, что может замедлять рост опухоли. Третья теория говорит о том, что аспирин

может влиять на внутриклеточную передачу сигналов посредством ингибирования активности фосфолипазы. Касательно эффективности аспирина в профилактике других видов рака данные ограничены [171].

При подборе рекомендаций и анализе получаемых пациентом препаратов необходимо сопоставлять потенциальные преимущества долгосрочной терапии с потенциальными побочными эффектами (гастродуоденальная токсичность и повышенный сердечно-сосудистый риск при использовании неаспириновых НПВП), учитывая наличие скрининга колоректального рака [165–171].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, нужны ли высокие дозы аспирина, а также определение видимых преимуществ и противопоказаний для групп пациентов высокого риска возникновения рака ЖКТ, таких как люди с колоректальным раком или аденомой в анамнезе. При составлении рекомендаций относительно аспирина также необходимо учитывать его пользу для профилактики ишемической болезни сердца.

Метформин

Метформин связан со снижением заболеваемости несколькими типами рака у пациентов с диабетом 2 типа. Согласно систематическому обзору и метаанализу, включавшему 11 независимых исследований, в которых было зарегистриро-

вано 4042 случая рака и 529 смертей у пациентов с диабетом, как заболеваемость раком, так и смертность от рака среди пациентов, получающих метформин снизилась на 30 процентов [172–174]. Наблюдалось снижение заболеваемости

раком поджелудочной железы и печени, а также незначительное снижение заболеваемости раком молочной железы, толстой кишки и простаты. В двух последующих метаанализах у пациентов с диабетом была выявлена связь между применением метформина и снижением риска колоректального рака и снижением риска колоректального рака, рака печени и легких [175, 176]. Следует заметить, что эффект имел тенденцию к дозозависимости.

В обсервационном исследовании 4085 пациентов в Великобритании, которые принимали метформин для лечения диабета 2 типа с 1994 по 2003 год, заболеваемость раком была на 40 процентов ниже, чем среди пациентов с диабетом, которые не принимали метформин (7,3 процента против 11,6 процента, отношение рисков) [172].

Статины

Исследования статинов показывают смешанные результаты; нет убедительных доказательств того, что статины влияют на риск развития рака. Связь между приемом статинов и снижением риска различных видов рака (особенно рака желудочно-кишечного тракта и молочной железы) была предложена в многочисленных обсервационных

Эта гипотеза подтверждается данными проспективного голландского исследовании 1353 пациентов с диабетом 2 типа, наблюдавшихся в течение 9,6 лет, среди которых смертность от рака была снижена у тех, кто принимал метформин [173].

В регистре случай-контроль в Великобритании применение метформина ассоциировалось со значительным снижением риска рака поджелудочной железы у женщин, но не влияло на риск рака у мужчин [177].

Среди предполагаемых механизмов эффективности метформина против рака – ингибирование роста раковых клеток, подавление сверхэкспрессии HER2 и ингибирование mTOR [178–180]. Однако перечисленные исследования имеют ограничение в виде возможно повышенного риска смерти из-за использования других схем лечения диабета.

Варфарин

Исследования показывают смешанные результаты в отношении связи между использованием варфарина и риском развития рака [182, 183]. В популяционном когортном исследовании, в котором приняли участие более одного миллиона человек в Норвегии, у принимавших варфарин (в течение не менее шести месяцев) была более низкая

исследованиях; однако такие данные могут быть искажены факторами риска и сопутствующими заболеваниями [171]. Напротив, метаанализ 27 рандомизированных исследований статинов (в которых профилактика рака не была основным результатом) не показал, что статины снижают заболеваемость каким-либо раком [181].

заболеваемость всеми видами рака, диагностированными по крайней мере через два года после начала приема варфарина [182].

Известно, что варфарин блокирует онкогенез у мышей, и постулируется, что его биохимические действия усиливают противоопухолевый иммунный надзор [183].

Литература | References

1. Colditz G. A., Wolin K. Y., Gehlert S. Applying what we know to accelerate cancer prevention. *Sci Transl Med.* 2012;4(127):127rv4. doi: 10.1126/scitranslmed.3003218
2. Emmons K. M., Colditz G. A. Realizing the Potential of Cancer Prevention – The Role of Implementation Science. *N Engl J Med.* 2017;376(10):986–990. doi: 10.1056/NEJMsb1609101
3. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492
4. Colditz G. A., Atwood K. A., Emmons K., et al. Harvard report on cancer prevention volume 4: Harvard Cancer Risk Index. Risk Index Working Group, Harvard Center for Cancer Prevention. *Cancer Causes Control.* 2000;11(6):477–488. doi: 10.1023/a:1008984432272
5. Danaei G., Vander Hoorn S., Lopez A. D., et al. Comparative Risk Assessment collaborating group (Cancers). Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet.* 2005;366(9499):1784–1793. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67725-2
6. Romaguera D., Vergnaud A. C., Peeters P. H., et al. Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(1):150–163. doi: 10.3945/ajcn.111.031674
7. Ford E. S., Bergmann M. M., Kröger J., et al. Healthy living is the best revenge: findings from the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam study. *Arch Intern Med.* 2009;169(15):1355–1362. doi: 10.1001/archinternmed.2009.237
8. Li Y., Schoufour J., Wang D. D., et al. Healthy lifestyle and life expectancy free of cancer, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: prospective cohort study. *BMJ.* 2020;368: l6669. doi: 10.1136/bmj.l6669
9. de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020;8(2):180–190. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30488-7
10. Brawley O. W. Avoidable cancer deaths globally. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(2):67–68. doi: 10.3322/caac.20108
11. Henley S. J., Thomas C. C., Sharapova S. R., et al. Vital Signs: Disparities in Tobacco-Related Cancer Incidence and Mortality – United States, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(44):1212–1218. doi: 10.15585/mmwr.mm6544a3
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). State-specific smoking-attributable mortality and years of potential life lost – United States, 2000–2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2009;58(2):29–33.

13. Thun M. J., Heath C. W. Jr. Changes in mortality from smoking in two American Cancer Society prospective studies since 1959. *Prev Med.* 1997;26(4):422–426. doi: 10.1006/pmed.1997.0182
14. Sasco A. J., Secretan M. B., Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer.* 2004; 45 Suppl 2: S3. doi: 10.1016/j.lungcan.2004.07.998
15. Brownson R. C., Novotny T. E., Perry M. C. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1993; 153:469–475.
16. Murphy A. B., Akereyeni F., Nyame Y. A., et al. Smoking and prostate cancer in a multi-ethnic cohort. *Prostate.* 2013; 73:1518–1528. doi: 10.1002/pros.22699
17. Kenfield S. A., Stampfer M. J., Chan J. M., Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA.* 2011; 305:2548–2555. doi: 10.1001/jama.2011.879
18. Islami F., Moreira D. M., Boffetta P., Freedland S. J. A systematic review and meta-analysis of tobacco use and prostate cancer mortality and incidence in prospective cohort studies. *Eur Urol.* 2014; 66:1054–1064. doi: 10.1001/jama.2011.879
19. Macacu A., Autier P., Boniol M., Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 154:213–224. doi: 10.1007/s10549-015-3628-4
20. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
21. Machii R., Saika K. Mortality attributable to tobacco by region based on the WHO Global Report. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 May;42(5):464–465. doi: 10.1093/jjco/hys063
22. Samet J. M. The 1990 Report of the Surgeon General: The Health Benefits of Smoking Cessation. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142:993–994. doi: 10.1164/ajrccm/142.5.993
23. Vineis P., Alavanja M., Buffler P., et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:99–106. doi: 10.1093/jnci/djh014
24. Houghton B., Stang J. Population risk factors and trends in health care and public policy. *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(3 Suppl): S35–46. doi: 10.1016/j.jand.2011.12.011
25. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: A US Public Health Service report. The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, Staff, and Consortium Representatives. *JAMA.* 2000; 283:3244–3254. doi:10.1001/jama.283.24.3244
26. Seitz H. K., Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7:599–612. doi: 10.1038/nrc2191
27. Theruvathu J. A., Jaruga P., Nath R. G., et al. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1, N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res.* 2005; 33:3513–3520. doi: 10.1093/nar/gki661
28. Boffetta P., Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 2006; 7:149–156. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70577-0
29. Matthews C. E., Moore S. C., Arem H., et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol.* 2020; 38:686–697. doi: 10.1200/JCO.19.02407
30. Moore S. C., Lee I. M., Weiderpass E., et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med.* 2016; 176:816–825. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.1548
31. Inoue M., Yamamoto S., Kurahashi N., et al. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol.* 2008; 168:391–403. doi: 10.1093/aje/kwn146
32. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control.* 1996; 7 Suppl 1: S3. doi: 10.1007/BF02352719
33. Maruti S. S., Willett W. C., Feskanich D., et al. A prospective study of age-specific physical activity and premenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100:728–737. doi: 10.1093/jnci/djn135
34. Bernstein L. Exercise and breast cancer prevention. *Curr Oncol Rep.* 2009; 11:490–496. doi: 10.1007/s11912-009-0066-7
35. Wolin K. Y., Yan Y., Colditz G. A., Lee I. M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009; 100:611–616. doi: 10.1038/sj.bjc.6604917
36. Antonelli J. A., Jones L. W., Bañez L. L., et al. Exercise and prostate cancer risk in a cohort of veterans undergoing prostate needle biopsy. *J Urol.* 2009; 182:2226–2231. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.028
37. Patel A. V., Rodriguez C., Jacobs E. J., et al. Recreational physical activity and risk of prostate cancer in a large cohort of U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:275–279.
38. Colditz G. A., Cannuscio C. C., Frazier A. L. Physical activity and reduced risk of colon cancer: implications for prevention. *Cancer Causes Control.* 1997; 8:649–667.
39. Dallal C. M., Sullivan-Halley J., Ross R. K., et al. Long-term recreational physical activity and risk of invasive and in situ breast cancer: the California teachers study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:408–415. doi: 10.1001/archinte.167.4.408
40. Chao A., Connell C. J., Jacobs E. J., et al. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13:2187–2195.
41. Martínez M. E., Giovannucci E., Spiegelman D., et al. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:948–955. doi: 10.1093/jnci/89.13.948
42. Kehm R. D., Genkinger J. M., MacInnis R. J. et al. Recreational Physical Activity Is Associated with Reduced Breast Cancer Risk in Adult Women at High Risk for Breast Cancer: A Cohort Study of Women Selected for Familial and Genetic Risk. *Cancer Res.* 2020;80(1):116–125. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1847
43. Simon T. G., Kim M. N., Luo X., et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver-related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. *J Hepatol.* 2020;72(6):1062–1069. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.022
44. Boyle T., Keegel T., Bull F., et al. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104:1548–1561. doi: 10.1093/jnci/djs354
45. Wolin K. Y., Yan Y., Colditz G. A. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2011; 104:882–885. doi: 10.1038/sj.bjc.6606045
46. McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1994; 3:687–695.

47. Giovannucci E., Ascherio A., Rimm E. B., et al. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995; 122:327–334. doi: 10.7326/0003-4819-122-5-199503010-00002
48. Martínez M. E., Heddens D., Earnest D. L., et al. Physical activity, body mass index, and prostaglandin E2 levels in rectal mucosa. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91:950–953. doi: 10.1093/jnci/91.11.950
49. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. Body Fatness and Cancer – Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016; 375:794. doi: 10.1093/jnci/91.11.950
50. Genser L., Barrat C. Long term outcomes after bariatric and metabolic surgery. *Presse Med.* 2018;47(5):471–479. French. doi: 10.1016/j.lpm.2018.01.003
51. Schauer D. P., Feigelson H. S., Koebnick C., et al. Bariatric Surgery and the Risk of Cancer in a Large Multisite Cohort. *Ann Surg.* 2019; 269:95–101. doi: 10.1097/SLA.0000000000002525
52. Aune D., Giovannucci E., Boffetta P., et al. Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality—a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):1029–1056. doi: 10.1093/ije/dyw319
53. Boffetta P., Couto E., Wichmann J., et al. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2010; 102:529–537. doi: 10.1093/jnci/djq072
54. Rock C. L., Thomson C., Gansler T., et al. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020; 70:245–271. doi: 10.3322/caac.21591
55. Grosso G., Bella F., Godos J., et al. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev.* 2017; 75:405–419. doi: 10.1093/nutrit/nux012
56. Benetou V., Trichopoulou A., Orfanos P., et al. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2008; 99:191–195. doi: 10.1038/sj.bjc.6604418
57. Couto E., Boffetta P., Lagiou P., et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2011; 104:1493–1499. doi: 10.1038/bjc.2011.106
58. Le L. T., Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients.* 2014; 6:2131–2147. doi: 10.3390/nu6062131
59. Brennan S. F., Cantwell M. M., Cardwell C. R., et al. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 91:1294–1302. doi: 10.3945/ajcn.2009.28796
60. Fiolet T., Srour B., Sellem L., et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ.* 2018; 360: k322. doi: 10.1136/bmj.k322
61. Chan D. S., Lau R., Aune D., et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One.* 2011; 6: e20456. doi: 10.1371/journal.pone.0020456
62. Wu K., Spiegelman D., Hou T., et al. Associations between unprocessed red and processed meat, poultry, seafood and egg intake and the risk of prostate cancer: A pooled analysis of 15 prospective cohort studies. *Int J Cancer.* 2016; 138:2368–2382. doi: 10.1002/ijc.29973
63. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. *J Intern Med.* 2017; 281:106–122. doi: 10.1111/joim.12543
64. Bouvard V., Loomis D., Guyton K. Z., et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015; 16:1599–1600. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1
65. Benetou V., Orfanos P., Lagiou P., et al. Vegetables and fruits in relation to cancer risk: evidence from the Greek EPIC cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008; 17:387–392. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1
66. Takachi R., Inoue M., Ishihara J., et al. Fruit and vegetable intake and risk of total cancer and cardiovascular disease: Japan Public Health Center-Based Prospective Study. *Am J Epidemiol.* 2008; 167:59–70. doi: 10.1093/aje/kwm263
67. Hung H. C., Joshipura K. J., Jiang R., et al. Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:1577–1584. doi: 10.1093/jnci/djh296
68. George S. M., Park Y., Leitzmann M. F., et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89:347–353. doi: 10.3945/ajcn.2008.26722
69. Feskanich D., Ziegler R. G., Michaud D. S., et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1812–1823. doi: 10.1093/jnci/92.22.1812
70. Smith-Warner S. A., Spiegelman D., Yaun S. S., et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001; 285:769–776. doi: 10.1001/jama.285.6.769
71. Michels K. B., Edward Giovannucci, Joshipura K. J., et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92:1740–1752. doi: 10.1093/jnci/92.21.1740
72. Koushik A., Hunter D. J., Spiegelman D., et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1471–1483. doi: 10.1093/jnci/djm155
73. Lee J. E., Chan A. T. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology.* 2011; 141:16–20. doi: 10.1053/j.gastro.2011.05.020
74. Aune D., Chan D. S., Lau R., et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011; 343: d6617. doi:10.1136/bmj.d6617
75. Kavanaugh C. J., Trumbo P. R., Ellwood K. C. The U. S. Food and Drug Administration's evidence-based review for qualified health claims: tomatoes, lycopene, and cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:1074–1085. doi: 10.1093/jnci/djm037
76. Zu K., Mucci L., Rosner B. A., et al. Dietary lycopene, angiogenesis, and prostate cancer: a prospective study in the prostate-specific antigen era. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: djt430. doi: 10.1093/jnci/djt430
77. Jung S., Spiegelman D., Baglietto L., et al. Fruit and vegetable intake and risk of breast cancer by hormone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105:219–236. doi: 10.1093/jnci/djs635
78. Wu A. H., Yu M. C., Tseng C. C., Pike M. C. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2008; 98:9–14. doi: 10.1038/sj.bjc.6604145
79. Yang G., Shu X. O., Chow W. H., et al. Soy food intake and risk of lung cancer: evidence from the Shanghai Women's Health Study and a meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2012; 176:846–855. doi: 10.1093/aje/kws168
80. Fink B. N., Steck S. E., Wolff M. S., et al. Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long

- Island. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:514–523. doi: 10.1093/aje/kwk033
81. Shin M. H., Holmes M. D., Hankinson S. E., et al. Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94:1301–1311. doi: 10.1093/jnci/94.17.1301
82. Knekt P., Järvinen R., Seppänen R., et al. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer.* 1996; 73:687–691. doi: 10.1038/bjc.1996.119
83. Boyd N. F., Martin L. J., Noffel M., et al. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 1993; 68:627–636. doi: 10.1038/bjc.1993.398
84. Lin J., Manson J. E., Lee I. M., et al. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med.* 2007; 167:1050–1059. doi: 10.1001/archinte.167.10.1050
85. Missmer S. A., Smith-Warner S. A., Spiegelman D., et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2002; 31:78–85. doi: 10.1093/ije/31.1.78
86. Qin L. Q., Xu J. Y., Wang P. Y., et al. Milk/dairy products consumption, galactose metabolism and ovarian cancer: meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev.* 2005; 14:13–19. doi: 10.1097/00008469-200502000-00003
87. Genkinger J. M., Hunter D. J., Spiegelman D., et al. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15:364–372. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0484
88. Larsson S. C., Orsini N., Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 118:431–441. doi: 10.1002/ijc.21305
89. Mommers M., Schouten L. J., Goldbohm R. A., van den Brandt P. A. Dairy consumption and ovarian cancer risk in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Br J Cancer.* 2006; 94:165–170. doi: 10.1038/sj.bjc.6602890
90. World Cancer Research Fund. Colorectal cancer: How diet, nutrition and physical activity affect colorectal (bowel) cancer risk. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/colorectal-cancer> Accessed: 31.03.2022.
91. Norat T., Vieira A. R., Abar L., et al. World Cancer Research Fund international systematic literature review: The associations between food, nutrition and physical activity and the risk of colorectal cancer. Available at: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/colorectal-cancer-slr.pdf> Accessed: 31.03.2022.
92. MacLean C. H., Newberry S. J., Mojica W. A., et al. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review. *JAMA.* 2006; 295:403–415. doi: 10.1001/jama.295.4.403
93. Andreeva V. A., Touvier M., Kesse-Guyot E., et al. B vitamin and/or ω -3 fatty acid supplementation and cancer: ancillary findings from the supplementation with folate, vitamins B6 and B12, and/or omega-3 fatty acids (SU.FOL.OM3) randomized trial. *Arch Intern Med.* 2012; 172:540–547. doi: 10.1001/archinternmed.2011.1450
94. World Cancer Research Fund. Endometrial cancer: How diet, nutrition and physical activity affect endometrial (womb) cancer risk. Available at: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/endometrial-cancer> Accessed: 31.03.2022.
95. Vieira A. R., Abar L., Chan D. S. M., et al. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1788–1802. doi: 10.1093/annonc/mdx171
96. Vastag B. Nutrients for prevention: negative trials send researchers back to drawing board. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:446–448, 451. doi: 10.1093/jnci/djp073
97. Coulter I. D., Hardy M. L., Morton S. C., et al. Antioxidants vitamin C and vitamin e for the prevention and treatment of cancer. *J Gen Intern Med.* 2006; 21:735–744. doi: 10.1111/j.1525-1497.2006.00483.x
98. Lin J., Cook N. R., Albert C., et al. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101:14–23. doi: 10.1093/jnci/djn438
99. Neuhouwer M. L., Wassertheil-Smoller S., Thomson C., et al. Multivitamin use and risk of cancer and cardiovascular disease in the Women's Health Initiative cohorts. *Arch Intern Med.* 2009; 169:294–304. doi: 10.1001/archinternmed.2008.540
100. Park S. Y., Murphy S. P., Wilkens L. R., et al. Multivitamin use and the risk of mortality and cancer incidence: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2011; 173:906–914. doi: 10.1093/aje/kwq447
101. Gaziano J. M., Sesso H. D., Christen W. G., et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; 308: 1871–80. doi: 10.1001/jama.2012.14641
102. Qiao Y. L., Dawsey S. M., Kamangar F., et al. Total and cancer mortality after supplementation with vitamins and minerals: follow-up of the Linxian General Population Nutrition Intervention Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101: 507–18. doi: 10.1093/jnci/djp037
103. Chung M., Lee J., Terasawa T., et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011; 155: 827–38. doi: 10.7326/0003-4819-155-12-201112200-00005
104. Freedman D. M., Looker A. C., Abnet C. C., et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and cancer mortality in the NHANES III study (1988–2006). *Cancer Res.* 2010; 70: 8587–97. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1420
105. Pietinen P., Malila N., Virtanen M., et al. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control.* 1999; 10: 387–96. doi: 10.1023/a:1008962219408
106. Garland C., Shekelle R. B., Barrett-Connor E., et al. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. *Lancet.* 1985; 1: 307–9. doi: 10.1016/s0140-6736(85)91082-7
107. Wu K., Willett W. C., Fuchs C. S., et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94: 437–46. doi: 10.1093/jnci/94.6.437
108. Bonovas S., Fiorino G., Lytras T., et al. Calcium supplementation for the prevention of colorectal adenomas: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 4594–603. doi: 10.3748/wjg.v22.i18.4594
109. Veettil S. K., Ching S. M., Lim K. G., et al. Effects of calcium on the incidence of recurrent colorectal adenomas: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96: e7661. doi: 10.1097/MD.0000000000007661
110. Wactawski-Wende J., Kotchen J. M., Anderson G. L., et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354(10):1102.
111. Huncharek M., Muscat J., Kupelnick B. Dairy products, dietary calcium and vitamin D intake as risk factors for prostate cancer: a meta-analysis of 26,769 cases from 45

- observational studies. *Nutr Cancer*. 2008;60(4):421–41. doi: 10.1080/01635580801911779
112. Giovannucci E., Rimm E. B., Wolk A., et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res*. 1998; 58:442–447.
 113. Chan J. M., Stampfer M. J., Ma J., et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2001; 74: 549–54. doi: 10.1093/ajcn/74.4.549
 114. Rodriguez C., McCullough M. L., Mondul A. M., et al. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003; 12:597–603.
 115. Schuurman A. G., van den Brandt P. A., Dorant E., Goldbohm R. A. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in The Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer*. 1999; 80: 1107–13. doi: 10.1038/sj.bjc.6690472
 116. Chan J. M., Pietinen P., Virtanen M., et al. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes Control*. 2000; 11: 859–67. doi: 10.1023/a:1008947201132
 117. Lippman S. M., Klein E. A., Goodman P. J., et al. Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2009; 301: 39–51. doi: 10.1001/jama.2008.864
 118. Klein E. A., Thompson I. M. Jr., Tangen C. M., et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA*. 2011; 306: 1549–56. doi: 10.1001/jama.2011.1437
 119. Moyer V. A. U. S. Preventive Services Task Force. Vitamin, mineral, and multivitamin supplements for the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: U. S. Preventive services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 558–64. doi: 10.7326/M14–0198
 120. van Asperen I. A., Feskens E. J., Bowles C. H., Kromhout D. Body iron stores and mortality due to cancer and ischaemic heart disease: a 17-year follow-up study of elderly men and women. *Int J Epidemiol*. 1995; 24: 665–70. doi: 10.1093/ije/24.4.665
 121. Knekt P., Reunanen A., Takkunen H., et al. Body iron stores and risk of cancer. *Int J Cancer*. 1994; 56: 379–82. doi: 10.1002/ijc.2910560315
 122. Zacharski L. R., Chow B. K., Howes P. S., et al. Decreased cancer risk after iron reduction in patients with peripheral arterial disease: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100: 996–1002. doi: 10.1093/jnci/djn209
 123. Duffield-Lillico A. J., Shureiqi I., Lippman S. M. Can selenium prevent colorectal cancer? A signpost from epidemiology. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(22):1645–7. doi: 10.1093/jnci/djh332
 124. Combs G. F. Jr. Current evidence and research needs to support a health claim for selenium and cancer prevention. *J Nutr*. 2005; 135: 343–7. doi: 10.1093/jn/135.2.343
 125. Steevens J., van den Brandt P. A., Goldbohm R. A., Schouten L. J. Selenium status and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes: the Netherlands cohort study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1704–13. doi: 10.1053/j.gastro.2009.12.004
 126. Sayehmiri K., Azami M., Mohammadi Y., et al. The association between Selenium and Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018;19(6):1431–1437. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1431
 127. Vinceti M., Filippini T., Del Giovane C., et al. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD005195. doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub4
 128. Eliassen A. H., Colditz G. A., Rosner B., et al. Adult weight change and risk of postmenopausal breast cancer. *JAMA*. 2006; 296: 193–201. doi: 10.1001/jama.296.2.193
 129. Luo J., Chlebowski R. T., Hendryx M., et al. Intentional Weight Loss and Endometrial Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2017; 35: 1189–1193. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5822
 130. Chlebowski R. T., Luo J., Anderson G. L., et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer*. 2019; 125: 205–212. doi: 10.1002/cncr.31687
 131. Armstrong B. K., Cust A. E. Sun exposure and skin cancer, and the puzzle of cutaneous melanoma: A perspective on Fears et al. Mathematical models of age and ultraviolet effects on the incidence of skin cancer among whites in the United States. *American Journal of Epidemiology*. 1977; 105: 420–427. *Cancer Epidemiol*. 2017; 48: 147–156. doi: 10.1016/j.canep.2017.04.004
 132. Whitman D. C., Whitman C. A., Green A. C. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control*. 2001; 12: 69–82. doi: 10.1023/a:1008980919928
 133. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer*. 2007; 120: 1116–22. doi: 10.1002/ijc.22453
 134. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 2007;90:1–636.
 135. Hepatitis viruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;59:1–255.
 136. Human T-cell lymphotropic viruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1996;67:261–390.
 137. Deeken J. F., Tjen-A-Looi A., Rudek M. A., et al. The rising challenge of non-AIDS-defining cancers in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1228–35. doi: 10.1093/cid/cis613
 138. Parkin D. M. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3030–44. doi: 10.1002/ijc.21731
 139. Malnati M. S., Dagna L., Ponzoni M., Lusso P. Human herpesvirus 8 (HHV-8/KSHV) and hematologic malignancies. *Rev Clin Exp Hematol*. 2003; 7:375–405.
 140. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7–14 June 1994. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994; 61:1–241.
 141. Xia J., Jiang S. C., Peng H. J. Association between Liver Fluke Infection and Hepatobiliary Pathological Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015; 10: e0132673. doi: 10.1371/journal.pone.0132673
 142. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Cervical Cytology screening. Number 45, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003; 83: 1409–1420. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c6f8a4
 143. US Preventive Services Task Force, Owens D. K., Davidson K. W., et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adolescents and Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2020; 323: 970–975. doi: 10.1001/jama.2020.1123

144. Vangipuram R., Tying S. K. AIDS-Associated Malignancies. *Cancer Treat Res.* 2019;177:1–21. doi: 10.1007/978-3-030-03502-0_1
145. Sung J. J., Tsoi K. K., Wong V. W., et al. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28: 1067–77. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03816.x
146. Soriano V., Puoti M., Peters M., et al. Care of HIV patients with chronic hepatitis B: updated recommendations from the HIV-Hepatitis B Virus International Panel. *AIDS.* 2008;22(12):1399–410. doi: 10.1097/QAD.0b013e3282f8b46f
147. Applegate T. L., Fajardo E., Sacks J. A. Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail. *Infect Dis Clin North Am.* 2018;32(2):425–445. doi: 10.1016/j.idc.2018.02.010
148. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control.* 1995; 6: 164–79. doi: 10.1007/BF00052777
149. Giovannucci E., Harlan D. M., Archer M. C., et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* 2010; 60: 1674–85. doi: 10.2337/dc10-0666
150. Handelsman Y., Leroith D., Bloomgarden Z. T., et al. Diabetes and cancer – an AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract.* 2013 Jul-Aug;19(4):675–93. doi: 10.4158/EP13248.CS
151. George S. M., Mayne S. T., Leitzmann M. F., et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2009; 169: 462–72. doi: 10.1093/aje/kwn347
152. Augustin L. S., Dal Maso L., La Vecchia C., et al. Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol.* 2001; 12: 1533–8. doi: 10.1023/a:1013176129380
153. Jonas C. R., McCullough M. L., Teras L. R., et al. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of incident breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003; 12:573–577.
154. Holmes M. D., Liu S., Hankinson S. E., et al. Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2004; 159: 732–9. doi: 10.1093/aje/kwh112
155. Nielsen T. G., Olsen A., Christensen J., et al. Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal Danish women. *J Nutr.* 2005; 135: 124–8. doi: 10.1093/jn/135.1.124
156. Higginbotham S., Zhang Z. F., Lee I. M., et al. Dietary glycemic load and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13: 65–70. doi: 10.1158/1055-9965.epi-03-0066
157. Romieu I., Ferreri P., Rinaldi S., et al. Dietary glycemic index and glycemic load and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2012; 96: 345–355. doi: 10.3945/ajcn.111.026724
158. Dong J. Y., Qin L. Q. Dietary glycemic index, glycemic load, and risk of breast cancer: meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126: 287–94. doi: 10.1007/s10549-011-1343-3
159. Shikany J. M., Flood A. P., Kitahara C. M., et al. Dietary carbohydrate, glycemic index, glycemic load, and risk of prostate cancer in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) cohort. *Cancer Causes Control.* 2011; 22: 995–1002. doi: 10.1007/s10552-011-9772-1
160. Higginbotham S., Zhang Z. F., Lee I. M., et al. Dietary glycemic load and risk of colorectal cancer in the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:229–233. doi: 10.1093/jnci/djh020
161. Slattery M. L., Curtin K., Ma K., et al. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11:541–548.
162. Terry P. D., Jain M., Miller A. B., et al. Glycemic load, carbohydrate intake, and risk of colorectal cancer in women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95:914–916. doi: 10.1093/jnci/95.12.914
163. Michaud D. S., Fuchs C. S., Liu S., et al. Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14:138–147.
164. Aune D., Chan D. S., Lau R., et al. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control.* 2012; 23: 521–35. doi: 10.1007/s10552-012-9918-9
165. Li P., Wu H., Zhang H., et al. Aspirin use after diagnosis but not prediagnosis improves established colorectal cancer survival: a meta-analysis. *Gut.* 2015;64(9):1419–25. doi: 10.1136/gutjnl-2014-308260
166. Figueiredo J. C., Jacobs E. J., Newton C. C., et al. Associations of Aspirin and Non-Aspirin Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs With Colorectal Cancer Mortality After Diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2021;113(7):833–840. doi: 10.1093/jnci/djab008
167. Jacobs E. J., Thun M. J., Bain E. B., et al. A large cohort study of long-term daily use of adult-strength aspirin and cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99:608–15. doi: 10.1093/jnci/djk132
168. Serrano D., Patrignani P., Stigliano V., et al. Aspirin Colorectal Cancer Prevention in Lynch Syndrome: Recommendations in the Era of Precision Medicine. *Genes (Basel).* 2022;13(3):460. doi: 10.3390/genes13030460
169. Chan A. T., Lippman S. M. Aspirin and colorectal cancer prevention in Lynch syndrome. *Lancet.* 2011; 378: 2051–2. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61216-6
170. Bosetti C., Santucci C., Gallus S., et al. Aspirin and the risk of colorectal and other digestive tract cancers: an updated meta-analysis through 2019. *Ann Oncol.* 2020;31(5):558–568. doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.012
171. Gronich N., Rennert G. Beyond aspirin-cancer prevention with statins, metformin and bisphosphonates. *Nat Rev Clin Oncol.* 2013; 10: 1620–5. doi: 10.2337/dc08-2175
172. Libby G., Donnelly L. A., Donnan P. T., et al. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1620–5. doi: 10.2337/dc08-2175
173. Landman G. W., Kleefstra N., van Hateren K. J., et al. Metformin associated with lower cancer mortality in type 2 diabetes: ZODIAC-16. *Diabetes Care.* 2010; 32:2–6. doi: 10.2337/dc09-1380
174. Decensi A., Puntoni M., Goodwin P., et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010; 3:1451–61. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-10-0157
175. Zhang Z. J., Zheng Z. J., Kan H., et al. Reduced risk of colorectal cancer with metformin therapy in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2011; 34:2323–8. doi: 10.2337/dc11-0512

176. Noto H., Goto A., Tsujimoto T., Noda M. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7: e33411. doi: 10.1371/journal.pone.0033411
177. Bodmer M., Becker C., Meier C., et al. Use of antidiabetic agents and the risk of pancreatic cancer: a case-control analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107:620–626. doi: 10.1038/ajg.2011.483
178. Alimova I. N., Liu B., Fan Z., et al. Metformin inhibits breast cancer cell growth, colony formation and induces cell cycle arrest in vitro. *Cell Cycle*. 2009; 8:909–915. doi: 10.4161/cc.8.6.7933
179. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferraro C., Menendez J. A. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells. *Cell Cycle*. 2009; 8:88–89. doi: 10.4161/cc.8.1.7499
180. Vázquez-Martín A., Oliveras-Ferraro C., del Barco S., et al. mTOR inhibitors and the anti-diabetic biguanide metformin: new insights into the molecular management of breast cancer resistance to the HER2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib (Tykerb). *Clin Transl Oncol*. 2009; 11:455–459. doi: 10.1007/s12094-009-0384-0
181. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Emberson J. R., Kearney P. M., et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012; 7: e29849. doi: 10.1371/journal.pone.0029849
182. Haaland G. S., Falk R. S., Straume O., Lorens J. B. Association of Warfarin Use With Lower Overall Cancer Incidence Among Patients Older Than 50 Years. *JAMA Intern Med*. 2017; 177:1774–1780. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.5512
183. Tagalakakis V., Blostein M., Robinson-Cohen C., Kahn S. R. The effect of anticoagulants on cancer risk and survival: systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33:358–368. doi: 10.1016/j.ctrv.2007.02.004