



«Продолжительность жизни россиян в 2017 г. выросла до исторического максимума – 73 года. Это достижение в значительной степени – результат профилактики».

Д.Г. Заридзе

СА

A Cancer Journal for Clinicians
Русское издание

КРУГЛЫЙ СТОЛ «ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ВИРУСОВ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ЭФФЕКТИВНА: УПУЩЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ РОССИИ»

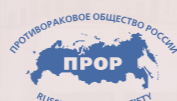
Уважаемые коллеги!

22 октября 2020 года в Москве в Российской академии наук состоится круглый стол «Вакцинация против вирусов папилломы человека эффективна: упущенные возможности и последствия для России».

В работе круглого стола примут участие ведущие российские и зарубежные эксперты, которые представят международный опыт в области вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки, основанного на ВПЧ тестировании.

22 ОКТЯБРЯ
2020

ОРГАНИЗАТОРЫ



10:00 – 14:00

ПРОГРАММА КРУГЛОГО СТОЛА

Председатели: В.П. Чехонин, И.С. Стилиди, Д.Г. Заридзе

Приветствия. Вице-президент РАН, Владимир Чехонин (Россия), Директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Иван Стилиди (Россия)

Заболеваемость и смертность от рака шейки матки и других, ассоциированных с ВПЧ форм рака в России. Давид Заридзе (Россия)

Профилактический эффект вакцинации против ВПЧ превзошел ожидаемые результаты. Элизабет Вайдерпасс (МАИР, Франция)

HPV-FASTER. Вакцинация взрослых женщин. Иоаким Диллнер (Швеция)

Стратегия скрининга рака шейки матки с использованием теста на ВПЧ. Джек Кузик (Великобритания)

Прогноз заболеваемости раком шейки матки в когортах вакцинированных и не вакцинированных российских женщин. Якопо Бауссано (МАИР, Франция)

Вакцинация против ВПЧ: Российский опыт. Владислав Краснопольский (Россия)

Заключение: научная доказательная база эффективности ВПЧ вакцинации. Давид Заридзе (Россия)



Подробная информация о мероприятиях будет размещена на сайте Противоракового общества России – www.pror.ru

Следите за обновлениями на нашем сайте!

План научно-практических мероприятий, проводимых Противораковым обществом России в 2021 году

Предварительные даты проведения	Наименование мероприятия	Формат / место проведения
4 марта 2021	Научно-образовательный вебинар «Рак шейки матки»	Онлайн
15 апреля 2021	Научно-практический вебинар: «Профилактика, скрининг, ранняя диагностика и лечение ВПЧ-ассоциированных опухолей»	Онлайн
14–15 мая 2021	Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы. Эпидемиология, профилактика, скрининг и лечение»	Отель «Ренессанс Монарх», Москва, Ленинградский проспект, д. 31 А, стр. 1
15 июня 2021	Научно-образовательный вебинар: «Скрининг злокачественных опухолей»	Онлайн
15–16 октября 2021	Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Злокачественные опухоли печени и поджелудочной железы. Эпидемиология, профилактика, ранняя диагностика, лечение»	Отель «Ренессанс Монарх», Москва, Ленинградский проспект, д. 31 А, стр. 1
15–16 октября 2021	Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Злокачественные опухоли толстой кишки. Эпидемиология, профилактика, ранняя диагностика, скрининг, лечение»	Отель «Ренессанс Монарх», Москва, Ленинградский проспект, д. 31 А, стр. 1
26–27 ноября 2021	Центрально- и Восточно-Европейская школа онкологии (ЦВЕШО) «Злокачественные опухоли головного мозга. Эпидемиология, профилактика, ранняя диагностика, лечение»	Отель «Ренессанс Монарх», Москва, Ленинградский проспект, д. 31 А, стр. 1



A Cancer Journal for Clinicians. Русское издание

Том 3 | № 3–4 2020

Издается Противораковым обществом России



EDITORIAL BOARD AND STAFF

EDITOR-IN-CHIEF

William G. Cance, MD

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

Senior Director, Journals and Books Publishing

Esmeralda Galán Buchanan
American Cancer Society

Managing Editor

Jin Hee Kim
American Cancer Society

Publisher

Shawn Morton
Wiley

Senior Production Editor

Rich Nagurka
Wiley

Director of Media Relations

David Sampson
American Cancer Society

EDITORIAL ADVISORY BOARD

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

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 K. Oh, MD
Mount Sinai School of Medicine

Nancy D. Perrier, MD, FACS
UT MD Anderson Cancer Center

William Phelps, PhD
American Cancer Society

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

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

EDITORIAL ADVISOR CHINESE EDITION

Zhiyuan Zheng, PhD
American Cancer Society

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.Г. Заридзе

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А.Ф. Мукерия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Е.В. Артамонова

З.Г. Кадагидзе

Л.И. Короленкова

Н.Е. Кушлинский

Д.Р. Насхлеташвили

Е.А. Османов

Е.Б. Прохорчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.В. Беляев

М.Б. Долгушин

Е.Н. Имянитов

А.Д. Каприн

П.В. Кононец

В.Б. Матвеев

А.А. Мещеряков

В.Г. Поляков

И.С. Стилиди

Н.В. Чердынцева

Е.Л. Чойнзонов

Перевод

Е.В. Кокарева

Предпечатная подготовка

ООО «Издательский дом «АБВ-пресс»

СОДЕРЖАНИЕ

Т. 3 | № 3–4 2020

- 3 **Лечение глиобластомы: современное состояние и перспективные направления**
Аарон К. Тан, MBBS, PhD, FRACP; Дэвид М. Эшли, PhD, MBBS, FRACP;
Жизель И. Лопес, MD, PhD; Майкл Малинзак, MD, PhD; Генри С. Фридман, MD;
Мустафа Хасрав, MChB, MD, FRACP, FRCP
- 18 **Обновленное Клиническое руководство по вакцинации против вируса папилломы человека, 2020 (адаптировано Американским противораковым обществом)**
Дебби Саслоу, PhD; Кимберли С. Эндрюс, BA; Дина Манассарам-Баптист, PhD;
Роберт А. Смит, PhD; Элизабет Т.Х. Фонтам, MPH, DrPH; от имени Группы по разработке клинических руководств Американского противоракового общества
- 26 **Вакцинация против вируса папилломы человека**
- 28 **Клиническое руководство по питанию и физической активности для профилактики рака Американского противоракового общества**
Черил Л. Рок, PhD, RD; Синтия Томсон, PhD, RD; Тед Ганслер, MD, MPH, MBA;
Сьюзен М. Гапстур, MPH, PhD; Марджори Л. МакКалоу, ScD, RD; Алпа В. Пател, PhD;
Кимберли С. Эндрюс, BA; Элиза В. Бандера, MD, PhD; Колин К. Слис, PhD, MEd, RDN;
Кимберли Робьен, PhD, RD; Шери Хартман, PhD; Кристен Салливан, MPH, MS;
Барбара Л. Грант, MS, RD; Кэтрин К. Гамильтон, MS, RD; Лоуренс Х. Куши, ScD;
Бетте Дж. Каан, DrPH; Дебра Кибб, MS, PHR; Джессика Донз Блэк, RD, MPH;
Трейси Л. Видт, MPH; Кэтрин Мак-Магон, MPH; Кирстен Слоун, BA; Колин Дойл, MS, RD
- 54 **Здоровое питание и физическая активность могут помочь снизить риск развития рака**
- 56 **Изменение климата и рак**
Летиция М. Ногейра, PhD, MPH; К. Робин Яброфф, PhD; Аарон Берштейн, MD, MPH
- 62 **Медицинские центры рекламируют преимущества скрининга рака легкого, но редко обращают внимание на потенциальные риски**
- 64 **Проксимальные зубчатые полипы повышают риск колоректального рака в будущем**
Майк Филлон
- 66 **В новом исследовании обнаружена связь между химическим составом средств по уходу за волосами и раком молочной железы**
Майк Филлон

Лечение глиобластомы: современное состояние и перспективные направления

Аарон К. Тан, MBBS, PhD, FRACP¹; Дэвид М. Эшли, PhD, MBBS, FRACP²; Жизель И. Лопес, MD, PhD^{2,3}; Майкл Малинзак, MD, PhD^{2,4}; Генри С. Фридман, MD²; Мустафа Хасрав, MChB, MD, FRACP, FRCP²

¹Отделение медицинской онкологии, Национальный онкологический центр Сингапура; Сингапур;

²Центр опухолей мозга им. Престона Роберта Тиша, Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США;

³Отделение патологии, Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США;

⁴Отделение лучевой терапии, Университет Дьюка, Дарем, Северная Каролина, США

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2020;70(4):299–313.

© 2020 American Cancer Society

Аннотация. Глиобластома является самой распространенной первичной злокачественной опухолью мозга. В целом прогноз для пациентов с этой опухолью остается неблагоприятным; медиана выживаемости составляет не более 2 лет. Заболеваемость несколько выше среди мужчин и увеличивается с возрастом. Стандартный подход к лечению впервые диагностированной опухоли включает хирургическую резекцию, за которой следуют курс лучевой терапии в сочетании с темозоломидом и далее адъювантная терапия темозоломидом. Одновременно с адъювантной терапией могут использоваться так называемые противоопухолевые поля, низкоинтенсивные переменные электрические поля. Для рецидивирующих опухолей стандарт лечения отсутствует; возможные варианты лечения включают хирургическую резекцию, лучевую терапию и системную терапию с использованием химиотерапевтических препаратов или бевацизумаба в зависимости от обстоятельств. Поддерживающее и паллиативное лечение является важной частью мультимодального подхода на протяжении всего периода болезни. Недавно пересмотренная классификация глиобластом в зависимости от их молекулярного профиля, в особенности от мутационного статуса изоцитратдегидрогеназы (IDH), является результатом более глубокого понимания патогенеза болезни. Очевидно, что существует необходимость в более эффективных способах лечения, и в последнее время активно исследуется применение иммунотерапии и прецизионной онкологии в лечении глиобластомы. В отличие от других солидных опухолей биологические факторы, такие как гематоэнцефалический барьер и уникальное опухолевое и иммунное микроокружение, значительно затрудняют разработку новых терапевтических стратегий. Для того чтобы в итоге улучшить прогноз для пациентов с глиобластомой, необходимы инновационные дизайны клинических исследований с использованием стратегий, основанных на выявлении опухолевых биомаркеров. CA Cancer J Clin 2020;70(4): 299–312. © 2020 American Cancer Society.

Ключевые слова: химиотерапия, глиобластома, иммунотерапия, лучевая терапия, хирургическая резекция, таргетная терапия

Введение

Глиобластома является самой распространенной первичной злокачественной опухолью мозга и составляет 57 % всех глиом и 48 % всех первичных злокачественных опухолей центральной нервной системы (ЦНС).¹ Несмотря на недавние успехи мультимодальной терапии глиобластомы, включающей хирургическую резекцию, лучевую терапию, системную терапию (химио- и таргетную терапию) и поддерживающее лечение, общий прогноз остается неблагоприятным, а случаи с длительной выживаемостью – редкими. Кроме того, осложнения, связанные с прогрессирующим угасанием неврологической функции и снижением качества жизни, негативно влияют на пациентов, членов их семей и лиц, осуществляющих уход.² Эра прецизионной онкологии и иммунотерапии несет надежду на разработку более эффективных и менее токсичных видов терапии для борьбы с этой агрессивной опухолью. В данной статье дается обзор

Таблица 1. Заболеваемость и относительная выживаемость при глиобластоме в США (2000–2014 гг.) в зависимости от расовой и этнической принадлежности

Раса/ этническая принадлежность	Среднегодовая заболеваемость на 100 тыс. населения, скорректированная по возрасту	Одногодичная относительная выживаемость, %	5-летняя относительная выживаемость, %
Все	4,23	41,4	5,4
Белые нелатиноамериканцы	4,71	40,7	4,8
Белые латиноамериканцы	3,34	42,9	7,8
Темнокожие	2,24	42,0	6,8
Жители Азии и островов Тихого океана	2,00	50,2	8,8
Американские индейцы/ коренные жители Аляски	1,88	Данные не представлены	Данные не представлены

Источник: Ostrom QI, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult glioma incidence and survival by race and ethnicity in the United States from 2000 to 2014; *JAMA Oncol.* 2018;4:1254–1262.³

последних достижений в лечении глиобластомы и перспективных направлений в прецизионной онкологии и иммунотерапии.

Заболеваемость и смертность

По данным онкологических регистров в период с 2011 по 2015 г., средняя скорректированная по возрасту частота глиобластомы составляет 3,21 случая на 100 тыс. населения.¹ Заболеваемость варьирует в зависимости от возраста и пола. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 65 лет; наивысшие показатели заболеваемости отмечаются в возрастной группе от 75 до 84 лет. Глиобластома в 1,58 раза чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и скорректированная по возрасту ежегодная заболеваемость составляет соответственно 4,00 и 2,53 на 100 тыс. населения. Что касается расовой и этнической принадлежности (табл. 1), самая высокая заболеваемость регистрируется среди представителей белой расы нелатиноамериканского происхождения, а самая низкая – среди американских индейцев и коренных жителей Аляски (примерно на 40 % ниже, чем среди белых).³ По всему миру наибольшее число случаев глиобластомы отмечается в Северной Америке, Австралии, в Северной и Западной Европе.⁴ Общая заболеваемость в США составляет 9,23 случая на 100 тыс. населения.¹

Достоверных факторов риска развития глиобластомы немного; из них самым мощным и единственно известным потенциально модифицируемым фактором является воздействие ионизирующей радиации.⁵ Установлена также обратная связь между атопическими, аллергическими и другими иммунными заболеваниями и глиобластомой, хотя точные биологические механизмы ее неясны.^{6, 7} Отдельные редкие генетические синдромы также ассоциируются с глиобластомой (синдромы Ли–Фраумени и Линча), однако они составляют менее 1 % случаев.⁸ Примечательно, что до сих пор не выявлено убедительной связи между использованием мобильных телефонов и развитием глиобластомы, однако требуются дальнейшие исследования в этой области, поскольку имеющиеся данные противоречивы.⁹

У глиобластомы по-прежнему плохой прогноз. Преклонный возраст, неудовлетворительный функциональный статус и неполная резекция опухоли являются доказанными неблагоприятными прогностическими факторами.^{10, 11} У пожилых пациентов медиана выживаемости составляет менее 4 мес при максимально эффективной поддерживающей терапии.¹² Тем не менее некоторые молекулярные характеристики, такие как мутации изоцитратдегидрогеназы 1 (IDH-1) и IDH-2, и метилирование MGMT, свидетельствуют о благоприятном прогнозе^{13, 14} и подробно обсуждаются ниже. Успехи медикаментозной терапии позволили увеличить медиану выживаемости до более чем 15 мес.^{15, 16} В целом выживаемость более года – у жителей США, которым был поставлен диагноз в период с 2000 по 2014 г., составила 41,4 % с улучшением с 34,4 % (2000–2004) до 44,6 % (2005–2014).³ Несмотря на улучшение показателей кратковременной выживаемости, 5-летняя выживаемость практически не меняется, и спустя 5 лет после постановки диагноза в живых остается только 5,8 % пациентов.^{1, 3, 17}

Гистопатогенез и классификация

Считается, что глиобластома, как и другие глиомы, развивается из клеток-предшественников нейроглии.¹⁸ В пересмотренной в 2016 г. классификации опухолей ЦНС, предложенной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), классификация глиом была реструктурирована с добавлением к гистопатологическим признакам молекулярных характеристик опухоли. В нее было включено важное для диагностики глиобластомы определение мутационного статуса IDH, что привело к выделению четких подгрупп: *глиобластомы IDH дикого (немутированного) типа* и *глиобластомы с мутацией гена IDH-1* (табл. 2).^{19, 20} Еще одна подгруппа, *глиобластома неуточненная (Not Otherwise Specified, NOS)*, охватывает те случаи, когда полная оценка статуса IDH невозможна.

Гистологически оба подтипа глиобластомы характеризуются высококачественными астроцитарными опухолями, которые содержат участки микроваскулярной

Таблица 2. Признаки глиобластом с IDH дикого типа и мутацией гена IDH-1

Признак	Глиобластома с IDH дикого типа	Глиобластома с IDH мутантного типа
Предшествующее повреждение	Развивается <i>de novo</i>	Диффузная астроцитома, анапластическая астроцитома
Пропорция	Примерно 90 %	Примерно 10 %
Средний возраст постановки диагноза, лет	62	44
Локализация	Супратенториальная	Преимущественно лобная
Гистологические варианты	Гигантоклеточная глиобластома, глиосаркома, эпителиоидная глиобластома	–
Некроз	Обширный	Ограниченный
Молекулярный патогенез	Мутация промотора <i>TERT</i> , амплификация <i>EGFR</i> , ПГ 10q, ПГ 10p, делеция <i>PTEN</i> , метилирование промотора <i>MGMT</i> , мутация <i>BRAF V600E</i> ^a	<i>IDH-1/IDH-2</i> мутация, мутация <i>TP53</i> , мутация <i>ATRX</i> , амплификация <i>PDGFRA</i> , ПГ 10q, ПГ 19q

^aОтносится только к эпителиоидному гистологическому варианту.
Сокращения: IDH – изоцитратдегидрогеназа; ПГ – потеря гетерозиготности.
Адаптировано из: Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of the Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803–82019 и Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764–772.²⁰

пролиферации и/или фокального некроза (рис. 1).²¹ Глиобластома IDH дикого типа включает несколько специфических гистологических вариантов. Гигантоклеточные глиобластомы содержат крупные, высокоплеоморфные многоядерные гигантские клетки. Глиосаркомы характеризуются чередующимися участками с признаками высокозлокачественных астроцитом и саркомоподобной мезенхимальной метаплазии,²² а эпителиоидные глиобластомы (вновь добавленный вариант) – опухолевыми клетками с выраженной эпителиоидной морфологией.²³ Этот вариант примечателен тем, что имеет высокую (почти 50 %) долю мутаций V600E *BRAF*.²⁴ Однако в настоящее время клинические рекомендации для разных гистологических вариантов по лечению не различаются.²⁵ При рассмотрении типичных вариантов глиобластомы и глиосаркомы на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) (см. рис. 1) видно, что визуализационные признаки достоверных различий гигантоклеточной или эпителиоидной глиобластомы отсутствуют.

Глиобластомы IDH дикого типа соответствуют клиническому определению первичной глиобластомы, которая характеризуется развитием опухоли *de novo* без идентифицируемых предшествующих повреждений. Этот тип встречается у подавляющего большинства пациентов с глиобластомой (около 90 %), чаще у пожилых людей и имеет более агрессивное течение.²⁰ И наоборот, глиобластома с мутацией гена IDH-1, или вторичная глиобластома, обычно развивается из предшествующей диффузной или анапластической астроцитомы. Эта группа включает примерно 10 % пациентов, в ней преобладают более молодые люди (средний возраст на момент диагноза составляет 44 года), у больных этой группы обычно более благоприятный прогноз.

Есть убедительные данные о том, что, помимо мутаций IDH, различия в патогенезе этих двух подгрупп обусловлены другими генетическими и эпигенетическими факторами (см. табл. 2).^{19, 20} Например, глиобластома IDH дикого

типа обычно имеет более высокие уровни амплификации рецептора эпидермального фактора роста (*EGFR*), мутаций промотора *TERT* и делеций *PTEN*.^{26–29} Метилирование промотора *MGMT*, наблюдаемое в 30–50 % глиобластом IDH дикого типа, указывает на благоприятный прогноз и связано с ответом на химиотерапию алкилирующими препаратами (темозоломид).³⁰ Глиобластомы с мутацией гена *IDH-1*, развившиеся из низкоклеточной астроцитомы, различаются наличием мутаций *ATRX* и *TP53*.^{28, 31, 32} Феномен гиперметилирования CpG-островков также может характеризовать подгруппу глиобластом с мутациями IDH, причем метилирование промотора происходит в большом количестве локусов; эти опухоли ассоциируются с более благоприятным прогнозом.³³

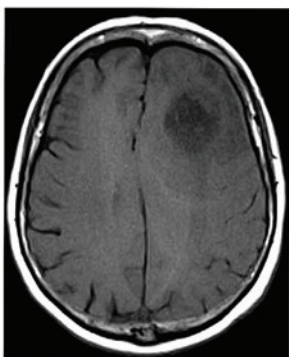
Классификация ВОЗ 2016 г. также добавила новый подтип глиом IV степени злокачественности: диффузные глиомы средней линии с мутациями *H3F3A* или *HIST1H3B/C K27M (H3-K27M)*.²³ Они встречаются преимущественно у детей и молодых людей и имеют очень неблагоприятный прогноз.³⁴ Эти опухоли ранее могли классифицироваться как глиобластомы, однако сейчас считаются отдельной нозологической формой.

Лечение

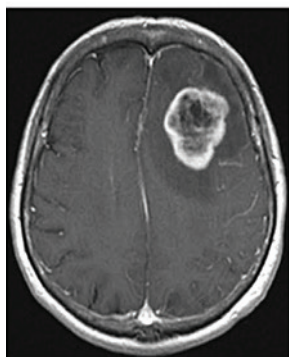
Мультимодальный подход

Стандартный первоначальный подход к лечению большинства опухолей ЦНС заключается в максимально безопасной хирургической резекции, которая позволяет поставить точный гистологический диагноз, провести генотипирование опухоли и редукцию ее объема. Для глиобластомы (исходя из результатов ключевого клинического исследования 3-й фазы, опубликованных в 2005 г.) следующим шагом является лучевая терапия (60 Гр в течение 6 нед) параллельно с ежедневным приемом темозоломида, а затем 6 циклов поддерживающей терапии темозоломидом.³⁵ У пациентов

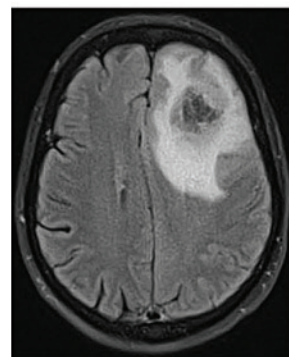
А. Глиобластома на МРТ



T1-взвешенное МРТ-изображение в аксиальной проекции

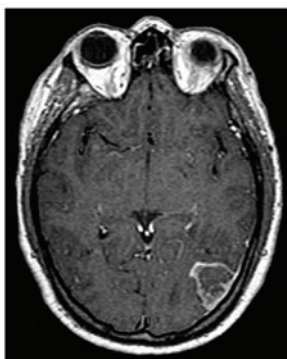


T1-взвешенное МРТ-изображение с гадолиниевым контрастом в аксиальной проекции: характерная гипointенсивная область неправильной формы отражает некроз

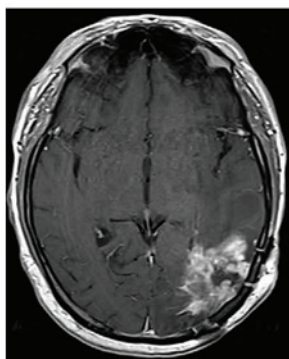


T2-взвешенное FLAIR МРТ-изображение в аксиальной проекции: гиперинтенсивность сигнала распространяется за пределы границ повреждения и может отражать отек или опухолевую инфильтрацию

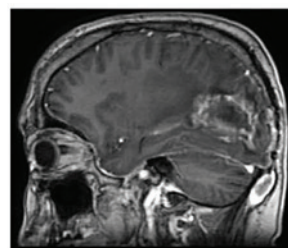
В. Глиосаркома на МРТ



T1-взвешенное МРТ-изображение с гадолиниевым контрастом в аксиальной проекции: глиосаркома часто неотличима на МРТ от глиобластомы; периферическая локализация и инвазия в твердую мозговую оболочку указывают на глиосаркому

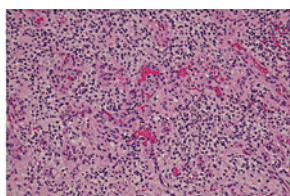


T1-взвешенное МРТ-изображение с гадолиниевым контрастом в аксиальной проекции показывает рецидив после резекции

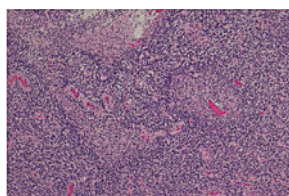


T1-взвешенное МРТ-изображение с гадолиниевым контрастом в сагиттальной проекции показывает рецидив – глиосаркома часто распространяется за пределы черепа; здесь представлено метастатическое поражение субокципитальных мягких тканей

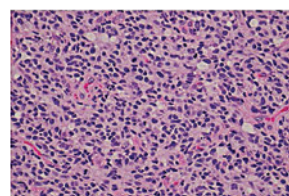
С. Классические гистологические признаки глиобластомы



Микроваскулярная пролиферация

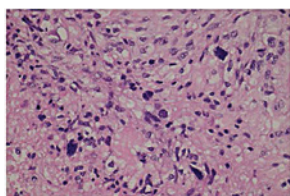


«Палисадный» некроз

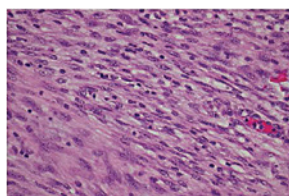


Плотная клеточность

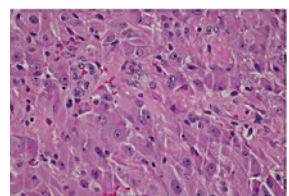
Д. Гистологические варианты



Гигантоклеточная глиобластома



Глиосаркома



Эпителиоидная глиобластома

Рис. 1. Радиографическая и гистологическая картина глиобластомы: (А) типичная картина глиобластомы при магнитно-резонансной томографии (МРТ); (В) МРТ-изображение глиосаркомы; (С) классические гистологические признаки глиобластомы; (D) гистологические варианты глиобластомы

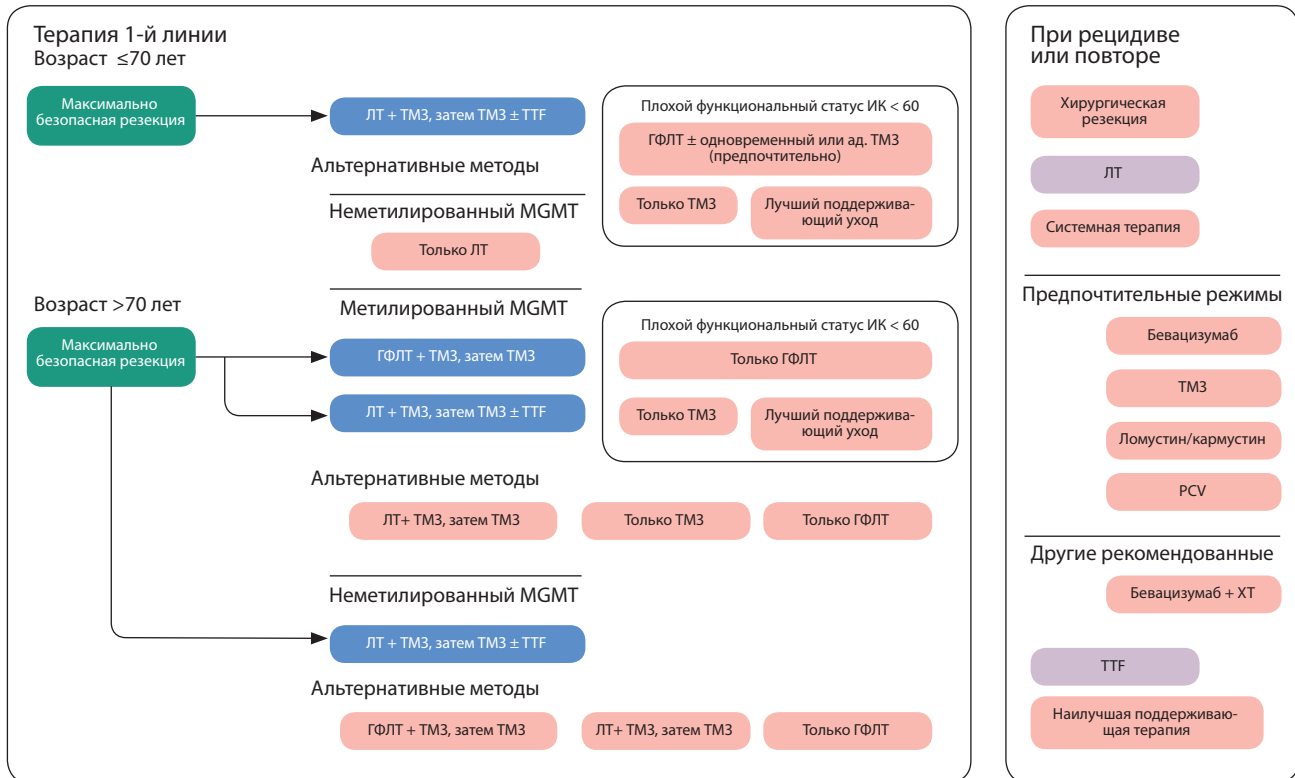
Сокращение: FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) – инверсионное восстановление с подавлением сигнала от жидкости.

ЛЕЧЕНИЕ ГЛИОБЛАСТОМЫ

NCCN категория 1

NCCN категория 2A

NCCN категория 2B

**Рис. 2.** Алгоритм лечения глиобластомы

Сокращения: ад. – адъювантная терапия; ФЛТ – гипофракционная лучевая терапия; ИК – индекс Карновского; PCV – режим «прокарбазин, ломустин и винкристин»; ЛТ – лучевая терапия; TMZ – темозоломид; ХТ – химиотерапия; MGMT – ген, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) – Национальная всеобщая онкологическая сеть; TTF (tumor-treating fields) – противоопухолевые поля.

с хорошим функциональным статусом (индекс Карновского ≥ 60) медиана общей выживаемости (overall survival, OS) составила 14,6 мес при использовании лучевой терапии в сочетании с темозоломидом по сравнению с 12,1 мес при использовании только лучевой терапии (относительный риск (ОР) равен 0,63; 95 % ДИ от 0,52 до 0,75, $P < 0,001$). Добавление «противоопухолевых полей» (tumor-treating fields, TTF – низкоинтенсивных переменных электрических полей, подаваемых от генератора на электроды, закрепленные на скальпе, – антимитотическая терапия) в сочетании с поддерживающей терапией темозоломидом также продлевало выживаемость пациентов с супратенториальными опухолями.³⁶ Результаты исследования 3-й фазы продемонстрировали увеличение выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS) до 6,7 мес для TTF в сочетании с темозоломидом по сравнению с 4,0 мес монотерапии темозоломидом (ОР = 0,63; 95 % ДИ от 0,52 до 0,76, $P < 0,001$). Также отмечено увеличение OS: 20,9 мес vs 16,0 мес соответственно (ОР = 0,63; 95 % ДИ от 0,53 до 0,76, $P < 0,001$).

Возможности терапии рецидивирующих опухолей еще более ограничены; стандарт лечения отсутствует, и данных о том, что какое-либо вмешательство может положительно повлиять на показатели общей выживаемости, недостаточ-

но. В самом деле, значительная часть пациентов даже не соответствует критериям для проведения терапии 2-й линии.^{37, 38} Схема включает повторную хирургическую резекцию, повторное облучение, системную терапию ломустинном или бевацизумабом, комбинированный подход или только поддерживающее лечение. Алгоритм терапии, основанный на последних клинических рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network, NCCN), представлен на рис. 2.³⁹ Как при вновь диагностированных, так и при рецидивирующих опухолях необходимо учитывать такие факторы, как возраст, функциональный статус и генотип. Они более подробно обсуждаются далее.

Хирургическое лечение

Максимальная и одновременно безопасная резекция является основным принципом хирургического лечения глиобластомы. Хотя рандомизированные клинические исследования для определения степени резекции не проводились, обычно рекомендуется тотальная резекция, если это возможно. Ретроспективный анализ показал, что тотальная резекция может улучшить показатели выживаемости даже у пожилых пациентов.^{40–42} Выживаемость улучшается

при максимальной резекции независимо от молекулярного статуса опухоли.⁴³ Данные проспективного рандомизированного исследования резекции опухоли с флуоресцентной навигацией с 5-аминолевулиновой кислотой (5-АЛК) также продемонстрировали улучшение выживаемости без прогрессирования.⁴⁴ Для определения степени резекции не позднее 48 ч после операции выполняется МРТ с контрастом; данные МРТ также используются в качестве исходной картины для оценки результатов последующих терапевтических вмешательств. В ситуациях, когда хирургическая или микрохирургическая резекция невозможна (медицинские противопоказания, отказ пациента), опцией является стереотаксическая или открытая биопсия.⁴⁵ Это важно не только для гистологического диагноза, но и для дальнейшего молекулярного тестирования, которое может определить последующую терапию.

Существует множество предоперационных и интраоперационных методов, которые облегчают максимально возможную безопасную резекцию и позволяют минимизировать осложнения. Они включают предоперационные визуализационные исследования, такие как функциональная МРТ и диффузно-тензорная визуализация, или магнито-резонансная трактография, особенно если опухоль расположена в непосредственной близости от головного мозга или захватывает функционально значимые его области.^{46–48} Может использоваться краниотомия в сознании, которая позволяет провести картирование моторных и речевых зон с помощью подведенных к коре электродов во время операции. Этот метод дает хорошие длительные функциональные результаты.⁴⁹ Резекция с флуоресцентной навигацией с 5-АЛК используется все шире и шире и привела в уже упоминавшемся рандомизированном клиническом исследовании к 6-месячной выживаемости без прогрессирования у 46,0 % пациентов по сравнению с 28,3 % при стандартной микрохирургической резекции с белым освещением.^{44, 50} Тем не менее применение этого метода ограничено стоимостью 5-АЛК и необходимостью специального оборудования. Интраоперационная МРТ-навигация может также помочь идентифицировать объем остаточной опухоли и оптимизировать степень резекции.⁵¹ Аналогичным образом этот метод требует МРТ-совместимых операционных, дополнительного обучения персонала и других затрат, что ограничивает его использование.

При развитии рецидивов должна рассматриваться тотальная резекция, если она возможна, особенно у пациентов, перенесших первоначальную операцию более 6 мес назад, а также у молодых пациентов с хорошим функциональным статусом.⁵² Анализ подгрупп в исследовании DIRECTOR (Сравнение двух дозовых режимов темозоломида у пациентов с прогрессирующей или рецидивирующей глиобластомой; ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT00941460), хотя и не был предназначен для ответа на этот вопрос, показал, что выживаемость и качество жизни при тотальной резекции улучшаются.⁵³ Специальных рандомизированных исследований, посвященных преимуществам

хирургической резекции при рецидивирующих глиобластомах, не проводилось.

Использование кармустиновых полимерных пластин, помещаемых в полость, оставшуюся после резекции опухоли, было одобрено для применения как после первичной резекции, так и после удаления рецидива.⁵⁴ Тем не менее убедительные проспективные данные по выживаемости при использовании этого метода для первичных опухолей ограничены, особенно если после этого следует стандартная лучевая терапия в сочетании с темозоломидом; при этом нельзя не учитывать соображения безопасности.^{55–57} При рецидивах повышение выживаемости без увеличения токсичности было продемонстрировано у пациентов со злокачественной глиомой в плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании.⁵⁸ Тем не менее новейших данных, особенно учитывающих последние достижения в понимании различных молекулярных подгрупп глиобластомы, пока недостаточно.

Лучевая терапия

Лучевая терапия давно используется в лечении глиобластомы для улучшения локального контроля и выживаемости и остается важным методом терапии. При стандартной лучевой терапии общая суммарная доза достигает 60 Гр (разделенных на фракции по 2 Гр) в течение 6 нед в сочетании с темозоломидом.³⁵ Исследовались также другие дозовые режимы, но без особого успеха. В частности, нет показаний для фракционированных доз более 60 Гр.⁵⁹ Важно помнить о возможном риске развития радиационного некроза при сопутствующей химиотерапии, который зависит от объема зоны облучения и дозы радиации, получаемой важнейшими мозговыми структурами. Например, при опухолях ствола головного мозга или объемных опухолях могут использоваться более низкие дозы — от 54 до 55,8 Гр фракциями по 1,8 Гр или 75 Гр фракциями по 1,9 Гр. Предварительно общий объем опухоли определяется на основании предоперационного или послеоперационного МРТ-исследования с усиленной T1-последовательностью и инверсионным восстановлением с подавлением сигнала от свободной жидкости (FLAIR) или T2-последовательностью. Существуют небольшие вариации в определении границ клинического объема опухоли и использовании 2 фаз (объем первичного и бустерного облучения) или 1 фазы (объем первичного облучения) для определения таргетного объема в зависимости от принятой в конкретном учреждении практики.⁶⁰ Изучались и другие дополнительные или новые методы доставки радиационных доз, однако ни один не продемонстрировал преимуществ перед стандартной фракционной лучевой терапией.

Пожилые пациенты (≥ 70 лет) имеют худший прогноз и, следовательно, требуют особого внимания. Лучевая терапия (50 Гр фракциями по 1,8 Гр на протяжении 5 нед) улучшила показатели общей выживаемости по сравнению с поддерживающей терапией (29,1 нед vs 16,9 нед; OR = 0,47; 95 % ДИ от 0,29 до 0,76, $P = 0,002$).¹² Тем не менее преимущество

было небольшим, кроме того, многие пациенты старшего возраста имеют противопоказания для стандартной длительной лучевой терапии. В исследованиях изучались другие подходы к лечению этой категории пациентов. Гипофракционная лучевая терапия с биологически эквивалентной дозой 40 Гр, фракциями 2,67 Гр в течение 3 нед, как было показано, дает аналогичные показатели выживаемости.⁶¹ Кроме того, гипофракционная лучевая терапия с одновременной или адьювантной терапией темозоломидом продемонстрировала улучшение выживаемости по сравнению с отдельно применяемой гипофракционной лучевой терапией (9,3 мес vs 7,6 мес; OR = 0,76; 95 % ДИ от 0,56 до 0,80, $P < 0,001$).⁶² Важно отметить, что качество жизни в обеих группах не различалось. Могут рассматриваться даже более короткие фракционные режимы, такие как 34 Гр фракциями по 3,4 Гр или 25 Гр фракциями по 5 Гр, особенно у ослабленных пациентов.⁶³ Следует отметить, что в этих исследованиях контрольные группы, в которых применялась бы стандартная длительная химиорадиотерапия, не подразумевались. У пожилых пациентов с метилированием промотора MGMT еще одним возможным методом лечения является монотерапия темозоломидом без облучения (обсуждается далее). Следует обязательно учитывать, что сам по себе возраст пациента не должен быть единственным фактором, определяющим длительность и интенсивность лучевой терапии. Необходима подробная оценка его функционального состояния в сочетании с молекулярными характеристиками опухоли перед началом любого лечения.⁶⁴

В отдельных случаях при рецидиве как возможный метод лечения рассматривают повторное облучение. Обычно этот метод используют только у молодых пациентов с хорошим функциональным статусом.⁶⁰ Как и для хирургической резекции, рандомизированных исследований, демонстрирующих преимущества в выживаемости, не проводилось. Тем не менее есть ретроспективные данные об улучшении показателей выживаемости при стереотаксической радиохирургии (СРХ) и коротком курсе гипофракционной стереотаксической терапии, поскольку большинство рецидивов развивается в зоне головного мозга, которая уже подвергалась облучению.⁶⁰ Безопасность СРХ в данных обстоятельствах была продемонстрирована в исследовании I-й фазы.⁶⁵ Гипофракционная стереотаксическая терапия может быть связана с более низким риском образования радиационного некроза, хотя прямые сравнения с СРХ не проводились.⁶⁶ Стандарты в отношении дозы фракционного режима, таргетного объема или стереотаксической системы отсутствуют. Сочетание повторного облучения с системной терапией, особенно с бевацизумабом, изучалось в проспективных исследованиях и потенциально может снизить степень риска радиационного некроза.^{67, 68}

Системная терапия

Стандартная химиотерапия первой линии включает темозоломид (75 мг/м² ежедневно) одновременно с лучевой тера-

пией, далее следуют 6 циклов темозоломида (150–200 мг/м² в 1–5-й дни каждого 28-дневного цикла).³⁵ Распространенные токсические эффекты темозоломида включают тошноту и миелосупрессию, в основном тромбоцитопению и нейтропению, и обычно они чаще встречаются в период проведения адьювантной терапии. Эффективность темозоломида усиливается у пациентов с метилированием промотора MGMT, которое эпигенетически выключает ген.¹³ MGMT играет ключевую роль в репаративной активности ДНК, что вызывает резистентность к терапии темозоломидом. Следовательно, для пациентов старше 70 лет с хорошим функциональным статусом и метилированием промотора MGMT совместная химиорадиотерапия и адьювантная терапия темозоломидом остается лечением выбора. Данные непосредственного сравнения одновременной химиорадиотерапии и монотерапии темозоломидом отсутствуют. Тем не менее в этой популяции пациентов (или в популяции более молодых пациентов с метилированием промотора MGMT и плохим функциональным статусом – индекс Карновского <60) по соображениям толерантности или из-за предпочтений пациента возможным вариантом остается монотерапия темозоломидом (150–200 мг/м² в 1–5-й дни каждые 28 дней) в 6 циклах после хирургической операции.^{63, 69} Не было показано преимуществ использования более интенсивного режима или более длительного курса темозоломида,^{70, 71} кроме того, такие высокие дозы связаны с повышенной токсичностью и ухудшением функциональности и качества жизни. Добавление антиангиогенной терапии бевацизумабом, гуманизированным моноклональным антителом, ингибирующим VEGF, изучалось в двух крупных рандомизированных исследованиях. Несмотря на увеличение выживаемости без прогрессирования в обоих исследованиях, использование бевацизумаба ассоциировалось с повышенной токсичностью и не приводило к увеличению общей выживаемости.^{72, 73}

После стандартной химиорадиотерапии и адьювантной химиотерапии у большинства пациентов рецидив наступает в течение 6 мес. Стандартной системной терапии для лечения рецидива нет, однако чаще всего используется алкилирующая химиотерапия. Назначение ломустина, кармустина и повторного курса темозоломида возможны, хотя успехи достаточно скромные и лечение может принести пользу только пациентам с метилированием промотора MGMT.^{74–76} Терапия спасения включает сочетание прокарбазина, ломустина и винкристина и может иметь некоторый положительный эффект, однако ее использование ограничено высокой токсичностью.^{77, 78} В целом качество данных по отдельным химиотерапевтическим препаратам и режимам неудовлетворительное, поэтому трудно проводить сравнения между результатами исследований. Более ранние из них проводились до того, как темозоломид стал стандартом терапии первой линии, поэтому их результаты не могут интерпретироваться с точки зрения нашего нового понимания молекулярной природы опухоли, особенно роли мутаций IDH.

Монотерапия бевацизумабом первоначально получила ускоренное одобрение Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) на основе результатов исследования 2-й фазы, показавших улучшение выживаемости без прогрессирования, хотя общая выживаемость не улучшилась.^{79,80} Последующие рандомизированные исследования 3-й фазы продемонстрировали, что бевацизумаб в комбинации с ломустинном улучшает выживаемость без прогрессирования по сравнению с монотерапией ломустинном (4,2 мес vs 1,5 мес; ОР = 0,49; 95 % ДИ от 0,39 до 0,61, $P < 0,001$), но вновь без каких-либо преимуществ для общей выживаемости.⁸¹ Обычно сочетание бевацизумаба с химиотерапией рекомендуется в тех случаях, когда монотерапия бевацизумабом оказалась неэффективной.³⁹ Изучался ряд химиотерапевтических препаратов в сочетании с бевацизумабом, включая ломустин, кармустин и темозоломид.^{81–83} Однако ни один из этих режимов не продемонстрировал улучшения выживаемости. Отсутствие увеличения общей выживаемости при монотерапии бевацизумабом остается предметом обсуждения,⁸⁴ и примечательно, что он не получил одобрения в Европе. Тем не менее эта схема улучшает качество жизни, снижая необходимость использования кортикостероидов,³⁹ поэтому иногда назначается в качестве симптоматической терапии пациентам с поздними рецидивами.²⁵

Локорегионарная терапия

ТГФ одобрены в качестве адьювантной терапии в сочетании с темозоломидом на основании преимуществ как в выживаемости без прогрессирования, так и в общей выживаемости, продемонстрированных в открытом исследовании 3-й фазы EF-14 (Эффект NovoТГФ-100А в сочетании с темозоломидом у пациентов с вновь диагностированной мультиформной глиобластомой; ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT00916409).³⁶ Более раннее исследование 3-й фазы EF-11 (Эффект NovoТГФ-100А при рецидивирующей мультиформной глиобластоме; ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT00379470) также продемонстрировало эффективность при рецидивах с показателем объективного ответа 14 % по сравнению с 9,6 % для химиотерапии по выбору лечащего врача, хотя первичная конечная точка (OS) не была достигнута.⁸⁵ Практически ТГФ состоит из 4 электродов, присоединяемых по крайней мере на 18 ч в сутки к коже головы и соединенных с портативным генератором.⁸⁶ Несмотря на одобрение FDA, до сих пор ведутся споры относительно данных по использованию ТГФ. Наибольшие претензии вызывает открытый характер и поздняя рандомизация пациентов в исследовании EF-14.⁸⁷ Дополнительными препятствиями к использованию этого метода являются его стоимость, вопросы комплаентности пациентов и кожные реакции в местах прикрепления электродов. Тем не менее вторичный анализ результатов EF-14 не продемонстрировал ухудшения качества жизни при использовании ТГФ, за исключением выраженного кожного зуда.⁸⁸ Следовательно, этот метод может считаться приемлемым

для пациентов, давших согласие на его использование и подходящих по медицинским показаниям.

Поддерживающая терапия

Пациенты с глиобластомой часто испытывают выраженные и прогрессирующие на протяжении всей болезни неврологические симптомы, вызванные как первичной опухолью, так и токсическими эффектами терапии. Это мешает нормальному функционированию и повседневной активности, приводит к потере трудоспособности; соответственно, таким пациентам требуются серьезный уход и социальная поддержка.⁸⁹ Эти проблемы становятся особенно выраженными на терминальной стадии болезни,⁹⁰ поэтому поддерживающее лечение играет огромную роль в мультимодальном подходе к терапии глиобластомы.

Судороги развиваются у 80 % пациентов на каком-то этапе болезни, и многим требуется длительная противоэпилептическая терапия.⁹¹ Принципы противоэпилептической терапии включают использование минимальных эффективных доз для контроля судорожных приступов, чтобы избежать побочных эффектов и минимизировать нежелательные лекарственные взаимодействия.⁹² Леветирацетам, использование которого наиболее активно изучалось у пациентов с глиобластомой, безопасен и имеет ограниченное взаимодействие с другими распространенными препаратами.⁹³ Профилактическое использование противоэпилептических препаратов у пациентов без судорожных приступов не рекомендуется, хотя они могут назначаться временно в периоперационный период.⁹⁴

Кортикостероиды часто используются для уменьшения перифокальных вазогенных отеков при симптоматической терапии. Дексаметазон является предпочтительным благодаря отсутствию минералокортикоидной активности.⁹⁵ Побочные эффекты ограничивают длительное использование кортикостероидов, следовательно, рекомендуется самая низкая доза в течение возможно более короткого периода. Все больше данных о том, что кортикостероиды могут ассоциироваться со сниженной выживаемостью, что вероятно связано с протективными эффектами против генотоксического стресса, вызванного химио- и лучевой терапией.⁹⁶

При глиобластомах и других высокозлокачественных глиомах отмечается высокий риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), которая встречается у 20 % пациентов в течение 1-го года.⁹⁷ Множество факторов способствует повышению этого риска, включая усиленную активацию факторов свертывания и тромбина в глиобластомах, необходимость нейрохирургических процедур и частое нарушение подвижности конечностей.^{95, 98} Профилактику ВТЭ низкомолекулярным гепарином рекомендуется начинать в первые сутки после операции после применения анестезии для уменьшения риска периоперационного внутричерепного кровотечения.⁹⁹ Пролонгированная профилактика ВТЭ после периоперационного периода также повышает риск внутричерепного кровотечения.^{100, 101} Лечение ВТЭ обычно

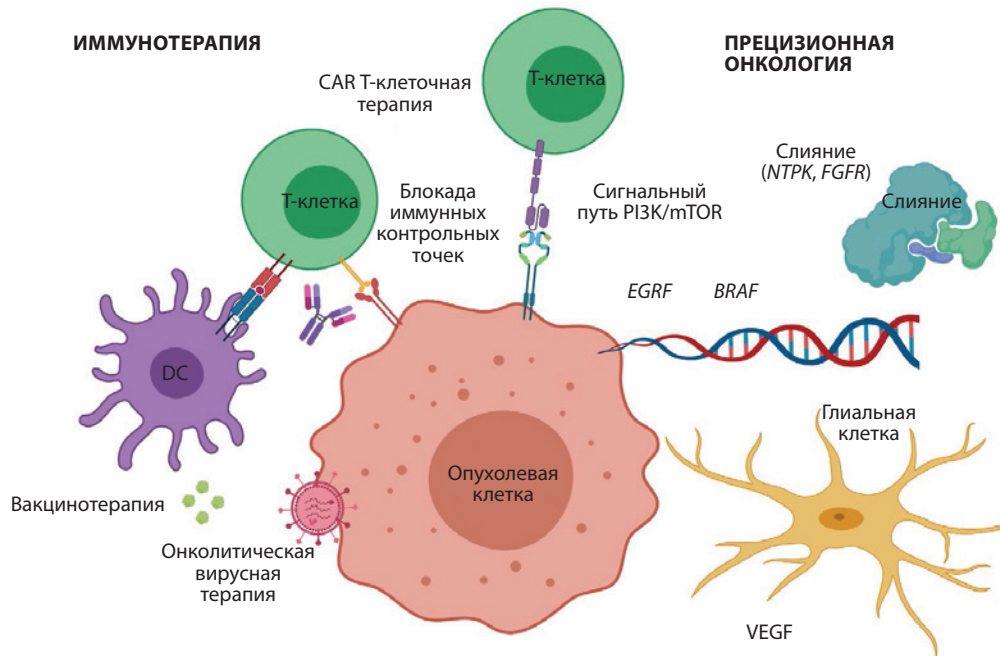


Рис. 3. Новые терапевтические мишени при глиобластоме

Сокращения: CAR – химерный антигенный рецептор; DC – дендритные клетки; EGFR – рецептор эпидермального фактора роста; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста.

пожизненное с использованием низкомолекулярных гепаринов, если нет противопоказаний; данных об эффективности новых пероральных антикоагулянтов пока недостаточно.¹⁰²

Лимфопения часто развивается на фоне лечения кортикостероидами, темозоломидом, а также химио- и лучевой терапии, поскольку каждый из этих методов является токсичным для лимфоцитов. Следовательно, во время курса химиорадиотерапии у пациентов с вновь диагностированной глиобластомой высок риск развития оппортунистических инфекций, таких как пневмония, вызванная *Pneumocystis jirovecii*, поэтому рекомендуется профилактика антибиотиками.¹⁰³

И, наконец, по мере улучшения нашего понимания необходимости комплексной помощи пациентам с глиобластомой и тем, кто за ними ухаживает, все более признается важность активного и раннего привлечения служб паллиативного ухода. Лечение симптомов, таких как усталость, нарушения настроения и поведения, угасание когнитивной функции, и планирование дальнейшего лечения являются ключевыми компонентами повышения качества жизни и снижения бремени болезни.¹⁰²

Перспективы на будущее

Несмотря на достигнутый прогресс в терапии глиобластомы, 5-летняя выживаемость составляет менее 10%.¹⁰⁴ Осознание необходимости совершенствования терапевтических стратегий привело к активному поиску новых подходов в таких областях, как иммунотерапия и прецизионная онкология. Этот поиск стимулируется улучшением

нашего понимания молекулярной биологии глиобластомы и ее взаимодействия с иммунной системой. В отличие от других солидных опухолей такие биологические факторы, как гематоэнцефалический барьер и уникальное опухолевое и иммунное микроокружение, создают значительные препятствия для разработки новых видов терапии. Для улучшения клинических исходов заболевания необходимы инновационные дизайны клинических исследований с использованием стратегий, основанных на природе опухолевых биомаркеров. Клинические руководства NCCN подчеркивают важность как исследований оптимальных методов лечения, так и поощрения участия, насколько это возможно, в таких исследованиях.³⁹

Многочисленные дискуссии по новым диагностическим, мониторинговым и терапевтическим аспектам проблемы глиобластомы лежат за рамками этой статьи. Заинтересованный читатель может обратиться ко многим другим компетентным публикациям по этим темам. Здесь мы намерены осветить текущее состояние и перспективы использования иммунотерапии и прецизионной онкологии в лечении глиобластомы (рис. 3).

Иммунотерапия

Иммунотерапия перевернула представления о лечении многих видов рака; отсюда и значительный интерес к изучению иммунотерапевтических подходов к лечению глиобластомы. ЦНС имеет уникальное иммунное микроокружение и долгое время считалась иммунологически привилегированным участком. Однако иммунный контроль

в ЦНС и роль миелоидных клеток оказались гораздо более сложными.¹⁰⁵ Например, недавние исследования обнаружили специализированные лимфатические каналы, идущие параллельно дуральным венозным синусам, которые позволяют антигенпрезентирующим клеткам в мозге проникать в глубокие шейные лимфоузлы для осуществления прайминга Т- и В-лимфоцитов.¹⁰⁶ Имеющиеся данные по глиобластоме также указывают на возможную роль отдельного опухолеассоциированного иммуноподавляющего механизма.¹⁰⁷ В целом глиобластомы относительно бедны опухолеинфильтрирующими лимфоцитами;¹⁰⁸ среди присутствующих в опухоли лимфоцитов повышена фракция CD4-положительных Т-клеток и FoxP3-положительных регуляторных Т-клеток.^{109, 110} Могут быть включены сигнальные пути, подавляющие иммунный ответ, например экспрессия IDO ферментов¹¹¹ и сигналинг STAT3.¹¹² Кроме того, стандартные виды лечения (хирургическая резекция, лучевая терапия, химиотерапия темозоломидом и терапия кортикостероидами) могут обладать иммуносупрессорным эффектом, что подчеркивает возможность разработки новых видов терапии, направленных на иммунный ответ.¹¹³ Иммунотерапевтические методы, которые уже изучались в связи с глиобластомой, можно подразделить на несколько широких категорий, включающих вакцинацию, блокаду иммунных контрольных точек, онколитическую вирусную терапию и терапию с использованием химерных антигенных Т-клеточных рецепторов.

Изучавшиеся подходы с использованием вакцин, которые могут стимулировать адаптивный иммунитет, включают риндопепимут, пептидную вакцину, мишенью которой является EGFR, вариант III (EGFRvIII). Этот мутантный вариант EGFR конститутивно экспрессируется примерно у 20 % пациентов с глиобластомой.¹¹⁴ Однако в клинических исследованиях 3-й фазы не удалось продемонстрировать улучшение OS при назначении риндопепимута после хирургической резекции и химиорadiотерапии с адъювантным темозоломидом у EGFRvIII-положительных пациентов.¹¹⁵ Рандомизированное исследование 2-й фазы у пациентов с рецидивирующей EGFRvIII-положительной глиобластомой, сравнивавшее терапию риндопепимут в комбинации с бевацизумабом с монотерапией бевацизумабом плюс контроль, продемонстрировало потенциальное преимущество в выживаемости без прогрессирования, но при этом выбор времени для назначения терапии/ комбинированного подхода играл важную роль.¹¹⁶ Были также разработаны вакцины на основе дендритных клеток, такие как DCVax-L (Northwest Biotherapeutics Inc.), с использованием аутологичной опухолевой ткани для выработки опухолевых антигенов, и первые результаты рандомизированного исследования 3-й фазы вакцины DCVax-L в сочетании с адъювантным темозоломидом стали обнадеживающими.¹¹⁷ Многочисленные другие вакцины находятся на ранних стадиях исследования (вакцины, мишенями которых является IDH1, или мультipeптидные).¹¹³

Онколитическая вирусная терапия может активировать противоопухолевый иммунный ответ,¹¹⁸ и важно

отметить, что рекомбинантный онколитический полиовирус — PVSRIPO (PVS-RIPO) — был обозначен FDA как *терапия прорыва*. Это определение основывалось на ранних результатах исследования PVSRIPO 1-й фазы для рецидивирующей глиобластомы, которые показали общую выживаемость 21 % через 2 года, и этот показатель через 3 года не уменьшился.¹¹⁹ В вирусе, доставляемом путем внутриопухолевой инфузии, участок входа на рибосоме заменен на человеческий риновирус 2-го типа для устранения нейровирулентности.¹²⁰ Повышенная восприимчивость клеток глиобластомы к вирусу объясняется усиленной экспрессией на клеточной поверхности CD155 рецепторов к полиовирусу.¹²¹

Исследования применения ингибиторов иммунных контрольных точек (анти-PD-1/PD-L1 и/или анти-CTLA-4) в лечении глиобластомы продолжаются, хотя первоначальные результаты оказались разочаровывающими. Исследования 3-й фазы ниволумаба в сравнении с бевацизумабом при рецидивирующей глиобластоме не показали увеличения общей выживаемости.¹²² В рамках этого же исследования в опытной группе 1-й фазы, получавшей комбинированную терапию ниволумабом и ипилимумабом, была отмечена повышенная токсичность, и исследования этой комбинации были прекращены.¹¹² Тем не менее появились сообщения о наблюдаемых ответах на ингибиторы PD-1 у пациентов, опухоли которых характеризовались дефицитом репарации неправильно спаренных оснований ДНК (dMMR) (при синдроме Линча) или высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H).^{113, 114} Это согласуется с опухолезависимым одобрением FDA пембролизумаба для пациентов, имеющих опухоли с высокой микросателлитной нестабильностью или дефицитом репарации неправильно спаренных оснований ДНК;¹¹⁵ среди пациентов с глиобластомой такие опухоли являются редкими.¹¹⁶ Аналогичным образом в фазе Ia исследования атезолизумаба (ингибитор PD-L1) длительный контроль заболевания наблюдался у пациентов с глиобластомой с мутациями *POLE* и гипермутантным фенотипом.¹²³

И, наконец, терапия с использованием химерных антигенных Т-клеточных рецепторов (CAR-T-клеточная терапия) является еще одной быстро расширяющейся областью исследования с выраженным ответом в отдельных случаях.¹²⁴ Предварительные результаты ранних исследований показывают, что таргетная активность наблюдается при повышенной инфильтрации опухоли Т-клетками.¹²⁵ Однако данных для оценки потенциальной эффективности пока недостаточно.

Прецизионная онкология и таргетная терапия

Успехи в технологиях секвенирования нового поколения привели к лучшему пониманию молекулярных основ и геномного ландшафта глиобластомы.¹²⁶ Дальнейшее установление геномных альтераций, играющих роль в развитии заболевания и являющихся потенциальными мишенями, позволит расширить список терапевтических возможностей. Внутриопухолевая гетерогенность, клональная селекция

и эволюция опухоли с течением времени, особенно в ответ на терапию, являются ключевыми факторами при выборе метода и последовательности лечения. Имеющиеся данные говорят о том, что наибольшее значение имеет выбор лечения на ранней стадии развития глиобластомы,¹²⁷ что подчеркивает важность предварительного тщательного молекулярного профилирования для выбора оптимальной терапии.

Помимо иммунотерапии изучались также возможности таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы (ИТК). Они не продемонстрировали существенной эффективности, хотя ранние исследования велись на случайной выборке, и данные об эффекте таргетных препаратов варьируют.^{128–130} Применение депатуксизумаба мафодотина, конъюгата антитело-препарата, направленного против EGFR, недавно продемонстрировало в исследовании 2-й фазы многообещающую активность при рецидивирующей глиобластоме с амплификацией EGFR в сочетании с темозоломидом.¹³¹ Однако исследование 3-й фазы, в котором лечение депатуксизумабом мафодотином сравнивалось со стандартной терапией для вновь диагностированной глиобластомы с EGFR-амплификацией, было досрочно прекращено ввиду отсутствия эффекта и преимуществ перед стандартной терапией в отношении увеличения OS при промежуточном анализе.¹³²

Регуляция сигнального пути PI3K/mTOR обычно нарушена при глиобластоме IDH дикого типа с частыми делециями *PTEN*, мутациями *PIK3CA* или *PIK3RI*,¹²⁶ хотя исследования таргетных агентов пока не продемонстрировали эффективности. Бупарлизиб, пан-PI3K ИТК, продемонстрировал минимальный эффект при монотерапии у пациентов с рецидивирующей PI3K-активированной глиобластомой.¹³³ Важно отметить, однако, что неполная блокада сигнального пути PI3K наблюдалась при корреляционных анализах опухолевой ткани. Ингибиторы mTOR, такие как эверолимус и темсиролимус, также оказались неэффективными в исследованиях 2-й фазы.^{134, 135}

Вслед за бевацизумабом были проведены исследования нескольких VEGF или мультикиназных ИТК, направленных против микроокружения опухоли, которые продемонстрировали неоднозначные результаты. Цедираниб, пероральный VEGF ИТК, не показал преимуществ в выживаемости при рецидивирующей глиобластоме в рандомизированном исследовании 3-й фазы ни в качестве монотерапии, ни в комбинации с ломустинном.¹³⁶ Недавнее исследование 2-й фазы, изучавшее терапию регорафенибом при рецидивах глиобластомы, продемонстрировало признак эффективности с увеличением OS по сравнению с ломустинном.¹³⁷ Однако эффективность других агентов

(тивозаниб,¹³⁸ пазопаниб,¹³⁹ сунитиниб¹⁴⁰) в исследованиях была минимальной; это указывает на то, что монотерапия VEGF играет ограниченную роль в популяции пациентов, не прошедших предварительный отбор.

Мутации *BRAF* V600E присутствуют примерно в 6 % глиобластом,¹⁴¹ причем преобладают в эпителиоидных глиобластомах. Предварительные данные исследований вемурафениба указывают на его умеренную активность против глиобластом с мутациями *BRAF* V600E.¹⁴² Ингибирование сочетания BRAF/MEK дабрафенибом и траметинибом тем не менее кажется более перспективным.¹⁴³

Слияние генов при глиобластоме обнаруживается примерно в 50 % опухолей,¹⁴⁴ причем слияние генов с вовлечением тирозинкиназного домена встречается у 10 % пациентов.¹⁴⁵ Чаше встречается слияние генов *FGFR*, *MET* и *NTRK*, в редких случаях — *EGFR*, *ROS1* и *PDGFRA*.^{145–147} NTRK-ингибиторы, такие как ларотректиниб и энтректиниб, уже получили опухолевнезависимое одобрение FDA для использования у пациентов с солидными опухолями с NTRK-слиянием на основании впечатляющих показателей опухолевого ответа в ранних исследованиях с дизайном basket.^{148, 149} В этих исследованиях принимали участие пациенты с глиобластомой, и анализ подгрупп показал успешность применения ингибиторов NTRK у этих пациентов.^{150, 151} Разрабатываются также многочисленные FGFR ИТК, и уже есть запатентованные случаи ответа.¹⁵²

Хотя многие виды таргетной терапии пока не продемонстрировали достаточной эффективности, улучшенные стратегии «обогащения» с использованием прецизионных биомаркеров при проведении исследований могут повысить шансы на успех в будущем. Более полное понимание молекулярной биологии опухоли может послужить руководством при разработке новых комбинированных подходов. Инновационные дизайны клинических исследований необходимы для того, чтобы мы могли лучше оценить многие из этих новых видов таргетной терапии.

Выводы

Мультиомодальный подход к лечению глиобластомы остается основой терапии для вновь диагностированных случаев. Результаты многих новых видов терапии продемонстрировали некоторую эффективность в лечении рецидивов, позволяя добиться более длительного ответа у пациентов с этой агрессивной опухолью. В итоге эти новые виды терапии можно сочетать с оптимальным поддерживающим и паллиативным лечением, что позволит улучшить показатели выживаемости и повысить качество жизни пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход.

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018;20(suppl 4):iv1-iv86.
2. Taphoorn MJ, Sizoo EM, Bottomley A. Review on quality of life issues in patients with primary brain tumors. *Oncologist.* 2010;15:618-626.
3. Ostrom QT, Cote DJ, Ascha M, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Adult glioma incidence and survival by race or ethnicity in the United States from 2000 to 2014. *JAMA Oncol.* 2018;4:1254-1262.
4. Leece R, Xu J, Ostrom QT, Chen Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. Global incidence of malignant brain and other central nervous system tumors by histology, 2003-2007. *Neuro Oncol.* 2017;19:1553-1564.
5. Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL. Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25:867-890, vii.
6. Linos E, Raine T, Alonso A, Michaud D. Atopy and risk of brain tumors: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2007;9:1544-1550.
7. Amirian ES, Zhou R, Wrensch MR, et al. Approaching a scientific consensus on the association between allergies and glioma risk: a report from the Glioma International Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:282-290.
8. Scheurer ME, Etzel CJ, Liu M, et al. Familial aggregation of glioma: a pooled analysis. *Am J Epidemiol.* 2010;172:1099-1107.
9. Vienne-Jumeau A, Tafani C, Ricard D. Environmental risk factors of primary brain tumors: a review. *Rev Neurol (Paris).* 2019;175:664-678.
10. Lacroix M, Abi-Said D, Fournier DR, et al. A multivariate analysis of 416 patients with glioblastoma multiforme: prognosis, extent of resection, and survival. *J Neurosurg.* 2001;95:190-198.
11. Lamborn KR, Chang SM, Prados MD. Prognostic factors for survival of patients with glioblastoma: recursive partitioning analysis. *Neuro Oncol.* 2004;6:227-235.
12. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med.* 2007;356:1527-1535.
13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:997-1003.
14. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma groups based on 1p/19q, IDH, and TERT promoter mutations in tumors. *N Engl J Med.* 2015;372:2499-2508.
15. Johnson DR, O'Neill BP. Glioblastoma survival in the United States before and during the temozolomide era. *J Neurooncol.* 2012;107:359-364.
16. Koshy M, Villano JL, Dolecek TA, et al. Improved survival time trends for glioblastoma using the SEER 17 population-based registries. *J Neurooncol.* 2012;107:207-212.
17. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro Oncol.* 2013;15(suppl 2):iii1-iii56.
18. Canoll P, Goldman JE. The interface between glial progenitors and gliomas. *Acta Neuropathol.* 2008;116:465-477.
19. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131:803-820.
20. Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19:764-772.
21. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, von Deimling A. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol.* 2015;129:829-848.
22. Miller CR, Perry A. Glioblastoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131:397-406.
23. Perry A, Wesseling P. Histologic classification of gliomas. *Handb Clin Neurol.* 2016;134:71-95.
24. Kleinschmidt-DeMasters BK, Aisner DL, Birks DK, Foreman NK. Epithelioid GBMs show a high percentage of BRAF V600E mutation. *Am J Surg Pathol.* 2013;37:685-698.
25. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn JC, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open.* 2019;4(suppl 2):e000520.
26. Simon M, Hosen I, Gousias K, et al. TERT promoter mutations: a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. *Neuro Oncol.* 2015;17:45-52.
27. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell.* 2010;17:98-110.
28. Watanabe K, Tachibana O, Sata K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas. *Brain Pathol.* 1996;6:217-223; discussion 223-224.
29. Li J, Yen C, Liaw D, et al. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science.* 1997;275:1943-1947.
30. Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H. Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;32:21-29.
31. Liu XY, Gerges N, Korshunov A, et al. Frequent ATRX mutations and loss of expression in adult diffuse astrocytic tumors carrying IDH1/IDH2 and TP53 mutations. *Acta Neuropathol.* 2012;124:615-625.
32. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, integrative genomic analysis of diffuse lower-grade gliomas. *N Engl J Med.* 2015;372:2481-2498.
33. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell.* 2010;17:510-522.
34. Karremann M, Gielen GH, Hoffmann M, et al. Diffuse high-grade gliomas with H3 K27M mutations carry a dismal prognosis independent of tumor location. *Neuro Oncol.* 2018;20:123-131.
35. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005;352:987-996.
36. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318:2306-2316.
37. Gramatzki D, Roth P, Rushing EJ, et al. Bevacizumab may improve quality of life, but not overall survival in glioblastoma: an epidemiological study. *Ann Oncol.* 2018;29:1431-1436.
38. Nava F, Tramacere I, Fittipaldo A, et al. Survival effect of first- and second-line treatments for patients with primary glioblastoma: a cohort study from a prospective registry, 1997-2010. *Neuro Oncol.* 2014;16:719-727.
39. Nabors LB, Horbinski C, Robins I. Index table of contents discussion. In: National Comprehensive Cancer Network, ed. NCCN Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). National Comprehensive Cancer Network; 2019:163.
40. Noorbakhsh A, Tang JA, Marcus LP, et al. Gross-total resection outcomes in an elderly population with glioblastoma: a SEER-based analysis. *J Neurosurg.* 2014;120:31-39.
41. Chaichana KL, Jusue-Torres I, Navarro-Ramirez R, et al. Establishing percent resection and residual volume thresholds affecting survival and recurrence for patients with newly diagnosed intracranial glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16:113-122.
42. Brown TJ, Brennan MC, Li M, et al. Association of the extent of resection

- with survival in glioblastoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2:1460-1469.
43. Molinaro AM, Hervey-Jumper S, Morshed RA, et al. Association of maximal extent of resection of contrast-enhanced and non-contrast-enhanced tumor with survival within molecular subgroups of patients with newly diagnosed glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2020;6:495-503.
 44. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7:392-401.
 45. Eigenbrod S, Trabold R, Brucker D, et al. Molecular stereotactic biopsy technique improves diagnostic accuracy and enables personalized treatment strategies in glioma patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156:1427-1440.
 46. Brindle KM, Izquierdo-Garcia JL, Lewis DY, Mair RJ, Wright AJ. Brain tumor imaging. *J Clin Oncol.* 2017;35:2432-2438.
 47. Berntsen EM, Gulati S, Solheim O, et al. Functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography incorporated into an intraoperative 3-dimensional ultrasound-based neuronavigation system: impact on therapeutic strategies, extent of resection, and clinical outcome. *Neurosurgery.* 2010;67:251-264.
 48. Abhinav K, Yeh FC, Mansouri A, Zadeh G, Fernandez-Miranda JC. High-definition fiber tractography for the evaluation of perilesional white matter tracts in high-grade glioma surgery. *Neuro Oncol.* 2015;17:1199-1209.
 49. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol.* 2016;130:269-282.
 50. Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, et al. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: a supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114:613-623.
 51. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: a randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2011;12: 997-1003.
 52. Ringel F, Pape H, Sabel M, et al. Clinical benefit from resection of recurrent glioblastomas: results of a multicenter study including 503 patients with recurrent glioblastomas undergoing surgical resection. *Neuro Oncol.* 2016;18:96-104.
 53. Suchorska B, Weller M, Tabatabai G, et al. Complete resection of contrastenhancing tumor volume is associated with improved survival in recurrent glioblastoma – results from the DIRECTOR trial. *Neuro Oncol.* 2016;18:549-556.
 54. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol.* 2015;122:367-382.
 55. Dixit S, Hingorani M, Achawal S, Scott I. The sequential use of carmustine wafers (Gliadel®) and post-operative radiotherapy with concomitant temozolomide followed by adjuvant temozolomide: a clinical review. *Br J Neurosurg.* 2011;25:459-469.
 56. Pallud J, Audureau E, Noel G, et al. Longterm results of carmustine wafer implantation for newly diagnosed glioblastomas: a controlled propensity-matched analysis of a French multicenter cohort. *Neuro Oncol.* 2015;17:1609-1619.
 57. Burri SH, Prabhu RS, Sumrall AL, et al. BCNU wafer placement with temozolomide (TMZ) in the immediate post-operative period after tumor resection followed by radiation therapy with TMZ in patients with newly diagnosed high grade glioma: final results of a prospective, multi-institutional, phase II trial. *J Neurooncol.* 2015;123:259-266.
 58. Brem H, Piantadosi S, Burger PC, et al. Placebo-controlled trial of safety and efficacy of intraoperative controlled delivery by biodegradable polymers of chemotherapy for recurrent gliomas. The Polymer-Brain Tumor Treatment Group. *Lancet.* 1995;345:1008-1012.
 59. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 suppl):S20-S27.
 60. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. Radiation therapy for glioblastoma: executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6:217-225.
 61. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:1583-1588.
 62. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376: 1027-1037.
 63. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:916-926.
 64. Wick A, Kessler T, Elia AEH, et al. Glioblastoma in elderly patients: solid conclusions built on shifting sand? *Neuro Oncol.* 2018;20:174-183.
 65. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:291-298.
 66. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al. Hypofractionated stereotactic radiation therapy: an effective therapy for recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol.* 2010;28:3048-3053.
 67. Gutin PH, Iwamoto FM, Beal K, et al. Safety and efficacy of bevacizumab with hypofractionated stereotactic irradiation for recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75: 156-163.
 68. Cabrera AR, Cuneo KC, Desjardins A, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:873-879.
 69. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:707-715.
 70. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4085-4091.
 71. Balana C, Mesia Barroso C, Berron SDB, et al. Randomized phase IIb clinical trial of continuation or non-continuation with six cycles of temozolomide after the first six cycles of standard first-line treatment in patients with glioblastoma: a Spanish Research Group in Neuro-Oncology (GEINO) trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl):2001.
 72. Chinot OL, Wick W, Mason W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:709-722.
 73. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370:699-708.
 74. Weller M, Tabatabai G, Kastner B, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR Trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21:2057-2064.
 75. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:1168-1174.
 76. Jungk C, Chatziaslanidou D, Ahmadi R, et al. Chemotherapy with BCNU in recurrent glioma: analysis of clinical

- outcome and side effects in chemotherapy-naïve patients. *BMC Cancer*. 2016;16:81.
77. Carvalho BF, Fernandes AC, Almeida DS, et al. Second-line chemotherapy in recurrent glioblastoma: a 2-cohort study. *Oncol Res Treat*. 2015;38:348-354.
 78. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology*. 2006;66:587-589.
 79. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:4733-4740.
 80. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:740-745.
 81. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1954-1963.
 82. Badruddoja MA, Pazzi M, Sanan A, et al. Phase II study of bi-weekly temozolomide plus bevacizumab for adult patients with recurrent glioblastoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80:715-721.
 83. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer*. 2012;118:1302-1312.
 84. Ameratunga M, Pavlakis N, Wheeler H, Grant R, Simes J, Khasraw M. Antiangiogenic therapy for high-grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD008218.
 85. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer*. 2012;48:2192-2202.
 86. Hottfinger AF, Pacheco P, Stupp R. Tumor treating fields: a novel treatment modality and its use in brain tumors. *Neuro Oncol*. 2016;18:1338-1349.
 87. Cloughesy TF, Lassman AB. NovoTTF: where to go from here? *Neuro Oncol*. 2017;19:605-608.
 88. Taphoorn MJ, Dirven L, Kanner AA, et al. Influence of treatment with tumor-treating fields on health-related quality of life of patients with newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2018;4:495-504.
 89. Bradley S, Sherwood PR, Donovan HS, et al. I could lose everything: understanding the cost of a brain tumor. *J Neurooncol*. 2007;85:329-338.
 90. Sizoo EM, Braam L, Postma TJ, et al. Symptoms and problems in the end-of-life phase of high-grade glioma patients. *Neuro Oncol*. 2010;12:1162-1166.
 91. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Wälchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol*. 2009;256:1519-1526.
 92. Benit CP, Vecht CJ. Seizures and cancer: drug interactions of anticonvulsants with chemotherapeutic agents, tyrosine kinase inhibitors and glucocorticoids. *Neurooncol Pract*. 2016;3:245-260.
 93. Usery JB, Michael LM, Sills AK, Finch CK. A prospective evaluation and literature review of levetiracetam use in patients with brain tumors and seizures. *J Neurooncol*. 2010;99:251-260.
 94. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2000;54:1886-1893.
 95. Schiff D, Lee EQ, Nayak L, Norden AD, Reardon DA, Wen PY. Medical management of brain tumors and the sequelae of treatment. *Neuro Oncol*. 2015;17:488-504.
 96. Pitter KL, Tamagno I, Alikhanyan K, et al. Corticosteroids compromise survival in glioblastoma. *Brain*. 2016;139(pt 5):1458-1471.
 97. Perry JR. Thromboembolic disease in patients with high-grade glioma. *Neuro Oncol*. 2012;14(suppl 4):iv73-iv80.
 98. Krenzlin H, Lorenz V, Alessandri B. The involvement of thrombin in the pathogenesis of glioblastoma. *J Neurosci Res*. 2017;95:2080-2085.
 99. Lyman GH, Bohlke K, Falanga A; American Society of Clinical Oncology. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Oncol Pract*. 2015;11:e442-e444.
 100. Robins HI, O'Neill A, Gilbert M, et al. Effect of dalteparin and radiation on survival and thromboembolic events in glioblastoma multiforme: a phase II ECOG trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008;62:227-233.
 101. Perry JR, Julian JA, Laperriere NJ, et al. PRODIGE: a randomized placebo-controlled trial of dalteparin low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis in patients with newly diagnosed malignant glioma. *J Thromb Haemost*. 2010;8:1959-1965.
 102. Pace A, Dirven L, Koekkoek JAF, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guidelines for palliative care in adults with glioma. *Lancet Oncol*. 2017;18:e330-e340.
 103. Stupp R, Dietrich PY, Ostermann Kraljevic S, et al. Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J Clin Oncol*. 2002;20:1375-1382.
 104. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:459-466.
 105. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nat Rev Immunol*. 2012;12:623-635.
 106. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523:337-341.
 107. Nduom EK, Weller M, Heimberger AB. Immunosuppressive mechanisms in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2015;17 (suppl 7):vii9-vii14.
 108. Li B, Severson E, Pignon JC, et al. Comprehensive analyses of tumor immunity: implications for cancer immunotherapy. *Genome Biol*. 2016;17:174.
 109. Han S, Zhang C, Li Q, et al. Tumour-infiltrating CD4(+) and CD8(+) lymphocytes as predictors of clinical outcome in glioma. *Br J Cancer*. 2014;110:2560-2568.
 110. Heimberger AB, Abou-Ghazal M, Reina-Ortiz C, et al. Incidence and prognostic impact of FoxP3+ regulatory T cells in human gliomas. *Clin Cancer Res*. 2008;14:5166-5172.
 111. Wainwright DA, Chang AL, Dey M, et al. Durable therapeutic efficacy utilizing combinatorial blockade against IDO, CTLA-4, and PD-L1 in mice with brain tumors. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5290-5301.
 112. Heimberger AB, Sun W, Hussain SF, et al. Immunological responses in a patient with glioblastoma multiforme treated with sequential courses of temozolomide and immunotherapy: case study. *Neuro Oncol*. 2008;10:98-103.
 113. Lim M, Xia Y, Bettgowda C, Weller M. Current state of immunotherapy for glioblastoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:422-442.
 114. Weller M, Kaulich K, Hentschel B, et al. Assessment and prognostic significance of the epidermal growth factor receptor vIII mutation in glioblastoma patients treated with concurrent and adjuvant temozolomide radiochemotherapy. *Int J Cancer*. 2014;134:2437-2447.
 115. Weller M, Butowski N, Tran DD, et al. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18:1373-1385.
 116. Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, et al. Rindopepimut with bevacizumab for patients with relapsed EGFRvIII-expressing glioblastoma (ReACT): results

- of a double-blind randomized phase II trial. *Clin Cancer Res.* 2020;26:1586–1594.
117. Liao LM, Ashkan K, Tran DD, et al. First results on survival from a large phase 3 clinical trial of an autologous dendritic cell vaccine in newly diagnosed glioblastoma. *J Transl Med.* 2018;16:142. Erratum in: *J Transl Med.* 2018;16:179.
 118. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF, Bell JC. Going viral with cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer.* 2014;14:559–567.
 119. Desjardins A, Gromeier M, Herndon JE, et al. Recurrent glioblastoma treated with recombinant poliovirus. *N Engl J Med.* 2018;379:150–161.
 120. Gromeier M, Alexander L, Wimmer E. Internal ribosomal entry site substitution eliminates neurovirulence in intergeneric poliovirus recombinants. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1996;93:2370–2375.
 121. Chandramohan V, Bryant JD, Piao H, et al. Validation of an immunohistochemistry assay for detection of CD155, the poliovirus receptor, in malignant gliomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2017;141:1697–1704.
 122. Reardon DA, Omuro A, Brandes AA, et al. OS10.3 Randomized phase 3 study evaluating the efficacy and safety of nivolumab vs bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: CheckMate 143 [abstract]. *Neuro Oncol.* 2017;19 (suppl 3):iii21.
 123. Lukas RV, Rodon J, Becker K, et al. Clinical activity and safety of atezolizumab in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2018;140:317–328.
 124. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of glioblastoma after chimeric antigen receptor T-cell therapy. *N Engl J Med.* 2016;375:2561–2569.
 125. O'Rourke DM, Nasrallah MP, Desai A, et al. A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma. *Sci Transl Med.* 2017;9:eaaa0984.
 126. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature.* 2008;455:1061–1068.
 127. Barthel FP, Johnson KC, Vam FS, et al. Longitudinal molecular trajectories of diffuse glioma in adults. *Nature.* 2019;576:112–120.
 128. Yung WK, Vredenburgh JJ, Cloughesy TF, et al. Safety and efficacy of erlotinib in first-relapse glioblastoma: a phase II open-label study. *Neuro Oncol.* 2010;12:1061–1070.
 129. Raizer JJ, Abrey LE, Lassman A, et al. A phase II trial of erlotinib in patients with recurrent malignant gliomas and nonprogressive glioblastoma multiforme postirradiation therapy. *Neuro Oncol.* 2010;12:95–103.
 130. Prados MD, Chang SM, Butowski N, et al. Phase II study of erlotinib plus temozolomide during and after radiation therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme or gliosarcoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:579–584.
 131. van den Bent M, Eoli M, Sepulveda JM, et al. INTELLANCE 2/EORTC 1410 randomized phase II study of Depatux-M alone and with temozolomide vs temozolomide or lomustine in recurrent EGFR amplified glioblastoma. *Neuro Oncol.* Published online November 20, 2019. doi:10.1093/neuron/noz222
 132. Lassman A, Pugh S, Wang T, et al. ACTR-21. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial of depatuzumab mafodotin (ABT-414) in epidermal growth factor receptor (EGFR) amplified (AMP) newly diagnosed glioblastoma (nGBM) [abstract]. *Neuro Oncol.* 2019;21 (suppl 6):vi17.
 133. Wen PY, Touat M, Alexander BM, et al. Buparlisib in patients with recurrent glioblastoma harboring phosphatidylinositol 3-kinase pathway activation: an open-label, multicenter, multi-arm, phase II trial. *J Clin Oncol.* 2019;37:741–750.
 134. Ma DJ, Galanis E, Anderson SK, et al. A phase II trial of everolimus, temozolomide, and radiotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma: NCCTG N057K. *Neuro Oncol.* 2015;17:1261–1269.
 135. Wick W, Gorlia T, Bady P, et al. Phase II study of radiotherapy and temsirolimus versus radiochemotherapy with temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma without MGMT promoter hypermethylation (EORTC 26082). *Clin Cancer Res.* 2016;22:4797–4806.
 136. Batchelor TT, Mulholland P, Neyns B, et al. Phase III randomized trial comparing the efficacy of cediranib as monotherapy, and in combination with lomustine, versus lomustine alone in patients with recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31:3212–3218.
 137. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:110–119.
 138. Kalpathy-Cramer J, Chandra V, Da X, et al. Phase II study of tivozanib, an oral VEGFR inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol.* 2017;131:603–610.
 139. Iwamoto FM, Lamborn KR, Robins HI, et al. Phase II trial of pazopanib (GW786034), an oral multi-targeted angiogenesis inhibitor, for adults with recurrent glioblastoma (North American Brain Tumor Consortium Study 06-02). *Neuro Oncol.* 2010;12:855–861.
 140. Hutterer M, Nowosielski M, Haybaeck J, et al. A single-arm phase II Austrian/German multicenter trial on continuous daily sunitinib in primary glioblastoma at first recurrence (SURGE 01-07). *Neuro Oncol.* 2014;16:92–102.
 141. Dahiya S, Emmett RJ, Haydon DH, et al. BRAF-V600E mutation in pediatric and adult glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2014;16:318–319.
 142. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF inhibition in BRAFV600-mutant gliomas: results from the VE-BASKET study. *J Clin Oncol.* 2018;36:3477–3484.
 143. Wen P, Alexander S, Yung-Jue B, et al. Rare-09. Efficacy and safety of dabrafenib + trametinib in patients with recurrent/refractory BRAF V600E-mutated high-grade glioma (HGG) [abstract]. *Neuro Oncol.* 2018;20 (suppl 6):vi238.
 144. Shah N, Lankerovich M, Lee H, Yoon JG, Schroeder B, Foltz G. Exploration of the gene fusion landscape of glioblastoma using transcriptome sequencing and copy number data. *BMC Genomics.* 2013;14:818.
 145. Ferguson SD, Zhou S, Huse JT, et al. Targetable gene fusions associate with the IDH wild-type astrocytic lineage in adult gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2018;77:437–442.
 146. Stransky N, Cerami E, Schalm S, Kim JL, Lengauer C. The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:4846.
 147. Singh D, Chan JM, Zoppoli P, et al. Transforming fusions of FGFR and TACC genes in human glioblastoma. *Science.* 2012;337:1231–1235.
 148. Demetri GD, Paz-Ares L, Farago AF, et al. LBA4 efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive tumours: pooled analysis of STARTRK-2, STARTRK-1, and ALKA-372-001 [abstract]. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl 9):mdy483-003.
 149. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378:731–739.
 150. Rangaraju S, Farago A, Heym KM, et al. P14.19 Preclinical and clinical efficacy of entrectinib in primary and metastatic brain tumors harboring NTRK, ROS1, or ALK gene fusions [abstract]. *Neuro Oncol.* 2017;19(suppl 3):iii106.
 151. Drilon AE, DuBois SG, Farago AF, et al. Activity of larotrectinib in TRK fusion cancer patients with brain metastases or primary central nervous system tumors [abstract]. *J Clin Oncol.* 2019;37 (15 suppl):2006.
 152. Di Stefano AL, Fucci A, Frattini V, et al. Detection, characterization, and inhibition of FGFR-TACC fusions in IDH wild-type glioma. *Clin Cancer Res.* 2015;21:3307–3317.

Обновленное Клиническое руководство по вакцинации против вируса папилломы человека, 2020 (адаптировано Американским противораковым обществом)

Дебби Саслоу, PhD¹; Кимберли С. Эндриус, BA²; Дина Манассарам-Баптист, PhD²; Роберт А. Смит, PhD³;
Элизабет Т.Х. Фонтам, MPH, DrPh⁴; от имени Группы по разработке клинических руководств Американского противоракового общества (American Cancer Society Guideline Development Group)

¹Вирус папилломы человека и гинекологические виды рака, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

²Разработка клинических руководств, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

³Скрининг рака, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

⁴Школа общественного здоровья, Университет штата Луизиана, Новый Орлеан, Луизиана

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin 2020;70(4):274–280.
© 2020 American Cancer Society

Американское противораковое общество (The American Cancer Society, ACS) представляет адаптированную версию действующих рекомендаций по вакцинации против вируса папилломы человека (ВПЧ), разработанных федеральным Консультативным комитетом по практике иммунизации (Federal Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP). ACS рекомендует плановую вакцинацию против ВПЧ в возрасте от 9 до 12 лет для достижения более высоких показателей своевременной вакцинации, что позволит предотвратить большее число случаев заболеваемости раком. Необходимо поощрять начало вакцинации в возрасте 9–10 лет. Дополнительная вакцинация рекомендуется всем лицам до 26 лет, не получившим вакцину в более раннем возрасте. Врачи должны информировать лиц от 22 до 26 лет, не вакцинированных ранее или не завершивших вакцинальный курс, что профилактический эффект вакцины для снижения риска развития рака в этом возрасте выражен слабее. Дополнительная вакцинация не рекомендуется лицам старше 26 лет. ACS не поддерживает рекомендацию ACIP от 2019 г. о совместном принятии решения врачом и пациентом о вакцинации против ВПЧ для лиц в возрасте 27–45 лет, не вакцинированных ранее, ввиду низкой эффективности и низкого профилактического потенциала вакцины в этой возрастной группе, а также бремени ответственности принятия решения, которое ложится на врача и пациента, и отсутствия рекомендаций по критериям отбора лиц, которым вакцинация в этом возрасте может принести пользу. CA Cancer J Clin 2020;70(4):274-280. © American Cancer Society.

Ключевые слова: профилактика рака, вирус папилломы человека, иммунизация, вакцина

Введение

Разработка вакцины против вируса папилломы человека (ВПЧ) и ее доступность создали уникальную возможность для профилактики рака. По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний (The Centers for Disease Control and Prevention estimates, США), за период с 2012 по 2016 г. в среднем 34 800 случаев рака в год были ассоциированы с инфекцией ВПЧ. Девяносто два процента (32100) этих случаев, включающих рак шейки матки, ротоглотки, ануса, влагалища, вульвы и полового члена, вызваны типами ВПЧ, которые являются мишенью 9-валентной вакцины; с 2016 г. это единственная вакцина против ВПЧ, используемая в США.¹ Американское противораковое общество (American Cancer Society, ACS) выпустило клиническое руководство по использованию вакцины впервые в 2007 г.,² обновленную версию — в 2016 г.³

В США охват населения вакцинацией идет медленнее, чем в других экономически развитых странах.^{4,5} Согласно результатам Национального иммунологического обследования подростков (National Immunization Survey-Teen), в 2018 г. 61,8 % юношей и девушек в возрасте от 13 до 17 лет получили по крайней мере 1 дозу

вакцины против ВПЧ и 51,1 % из них сделали это в соответствии с национальным календарем прививок.⁶ Усиленные попытки повысить уровень охвата населения вакцинацией направлены на повышение осведомленности и образования врачей и сотрудничество с системами здравоохранения, сертифицированными медицинскими центрами, департаментами здравоохранения штатов и профессиональными медицинскими организациями для совершенствования процессов, которые будут способствовать достижению этой цели.^{7–10}

Предыдущие рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации и Американского противоракового общества

Клиническое руководство ACS от 2007 г. по использованию ВПЧ-вакцины для предотвращения рака шейки матки было разработано параллельно с рекомендациями федерального Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP), но независимо от него.^{2, 11} Руководство ACS отличалось от рекомендаций ACIP только тем, что в нем было указано на отсутствие убедительных данных за или против вакцинации женщин в возрасте от 19 до 26 лет. ACS поддержало рекомендации по продолжению скрининга рака шейки матки, использованию вакцины, разъяснительной политике и проведению исследований. В 2016 г. в обновленных рекомендациях по использованию вакцины у мужчин и новой 9-валентной вакцины ACS одобрило действующие на тот момент рекомендации ACIP.³ С учетом дополнительных данных и выводов о снижении эффективности вакцинации в позднем подростковом и юношеском возрасте, по сравнению

с доподростковым возрастом (вопрос, который не рассматривался в обновлениях ACIP), в клиническом руководстве ACS от 2016 г. к одобрению рекомендаций ACIP было добавлено уточнение, касающееся дополнительной (туровой) вакцинации (catch-up vaccination) лиц от 22 до 26 лет, в котором подчеркивалось снижение эффективности вакцинации в более старшем возрасте.³

Обновление рекомендаций ACIP от 2019 года

В 2019 г. ACIP рекомендовал дополнительную вакцинацию против ВПЧ всем лицам до 26 лет независимо от пола для унифицирования прививочного календаря и упрощения проведения процедуры.¹² Комитет также включил рекомендацию по поводу совместного с пациентом принятия решения о вакцинации лиц в возрасте от 27 до 45 лет (после одобрения вакцины для этой возрастной группы Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств – Food and Drug Administration, FDA), «признавая, что некоторые лица, не получившие вакцину своевременно, могут иметь повышенный риск нового инфицирования ВПЧ, и вакцинация может принести им пользу». В обновленных рекомендациях ACIP было признано, что для большинства представителей возрастной группы 27–45 лет вакцинация против ВПЧ, вероятно, окажется бесполезной, и подчеркнули, что основной целевой популяцией программы остаются подростки.¹²

В рекомендациях ACIP дается дополнительная информация по срокам проведения вакцинации, интервалам между дозами, а также по определению круга лиц, которые могут считаться адекватно вакцинированными (без изменений по сравнению с предыдущими рекомендациями) (табл. 1).¹²

Таблица 1. Рекомендации по вакцинации Консультативного комитета по практике иммунизации, 2019

Рекомендации ACIP	
Дети и взрослые (9–26 лет)	Плановая вакцинация против ВПЧ проводится в возрасте 11–12 лет; возможно начало вакцинации в возрасте 9 лет. Вакцинация рекомендуется всем лицам до 26 лет, не получившим полную дозу вакцины своевременно
Взрослые старше 26 лет	Дополнительная (туровая) вакцинация не рекомендуется взрослым старше 26 лет. Вместо этого рекомендовано принятие совместного решения врачом и пациентом относительно вакцинации лиц от 27 до 45 лет, не вакцинированных ранее. ВПЧ вакцины не лицензированы для использования у лиц старше 45 лет
Назначение	Сроки проведения вакцинации, интервалы между дозами, а также определение круга лиц, которые могут считаться адекватно вакцинированными, не изменились. Никаких предвакцинационных тестов (например, Пап-тест, тест на ВПЧ) не требуется
Скрининг рака шейки матки	Рекомендации по скринингу рака шейки матки должны соблюдаться
Особые группы населения и заболевания	Эти рекомендации распространяются на всех детей и взрослых в возрасте от 9 до 26 лет и взрослых старше 26 лет, независимо от поведенческих и медицинских факторов риска инфицирования ВПЧ или заболевания. Вакцинация беременных женщин должна быть отложена до окончания беременности, однако тест на беременность перед вакцинацией не требуется. Женщины в период лактации и кормления грудью могут получать вакцину против ВПЧ. Рекомендации, касающиеся вакцинации в период беременности и кормления грудью не изменились

Сокращения: ACIP – Консультативный комитет по практике иммунизации; ВПЧ – вирус папилломы человека; Пап-тест – тест по Папаниколу.

Адаптировано из: Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:698-702.¹²

Процесс принятия решения ACS

В 2016 г. ACS опубликовало одобрение рекомендаций ACIP по использованию вакцины против ВПЧ, применив процедуру одобрения клинических руководств, основанную на модели, разработанной Американским обществом клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology).^{3, 13, 14} В 2019 и 2020 гг. была применена аналогичная методика для адаптации обновленных рекомендаций ACIP по ВПЧ-вакцинации,¹² основанных на одобрении их в целом, за исключением некоторых расхождений между рекомендациями ACIP и мнением экспертной группы ACS по разработке клинических руководств в контексте профилактики рака и общенациональных попыток расширить охват населения вакцинацией (табл. 2).³

Методологическая оценка обновленных рекомендаций ACIP (особенно раздела, касающегося дополнительной вакцинации лиц до 26 лет и вакцинации взрослых в возрасте от 27 до 45 лет) была проведена с использованием специальной методики Одобрения клинических руководств, исследований и оценок (Appraisal of Guidelines, Research, and Evaluation, AGREE II)¹⁵ 2 членами экспертной группы ACS. Общая оценка для обновленных рекомендаций ACIP (2019) по вакцинации против ВПЧ с использованием методики AGREE II составила 75 %. Рейтинг по шкале «Точность разработки», предназначенной для оценки процессов, использованных при разработке рекомендаций, синтеза имеющихся данных и методов, использованных для формулировки рекомендательных положений, был даже выше (78 %). Рецензенты ACS отметили, что некоторые положения AGREE II не подходят для оценки клинических руководств по использованию вакцин. Они пришли к выводу, что оценка данных в рекомендациях ACIP была представлена объективно, а данные, касающиеся пользы и рисков вакцинации, на которых основывались рекомендации, были детально описаны в формулировках. Дополнительные материалы, представленные Е. Meites и соавт.¹² в публикации 2019 г., включали таблицы «От данных к Рекомендациям», содержащие оценку рабочей группой ACIP (2011) качества данных о безопасности и эффективности вакцины против ВПЧ в соответствии с ключевыми элементами Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы клинических рекомендаций (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation, GRADE).¹⁶ Данные и обоснование для рекомендованного возраста вакцинации не пересматривались со времени первой публикации рекомендаций ACIP в 2007 г., еще до принятия оценочной системы GRADE.

Члены Группы по разработке клинических рекомендаций ACS принимали участие в пересмотре содержания двух новых рекомендаций ACIP¹² и предложили модификацию или адаптацию рекомендаций, касающихся возраста плановой вакцинации, после обсуждения адекватности и интерпретации данных, прошедших оценку ACIP, данных последних исследований, а также положений, касающихся увеличения своевременного охвата населения вакцинацией.

Рекомендации ACIP, их адаптация и обоснование ACS

1. ACIP: Плановая вакцинация против ВПЧ проводится в возрасте 11–12 лет; возможно начало вакцинации в возрасте 9 лет.

Уточнение ACS: Предполагается, что вакцинация в возрасте 9–12 лет позволит достичь более высоких показателей своевременной вакцинации, что приведет к увеличению числа предотвращенных случаев развития рака. Следует рекомендовать врачам и предлагать пациентам начинать вакцинацию в возрасте 9–10 лет.

Первоначальная рекомендация ACIP (2007) начинать плановую вакцинацию девочек, которая в дальнейшем (2011¹⁷) была распространена и на мальчиков (рекомендуемый возраст — 11 или 12 лет, с оговоркой, что вакцина может назначаться раньше — уже в 9 лет) основывалась: 1) на возрастных группах, включенных в клинические исследования иммуногенности и безопасности (высокий титр антител наблюдался после вакцинации в группе подростков возрастом 11–12 лет); 2) распространенности ВПЧ и возрасте начала половой жизни в США; и 3) спланированной программе (плановый визит к врачу подростка в возрасте 11–12 лет).¹¹

Как было показано, вакцинация против ВПЧ максимально эффективна в более раннем возрасте.^{18–20} Данные свидетельствуют о том, что вакцинация в 12–13 лет значительно более эффективна, чем в 14–15 лет, которая, в свою очередь, эффективнее вакцинации в более старшем возрасте.^{19–21} Следовательно, можно ожидать, что вакцинация в 9–11 лет будет по крайней мере не менее эффективной в предотвращении инфицирования канцерогенными типами ВПЧ, чем вакцинация в 12–13 лет и, вероятно, вызовет более сильный иммунный ответ.²² Не было продемонстрировано уменьшения эффекта вакцины со временем; таким образом, вакцинация в более раннем возрасте будет обладать защитным эффектом на протяжении подросткового и юношеского возраста.^{23–25}

Рекомендации ACIP, касающиеся возраста начала вакцинации, не пересматривались со времени их появления в 2007 г. К сожалению, темпы вакцинации против ВПЧ отстают от темпов вакцинации Tdap (дифтерия, столбняк, коклюш) и MenACWY (менингококковые группы A, C, W и Y) и не растут, по крайней мере у девочек.⁶ Неясно, был ли достигнут прогнозируемый эффект (планируемая польза. — Прим. ред.) от включения вакцинации против ВПЧ в календарь иммунизации подростков; есть сообщения о переносах родителями сроков вакцинации, а также о том, что врачи не так настойчиво рекомендуют вакцинацию против ВПЧ, как вакцинирование против Tdap и MenACWY.^{26–29} Кроме того, отмечены случаи, когда родители соглашались на проведение только тех прививок, которые требуются для посещения школы (обычно это Tdap и MenACWY).

На основе этих факторов и необходимости повысить охват вакцинацией Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics, AAP) в 2018 г. рекомендовала

начинать вакцинацию в возрасте 9–12 лет и в 2019 г. опубликовала статью под названием «Почему ААР рекомендует начинать вакцинацию против ВПЧ в возрасте 9 лет?».^{30, 31} ААР отмечает, что раннее начало вакцинации позволяет сделать процедуру более гибкой и удобной как для врачей, так и для подростков и их родителей, и предоставляет больше возможностей провести ее в полном объеме. Кроме того, представители ААР не видят недостатков в более раннем начале вакцинации, а некоторые считают положительным фактором то, что это позволит избежать определения сексуального поведения как фактора риска. Статья ААР приводит данные исследований, демонстрирующие более высокие показатели завершения курса вакцинации и положительную реакцию родителей на вакцинацию их детей в более раннем возрасте.^{32, 33}

Появляется все больше данных о том, что показатели завершения полного курса вакцинации и согласия родителей на вакцинацию лучше, если она начата в возрасте 9–10 лет, по сравнению с ее началом в возрасте 11–12 лет. Программы по контролю качества в области здравоохранения продемонстрировали возможность осуществления начала плановой вакцинации против ВПЧ в возрасте 9 лет. В крупной сети медицинских учреждений первичного звена доля пациентов, начавших курс до достижения 11 лет, выросла с 4,6 % до 60,8 % за 18 мес, что подтверждает приемлемость такого календаря для родителей и врачей.³²

Еще одно крупное популяционное когортное исследование показало, что 97,5 % детей, начавших вакцинацию в возрасте 9–10 лет, завершили курс к 13,5 года, по сравнению с 78,0 % детей, начавших его в 11–12 лет.³³ Опросы врачей продемонстрировали высокую степень принятия родителями такого календаря (графика. — Прим. ред.). Родители предпочитали, чтобы их дети получали меньше прививок за один визит и у них возникало меньше вопросов, связанных с сексуальной активностью их детей. Хотя первоначально врачи выражали скептицизм по поводу вакцинации детей до 11-летнего возраста, в том числе озабоченность по поводу выделения вакцины против ВПЧ из других вакцин, назначаемых детям до 13 лет, никто из врачей не сообщил о негативной реакции со стороны родителей. Они нашли, что мотивировать родителей к этому шагу было нетрудно, и подтвердили увеличение возможностей успешного начала и завершения 2-дозового курса вакцинации.³⁴

Начало вакцинации в более раннем возрасте имеет много потенциальных преимуществ и, как ожидается, приведет к улучшению показателей вакцинирования. Накапливается объем данных, подтверждающих рост уровня населения, «принявших» вакцину и завершивших полный курс вакцинации, что будет способствовать предотвращению большого количества случаев заболеваемости раком и повышению эффективности вакцинации в популяции.

ACS адаптировало рекомендации АСІР по плановой вакцинации против ВПЧ в возрасте 11–12 лет, добавив положение о том, что проведение ее в возрасте от 9 до 12 лет позволит обеспечить более высокие показатели своевременного

получения вакцины, что приведет к предотвращению большего числа случаев рака. Работники здравоохранения рекомендуют врачам предлагать начинать вакцинацию в более раннем возрасте — в 9 или 10 лет. Это создаст лучшие условия для увеличения охвата населения, своевременного завершения курса вакцинации и предотвращения в дальнейшем случаев онкологических заболеваний и смертей от них.

2. АСІР: Дополнительная (туровая) вакцинация не рекомендуется взрослым старше 26 лет. Вместо этого рекомендовано принятие совместного решения врачом и пациентом относительно вакцинации лиц от 27 до 45 лет, не вакцинированных ранее. ВПЧ вакцины не лицензированы для использования у лиц старше 45 лет.

Уточнение ACS: Врачи должны информировать пациентов 22–26 лет, ранее не получивших вакцинацию или не завершивших ее курс, что ее проведение в более старшем возрасте менее эффективно снижает риск развития рака.

До обновления в июне 2019 г. рекомендации АСІР для мужчин в возрасте от 22 до 26 лет отличались от рекомендаций для женщин этой же возрастной группы. Сейчас рекомендации по дополнительной (catch-up) вакцинации унифицированы для всех лиц до 26 лет,¹² что более удобно и облегчает проведение вакцинации. При этом уточнение ACS от 2016 г. о сниженной эффективности вакцинации, начатой в более старшем возрасте, на основании: 1) данных о большей эффективности вакцины у женщин, вакцинированных в возрасте от 18 до 20 лет, по сравнению с вакцинированными в 21–26 лет; 2) возможности молодых людей получить вакцину в учебном заведении (колледже); и 3) возможности молодых людей получить вакцину без согласия родителей, было подтверждено (см. табл. 2).

3. АСІР: Дополнительная (туровая) вакцинация не рекомендуется взрослым старше 26 лет. Вместо этого рекомендовано принятие совместного решения врачом и пациентом относительно вакцинации лиц в возрасте от 27 до 45 лет, не вакцинированных ранее. ВПЧ вакцины не лицензированы для использования у лиц старше 45 лет.

ACS не поддерживает рекомендацию относительно совместного принятия решения о вакцинации лиц 27–45 лет из-за низкой эффективности и недостаточного профилактического противоопухолевого потенциала вакцины в этой возрастной группе; а также из-за сложности принятия решения для пациента и врача и отсутствия рекомендаций по отбору пациентов, которым вакцина может принести пользу.

Вакцинация против ВПЧ наиболее эффективна в раннем подростковом возрасте, к 18 годам ее эффективность резко снижается; минимальная польза отмечается в возрасте 20–21 года.^{3, 35} Хотя вакцинация безопасна для взрослых 27–45 лет, ее проведение в этой возрастной категории будет иметь ограниченную пользу для общественного здоровья.^{12, 36, 37} Как было установлено в экспериментальных моделях, учитывая низкий охват вакцинацией взрослых до 45 лет, вакцинация в этом возрасте (в сравнении с вакцинацией лиц

Таблица 2. Сводка рекомендаций, адаптированных ACS

Рекомендации ACIP по вакцинации против ВПЧ даны обычным шрифтом, адаптированная версия, предложенная ACS, – **жирным курсивом.**

Плановая вакцинация против ВПЧ проводится в возрасте 11–12 лет; возможно начало вакцинации в возрасте 9 лет.

Уточнение ACS: Предполагается, что вакцинация в возрасте 9–12 лет позволит достичь более высоких показателей своевременной вакцинации, что приведет к увеличению числа предотвращенных случаев рака. Следует рекомендовать врачам и предлагать пациентам начинать вакцинацию в возрасте 9–10 лет.

Вакцинация рекомендуется всем лицам до 26 лет, не получившим полную дозу вакцины своевременно.

Уточнение ACS: Врачи должны информировать пациентов в возрасте 22–26 лет, ранее не получивших вакцинацию или не завершивших курс вакцинации, что вакцинация в более старшем возрасте менее эффективна для снижения риска развития рака (D. Saslow и соавт., 2016³).

Дополнительная (туровая) вакцинация не рекомендуется взрослым старше 26 лет. Вместо этого рекомендовано принятие совместного решения врачом и пациентом относительно вакцинации лиц от 27 до 45 лет, не вакцинированных ранее. ВПЧ вакцины не лицензированы для использования у лиц старше 45 лет.

ACS не поддерживает рекомендацию относительно совместного принятия решения о вакцинации лиц в возрасте 27–45 лет из-за низкой эффективности и недостаточного профилактического противоопухолевого потенциала вакцины в этой возрастной группе; а также из-за сложности принятия решения для пациента и врача и отсутствия рекомендаций по отбору пациентов, которым вакцинация может принести пользу.

Сокращения: ACIP – Консультативный комитет по практике иммунизации; ACS – Американское противораковое общество; ВПЧ – вирус папилломы человека.

до 26 лет) сможет за следующие 100 лет предотвратить дополнительно 0,5 % случаев развития рака, 0,4 % случаев предраковых образований шейки матки, 0,3 % случаев генитальных кондилом.³⁸

Помимо общих представлений о естественном течении инфекции ВПЧ, сейчас у нас мало данных, на которых можно строить рекомендации по принятию врачом и взрослым пациентом совместного решения о вакцинации.³⁹ Более того, такие рекомендации могут помешать попыткам расширить охват вакцинацией целевой возрастной группы. Вскоре после введения в США вакцинации против ВПЧ эксперты здравоохранения настаивали на том, что пропаганда вакцинации должна быть сфокусирована на противораковом потенциале вакцины, а не на факте передачи вируса половым путем и сексуальной активности.^{40, 41} Более чем в половине положений, на которых основана рекомендация ACIP по совместному принятию решения о вакцинации лиц от 27 до 45 лет, упоминается передача вируса половым путем и/или сексуальное поведение.¹² Принимая во внимание то, что многие, если не большинство родителей детей от 9 до 12 лет сами принадлежат к возрастной группе, для которой рекомендуется принятие совместного решения о проведении вакцинации, эти родители могут услышать от своих врачей, что решение должно базироваться на их прошлом, настоящем и предполагаемом будущем сексуальном поведении, и в то же время что решение о вакцинации должно основываться на профилактике рака, а не на сексуальном поведении. Эта новая рекомендация может иметь непреднамеренное последствие в виде перемещения фокуса вакцинации против ВПЧ с профилактики рака на сексуальное поведение и тем самым будет тормозить или даже обратит вспять с трудом достигнутый прогресс в увеличении охвата подростков вакцинацией.

Вакцинация лиц в возрасте от 27 до 45 лет, по всей видимости, принесет минимальную пользу общественному

здоровью. Отдельные сообщения о том, что врачи рекомендуют вакцинироваться всем взрослым пациентам, указывают на то, что совместное принятие клинического решения отсутствует и вакцинация рекомендуется не тому взрослому контингенту, которому она может принести пользу. Маловероятно, что вакцинация взрослых людей предотвратит значительное число случаев рака, предрака или генитальных кондилом, и, учитывая глобальную нехватку вакцины, которая, скорее всего, сохранится в следующие несколько лет,⁴² некоторые эксперты рекомендуют предоставить имеющиеся запасы вакцины тем группам населения, которые находятся в группе риска и для которых ее эффективность будет максимальной.⁴³ ACS решило не поддерживать эту рекомендацию ACIP и призывает медицинские организации, органы здравоохранения и врачей сосредоточить усилия на младшем подростковом возрасте, признавая, что даже спустя 13 лет после выхода первых рекомендаций задача поднять уровень вакцинации против ВПЧ на уровень других подростковых вакцин остается все еще сложной.

Обсуждение

Обновление клинического руководства ACS касается 3 ключевых положений и основано на недавних шагах, принятых FDA, ACIP и AAP, а также новых данных. ACS адаптировало рекомендации ACIP, касающиеся возраста начала плановой вакцинации против ВПЧ, подчеркивая, что плановую вакцинацию можно начинать в возрасте 9–12 лет. ACS поддержало унификацию дополнительной (туровой) вакцинации для мужчин и женщин до 26 лет, одновременно внося уточняющее положение о том, что вакцинация в более старшем возрасте менее эффективна. ACS не одобряет принятие совместного клинического решения врачом и пациентом о вакцинации взрослых в возрасте от 27 до 45 лет.

Как отмечалось, комплаентность и возможность успешно завершить курс вакцинации выше, если она начата в возрасте 9–10 лет (в сравнении с возрастом 11–12 лет). Более раннее начало вакцинации против ВПЧ увеличивает возможность завершить ее курс и вероятность того, что первый контакт с ВПЧ произойдет уже после нее; кроме того, более ранняя вакцинация позволяет избежать обсуждения вопросов о сексуальной активности. Известно, что все большее число систем здравоохранения ставит целью начать вакцинацию против ВПЧ в возрасте 9 лет, чтобы повысить вероятность успешного ее завершения к 13 годам. Уточняющее положение ACS, касающееся возраста начала вакцинации, согласуется с первоначальными рекомендациями ACIP и рекомендациями AAP от 2019 г.³¹

Решение ACS не поддерживать совместное принятие решения о вакцинации лиц 27–45 лет основано в первую очередь на минимальной пользе в смысле профилактики рака, которую может принести вакцинация в этом возрасте. Помимо низкой эффективности и низкого противоракового потенциала, основания против этой рекомендации включают бремя принятия решения, которое ложится на пациента и врача, а также отсутствие достаточных рекомендаций о критериях отбора лиц, которым вакцинация может принести пользу.

Вакцинация против ВПЧ со времени ее введения в 2006 г. привела к значительному снижению частоты генитальных кондилом,^{44, 45} рецидивирующего респираторного папилломатоза,⁴⁶ цервикальных предраковых повреждений,^{20, 47} и в последнее время, что очень важно, рака шейки матки.^{48, 49} Генеральный директор Всемирной организации здравоохранения призвал к осуществлению глобальных планов по искоренению рака шейки матки как проблемы общественного здоровья, которые могут быть реализованы с помощью достижения следующих целей: вакцинации 90 % девочек; скрининга 70 % женщин и лечения 90 % женщин с выявленными предраковыми повреждениями шейки матки.⁵⁰ Тем не менее показатели вакцинации против ВПЧ в США все еще отстают от показателей в других индустриально развитых странах,⁴ а также от показателей использования других подростковых вакцин в самих Соединенных Штатах.¹²

Путь к элиминации рака шейки матки требует неустанных действий со стороны организаций и отдельных лиц,

вовлеченных в деятельность по контролю заболеваемости раком и иммунизации, в США и во всем мире. Центры по контролю и профилактике заболеваний обеспечили финансирование департаментов здравоохранения штатов и общенациональных организаций для приоритизации вакцинации против ВПЧ. Это финансирование поддержало 3 инициативы ACS. Общество созывает и возглавляет Национальный круглый стол по вакцинации против ВПЧ, представляющий собой общенациональную коалицию более 70 различных организаций, деятельность которых направлена на профилактику ВПЧ-ассоциированных видов рака и предраковых образований и поддержку программы вакцинации.⁹ Используя программу «Вакцинация подростков против рака», сотрудники ACS работают с системами здравоохранения по всей стране в целях повышения осведомленности населения и медицинских работников и усовершенствования процессов, которые позволят увеличить охват населения вакцинацией, при этом уделяют особое внимание крупным лечебным учреждениям, медицинским центрам с федеральной сертификацией и медицинским коалициям штатов.^{7, 8} В 2018 г. ACS начало общенациональную кампанию «Миссия: Искоренение ВПЧ-ассоциированных видов рака» (*Mission: HPV Cancer Free*) для снижения заболеваемости видами рака, которые можно предотвратить с помощью увеличения охвата населения вакцинацией против ВПЧ. Эта кампания призвана стимулировать влиятельные организации здравоохранения, местные системы здравоохранения, клиницистов, другие заинтересованные организации к более активному продвижению вакцинации и устранению существующих барьеров.⁵¹

Комбинация вакцинации против ВПЧ и скрининга рака шейки матки способна предотвратить десятки тысяч случаев рака, вызванных ВПЧ, и устранить этот вид рака как серьезную проблему общественного здоровья в США в ближайшие десятилетия. Важно, чтобы женщины независимо от того, были они вакцинированы или нет, проходили скрининг в соответствии с действующими рекомендациями. Вакцинация всех детей в возрасте от 9 до 12 лет сможет предотвратить более 90 % случаев рака шейки матки, ротоглотки, ануса, влагалища, вульвы и полового члена, вызванных инфекцией ВПЧ, и в сочетании со скринингом и лечением предраковых образований шейки матки может привести к первому в истории примеру полного уничтожения данной патологии.

Литература

1. Senkomago V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M. Human papillomavirus-attributable cancers — United States, 2012–2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:724–728.
2. Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin.* 2007; 57:7–28.
3. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-Baptiste D, et al. Human papillomavirus vaccination guideline update: American Cancer Society guideline endorsement. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:375–385.
4. Bruni L, Diaz M, Barrionuevo-Rosas L, et al. Global estimates of human papillomavirus vaccination coverage by region and income level: a pooled analysis. *Lancet Glob Health.* 2016;4:e453–e463.
5. Brotherton JM, Winch KL, Bicknell L, Chappell G, Saville M. HPV vaccine coverage is increasing in Australia. *Med J Aust.* 2017;206:262.
6. Walker TY, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage

- among adolescents aged 13–17 years – United States, 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:718–723.
7. Fisher-Borne M, Preiss AJ, Black M, Roberts K, Saslow D. Early outcomes of a multilevel human papillomavirus vaccination pilot intervention in federally qualified health centers. *Acad Pediatr.* 2018;18(2 suppl):S79–S84.
 8. Mitchell K, Saraiya M, Bhatt A. Increasing HPV vaccination rates through national provider partnerships. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28:747–751.
 9. Saslow D, Sienko J, Nkonga JLZ, Brewer NT. Creating a national coalition to increase human papillomavirus vaccination coverage. *Acad Pediatr.* 2018;18(2 suppl):S11–S13.
 10. Escoffery C, Riehman K, Watson L, et al. Facilitators and barriers to the implementation of the HPV VACs (Vaccinate Adolescents Against Cancers) Program: a consolidated framework for implementation research analysis. *Prev Chronic Dis.* 2019;16:E85.
 11. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2007;56:1–24.
 12. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:698–702.
 13. American Society for Clinical Oncology (ASCO) Institute for Quality. ASCO Guidelines Methodology Manual. Accessed January 22, 2020. instituteforquality.org/guideline-development-process
 14. Shah MA, Oliver TK, Peterson DE, et al. ASCO clinical practice guideline endorsements and adaptations. *J Clin Oncol.* 2020;38:834–840.
 15. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting, and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51:421–424.
 16. Ahmed F, Temte JL, Campos-Outcalt D, Schunemann HJ. Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine.* 2011;29:9171–9176.
 17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60:1705–1708.
 18. Crowe E, Pandeya N, Brotherton JM, et al. Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical abnormalities: case-control study nested within a population based screening programme in Australia. *BMJ.* 2014;348:g1458.
 19. Herweijer E, Sundstrom K, Ploner A, Uhnoo I, Sparen P, Arnheim-Dahlstrom L. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: a population-based study. *Int J Cancer.* 2016;138:2867–2874.
 20. Palmer T, Wallace L, Pollock KG, et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12–13 in Scotland: retrospective population study. *BMJ.* 2019;365:11161.
 21. Racey CS, Albert A, Donken R, et al. Cervical intraepithelial neoplasia rates in British Columbia women: a population-level data linkage evaluation of the school-based HPV immunization program. *J Infect Dis.* 2020;221:81–90.
 22. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV vaccine using 2-dose regimens in girls and boys vs a 3-dose regimen in women. *JAMA.* 2016;316:2411–2421.
 23. Lazcano-Ponce E, Torres-Ibarra L, Cruz-Valdez A, et al. Persistence of immunity when using different human papillomavirus vaccination schedules and booster-dose effects 5 years after primary vaccination. *J Infect Dis.* 2019;219:41–49.
 24. Kjaer SK, Nygard M, Dillner J, et al. A 12-year follow-up on the long-term effectiveness of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in 4 Nordic countries. *Clin Infect Dis.* 2018;66:339–345.
 25. Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10:2147–2162.
 26. Gilkey MB, McRee AL. Provider communication about HPV vaccination: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1454–1468.
 27. Sturm L, Donahue K, Kasting M, Kulkarni A, Brewer NT, Zimet GD. Pediatrician-parent conversations about human papillomavirus vaccination: an analysis of audio recordings. *J Adolesc Health.* 2017;61:246–251.
 28. Hopfer S, Wright ME, Pellman H, Wasserman R, Fiks AG. HPV vaccine recommendation profiles among a national network of pediatric practitioners: understanding contributors to parental vaccine hesitancy and acceptance. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:1776–1783.
 29. Kempe A, O’Leary ST, Markowitz LE, et al. HPV vaccine delivery practices by primary care physicians. *Pediatrics.* 2019;144:e2019475.
 30. O’Leary ST, Nyquist AC. Why AAP recommends initiating HPV vaccination as early as age 9. Accessed January 30, 2020. aapublications.org/news/2019/10/04/hpv100419
 31. Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Redbook: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
 32. Goleman MJ, Dolce M, Morack J. Quality improvement initiative to improve human papillomavirus vaccine initiation at 9 years of age. *Acad Pediatr.* 2018;18:769–775.
 33. St Sauver JL, Rutten LJJ, Ebbert JO, Jacobson DJ, McGree ME, Jacobson RM. Younger age at initiation of the human papillomavirus (HPV) vaccination series is associated with higher rates of on-time completion. *Prev Med.* 2016;89: 327–333.
 34. Biancarelli DL, Drainoni ML, Perkins RB. Provider experience recommending HPV vaccination before age 11 years. *J Pediatr.* 2020;217:92–97.
 35. Rodriguez AM, Zeybek B, Vaughn M, et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States: a database study. *Cancer.* 2020;126:1656–1667.
 36. Chesson H. Overview of Health Economic Models for HPV Vaccination of Mid-Adults. Advisory Committee on Immunization Practices. Published 2019. Accessed January 30, 2020. cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2019-06/HPV-4-Chesson-508.pdf
 37. Laprise JF, Chesson HW, Markowitz LE, et al. Effectiveness and cost-effectiveness of human papillomavirus vaccination through age 45 years in the United States. *Ann Intern Med.* 2020;172:22–29.
 38. Brisson M, Laprise JF. Cost-Effectiveness of Extending HPV Vaccination Above Age 26 Years in the U.S. Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
 39. Oshman LD, Davis AM. Human papillomavirus vaccination for adults: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *JAMA.* 2020;323: 468–469.
 40. National Vaccine Advisory Committee. Overcoming barriers to low HPV vaccine uptake in the United States: recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: approved

- by the National Vaccine Advisory Committee on June 9, 2015. *Public Health Rep.* 2016;131:17-25.
41. National Cancer Advisory Board. Accelerating HPV Vaccine Uptake: Urgency for Action to Prevent Cancer. A Report to the President of the United States from the President's Cancer Panel. National Cancer Institute; 2014.
 42. GAVI, The Vaccine Alliance. Report to the Board. Published 2019. Accessed June 2, 2020. gavi.org/sites/default/files/board/minutes/2019/2019-mtg-1_03%20-%202016-2020%20Strategy_Progress%20challenges%20and%20risks.pdf
 43. Kreimer AR, Cernuschi T, Rees H, Saslow D, Porras C, Schiller J. Prioritisation of the human papillomavirus vaccine in a time of constrained supply. *Lancet Child Adolesc Health.* 2020;4:349-351.
 44. Ali H, Guy RJ, Wand H, et al. Decline in inpatient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis.* 2013;13:140.
 45. Drolet M, Benard E, Perez N, Brisson M. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2019;394:497-509.
 46. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12:1357-1362.
 47. McClung NM, Gargano JW, Park IU, et al. Estimated number of cases of high-grade cervical lesions diagnosed among women – United States, 2008 and 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68:337-343.
 48. Guo F, Cofie LE, Berenson AB. Cervical cancer incidence in young U.S. females after human papillomavirus vaccine introduction. *Am J Prev Med.* 2018;55:197-204.
 49. Luostarinen T, Apter D, Dillner J, et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer.* 2018;142:2186-2187.
 50. World Health Organization. Global Strategy Towards the Elimination of Cervical Cancer as a Public Health Problem. Accessed June 2, 2020. [who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer](https://www.who.int/activities/a-global-strategy-for-elimination-of-cervical-cancer)
 51. American Cancer Society. Mission HPV Cancer Free. Accessed April 6, 2020. [cancer.org/hpv](https://www.cancer.org/hpv)

Вакцинация против вируса папилломы человека

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2020;70(4):281-282. © 2020 American Cancer Society

Американское противораковое общество (ACS), центры по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) и Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) рекомендуют проводить вакцинацию против вируса папилломы человека (ВПЧ) для защиты детей от рака, связанного с ВПЧ, когда они повзрелеют.

Рекомендации Американского противоракового общества по вакцинации против вируса папилломы человека

1. Мальчики и девочки должны получить 2 дозы вакцины против ВПЧ в возрасте 9 и 12 лет.
2. Дети и молодые люди до 26 лет, не получившие вакцину своевременно, должны быть вакцинированы. Вакцинация во взрослом возрасте не так эффективно предотвращает развитие рака, как вакцинация детей и подростков.
3. Американское противораковое общество не рекомендует вакцинацию лиц старше 26 лет.

Что собой представляет вирус папилломы человека?

ВПЧ — это распространенный тип вируса, вызывающий 6 видов рака (рак горла, шейки матки, влагалища, вульвы, заднего прохода и полового члена). Восемь из 10 человек в мире когда-либо заражаются ВПЧ. Большинство инфицированных даже не знают об этом вплоть до появления первых симптомов, так как организм борется и подавляет инфекцию. Тем не менее у части населения ВПЧ может вызвать рак.

О вакцинации против вируса папилломы человека

- Вакцина предотвращает заражение онкогенными типами ВПЧ, которые являются причиной 6 видов рака, упомянутых выше.
- Вакцина также предотвращает заражение видами ВПЧ, которые вызывают рост генитальных бородавок (остроконечные кондиломы) и дают аномальные результаты теста Папаниколау (ПАП-теста) у женщин.

- Если вакцинация проводится в рекомендованном возрасте, она предотвращает более 90 % случаев ВПЧ-ассоциированных видов рака.
- Важно получить все дозы вакцины, согласно рекомендациям.
- Если вакцинация начата до 15 лет, рекомендуются две дозы вакцины. Если вакцинирование проведено позже, рекомендуются три дозы. Люди с ослабленной иммунной системой также должны получить три дозы.
- Ранняя вакцинация более эффективна для предотвращения развития рака, чем вакцинация в более позднем возрасте.
- Дети и молодые люди в возрасте от 13 до 26 лет, не вакцинированные ранее или не получившие все дозы вакцины, должны быть вакцинированы или получить недостающую дозу как можно скорее.

Какова связь между вирусом папилломы человека и раком?

В большинстве случаев ВПЧ-инфекция не вызывает симптомов, однако у некоторых она может привести к перерождению нормальной клетки в злокачественную. ВПЧ является причиной развития большинства случаев рака шейки матки, вульвы, влагалища, полового члена, заднего прохода и ротоглотки. Каждый год почти у 35 тыс. мужчин и женщин в США диагностируется рак, связанный с ВПЧ. Вакцинация может предотвратить 32 тыс. из этих случаев, помогая защитить мальчиков от рака горла, полового члена и заднего прохода, а девочек — от рака горла, женских половых органов и заднего прохода во взрослом возрасте.

Безопасна ли вакцина против ВПЧ?

Прежде чем вакцина против ВПЧ была одобрена Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) США, она прошла все необходимые испытания, и ее безопасность продолжают постоянно контролировать. Мониторинг, который проводят ученые и организации здравоохранения по всему миру, подтвердил ее эффективность и безопасность. Конечно, как любая вакцина, она может вызвать побочные эффекты. Обычно они легкие, быстро

проходящие и выражаются в головной боли, неприятных ощущениях или боли в месте введения вакцины.

Вакцины против ВПЧ с 2006 г. рекомендованы во всем мире, и с тех пор были привиты сотни миллионов человек.

Покрывает ли страховка стоимость вакцины?

В США большинство страховых компаний включают вакцинацию против ВПЧ в страховое покрытие. Специаль-

ная Федеральная программа вакцинации детей и американская государственная программа медицинской помощи нуждающимся «Медикейд» (Medicaid) также обеспечивают бесплатное вакцинирование детей и подростков до 19 лет, не имеющих медицинскую страховку (или имеющих недостаточное страховое покрытие).

©2020 American Cancer Society, Inc. doi:10.3322/caac.21592

Клиническое руководство по питанию и физической активности для профилактики рака Американского противоракового общества*

Черил Л. Рок, PhD, RD¹; Синтия Томсон, PhD, RD²; Тед Ганслер, MD, MPH, MBA³; Сьюзен М. Гапстур, MPH, PhD⁴; Марджори Л. МакКалоу, ScD, RD⁴; Алпа В. Пател, PhD⁴; Кимберли С. Эндрюс, BA⁵; Элиза В. Бандера, MD, PhD⁶; Колин К. Спиз, PhD, MEd, RDN⁷; Кимберли Робьен, PhD, RD⁸; Шери Хартман, PhD⁹; Кристен Салливан, MPH, MS⁵; Барбара Л. Грант, MS, RD¹⁰; Кэтрин К. Гамильтон, MS, RD¹¹; Лоуренс Х. Куши, ScD¹²; Бетте Дж. Каан, DrPH¹²; Дебра Кибб, MS, PHR¹³; Джессика Донз Блэк, RD, MPH¹⁴; Трейси Л. Видт, MPH⁵; Кэтрин Мак-Магон, MPH¹⁵; Кирстен Слоун, BA¹⁵; Колин Дойл, MS, RD⁵

¹Отделение семейной медицины и общественного здоровья, Медицинская школа Университета Калифорнии в Сан-Диего, Сан-Диего, Калифорния;

²Науки о здоровом образе жизни, Колледж общественного здоровья им. Мела и Энид Цукерман, Университет Аризоны, Таксон, Аризона;

³Внутренние исследования, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

⁴Исследовательская группа по поведенческим факторам и эпидемиологии, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

⁵Борьба против рака, Американское противораковое общество, Атланта, Джорджия;

⁶Эпидемиология рака и клинические исходы, Онкологический институт Рутгерса в Нью-Джерси, Медицинская школа Роберта Вуда Джонсона, Нью-Брунсуик, Нью-Джерси;

⁷Отделение медицинской диетологии и наук о здоровье, Школа здоровья и реабилитации, Всеобщий онкологический центр и Исследовательский институт Джеймса Солове, Университет штата Огайо, Медицинский колледж, Колумбус, Огайо;

⁸Отделение физической культуры и наук о питании, Отделение эпидемиологии, Школа общественного здоровья Института Милкена, Университет Джорджа Вашингтона, Вашингтон, округ Колумбия;

⁹Отделение семейной медицины и общественного здоровья, Онкологический центр Ребекки и Джона Мур Университета в Сан-Диего; Ла-Хойя, Калифорния;

¹⁰Онкологический центр Регионального медицинского центра св. Алонсо, Бойсе, Айдахо;

¹¹Онкологический центр Кэрола Г. Саймона, Мемориальный госпиталь Морристаун, Морристаун, Нью-Джерси;

¹²Отделение исследований консорциума «Кайзер Перманент» в Северной Калифорнии, Окленд, Калифорния;

¹³Центр политики здравоохранения штата Джорджия, Школа политических исследований Эндрю Янга, Университет штата Джорджия, Атланта, Джорджия;

¹⁴Отделение общественного здоровья, Американская кардиологическая ассоциация/Американская ассоциация инсульта, Вашингтон, округ Колумбия;

¹⁵Стратегия и операции, Сеть действий против рака Американского противоракового общества, Вашингтон, округ Колумбия.

Оригинальная версия статьи:

CA Cancer J Clin 2020; 70 (4):245–271.
© 2019 American Cancer Society.

Аннотация. Американское противораковое общество (American Cancer Society, ACS) публикует Руководство по питанию и физической активности, которое должно в итоге положительно повлиять на модель пищевого поведения и физической активности американцев. Руководство разработано Национальной группой экспертов в области исследований, профилактики и эпидемиологии рака и общественного здоровья и базируется на современных научных данных, касающихся связи рациона питания и физической активности с риском развития рака. Руководство ACS фокусирует внимание на рекомендациях по индивидуальному выбору, касающемуся модели питания и физической активности, однако на этот выбор значительно влияют условия окружающей среды, которые либо способствуют, либо создают препятствия для здорового образа жизни. Комитет представляет рекомендации для местных органов власти и органов самоуправления по 4 направлениям, которые должны помочь в создании условий для облегчения индивидуального выбора в пользу здорового образа жизни и, как следствие, снижения риска развития рака. В этих Рекомендациях признается важнейшая роль окружающей среды и социума в выборе гражданами здорового образа жизни. Руководство ACS 2020 г. согласуется с рекомендациями Американской кардиологической ассоциации и Американской диабетической ассоциации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и диабета, а также с положениями по улучшению общего состояния здоровья Руководства по рациону питания для американцев на 2015–2020 гг. и Руководства по физической активности для американцев 2018 г. CA Cancer J Clin 2020;70(4):245–271. © 2020 American Cancer Society.

Ключевые слова: профилактика рака, модели пищевого поведения, питание, физическая активность

Введение

Контроль массы тела, физическая активность, рацион питания, алкоголь и заболеваемость раком

В США рак выступает второй причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний как среди мужчин, так и среди женщин. Это ведущая причина смертности среди лиц латиноамериканского и азиатского происхождения во многих штатах, а также среди лиц моложе 80 лет.¹ Кроме того, рак — это физические и моральные страдания больных, снижение качества жизни, связанное как с симптомами болезни, так и с диагностическими и лечебными

*Перевод статьи публикуется в сокращенном виде.

Таблица 1. Клиническое руководство Американского противоракового общества по питанию и физической активности для профилактики рака

Рекомендации для населения	
1.	<p>Достижение и поддержание оптимальной массы тела на протяжении всей жизни.</p> <ul style="list-style-type: none"> Поддерживайте сбалансированную массу тела, избегайте набора массы во взрослом возрасте.
2.	<p>Поддержание физической активности.</p> <ul style="list-style-type: none"> Взрослым рекомендуется 150–300 мин умеренной физической активности в неделю, или 75–150 мин интенсивной физической активности, или эквивалентная комбинация; достижение или превышение верхней планки в 300 мин является оптимальным. Детям и подросткам рекомендуется не менее 1 часа умеренной или интенсивной физической активности ежедневно. Ограничьте время, проводимое перед экраном телевизора/ компьютера; меньше сидите или лежите.
3.	<p>Придерживайтесь здоровой модели питания в любом возрасте.</p> <ul style="list-style-type: none"> Здоровая модель питания включает: <ul style="list-style-type: none"> Продукты, богатые питательными веществами в количествах, необходимых для достижения и поддержания оптимальной массы тела. Разнообразие овощей – темно-зеленые, красные, оранжевые, богатые пищевыми волокнами бобовые (фасоль, горох) и другие. Цельные злаки. Здоровая модель питания ограничивает или исключает: <ul style="list-style-type: none"> Красное и переработанное мясо. Сладкие напитки. Продукты, прошедшие глубокую обработку, очищенные злаки.
4.	<p>Отказ от алкоголя или ограничение его потребления.</p> <ul style="list-style-type: none"> Люди, потребляющие алкоголь, должны ограничиваться 1 порцией (женщины) или 2 порциями (мужчины) в день.
<p>Рекомендации для населения</p> <ul style="list-style-type: none"> Государственные, частные и муниципальные организации должны действовать совместно на общенациональном, региональном и местном уровне для реализации мер по увеличению доступности здоровой пищи, созданию безопасной среды для активного образа жизни и возможностей для занятий спортом и физической культурой, ограничению продажи алкоголя. 	

процедурами, длительными и поздними побочными эффектами терапии. Более того, снижается качество жизни не только онкологического больного, но и его семьи, друзей и лиц, осуществляющих за ним уход. Разработка рекомендаций и научно-обоснованных стратегий, позволяющих снизить риск развития рака, является целью Американского противоракового общества, которая состоит в том, чтобы спасать людей, улучшать качество жизни и вести борьбу за мир без рака. Данное клиническое руководство содержит рекомендации для специалистов здравоохранения, официальных лиц и всего населения, касающиеся здорового образа жизни, в том числе поддержания оптимальной массы, физической активности, правильного питания и ограничения употребления алкоголя, что позволит снизить риск развития рака.

Недавний анализ показал, что сочетание указанных факторов риска явилось причиной по крайней мере 18,2 % случаев рака и 15,8 % смертей от онкологических заболеваний в США в 2014 г.; это второй (после курения сигарет) показатель как у мужчин, так и у женщин, превосходящий любой из остальных факторов риска.² Эти данные демонстрируют то, что специальные рекомендации, касающиеся таких поведенческих привычек, имеют огромный потенциал для снижения онкологической заболеваемости.

Обзор клинических руководств и рекомендаций

С начала 1980 годов правительственные и некоммерческие организации, в том числе Американское противораковое общество (ACS), Всемирный фонд исследований рака/Американский институт исследований рака (World Cancer Research Fund, WCRF/American Institute for Cancer Research, AICR) публикуют клинические руководства и рекомендации, уделяя особое внимание контролю массы тела, физической активности, рациону питания и употреблению алкоголя. После первого обновления своего клинического руководства,³ WCRF/AICR расширили рекомендации, включив в них *Постоянно обновляемый проект* (Continuous Update Project) по всем видам рака, основанный на тщательном анализе системных обзоров. Третий экспертный отчет WCRF/AICR с обновленными рекомендациями по профилактике рака был опубликован в 2018 г.⁴

Действующие клинические руководства и рекомендации ACS по рациону питания и физической активности (см. табл. 1) представляют собой обновление клинического руководства ACS от 2012 г.⁵ и основаны на системных обзорах WCRF/AICR и отчетах Постоянно обновляемого проекта, дополненных данными из системных обзоров и крупных анализов, которые были опубликованы со времени последних рекомендаций WCRF/AICR. В табл. 2⁴, 6–19 кратко

Таблица 2. Данные, иллюстрирующие роль контроля массы тела, физической активности и питания в профилактике рака (по его локализации) *

Локализация	Контроль массы тела	Физическая активность	Рацион питания	Алкоголь
Молочная железа	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение массы тела во взрослом возрасте/ избыток жировой ткани повышает риск после менопаузы (WCRF/AICR 2018⁴) Снижение массы тела уменьшает риск (Chlebowski 2019⁸) 	<ul style="list-style-type: none"> Физическая активность, особенно умеренная или интенсивная, снижает риск развития постменопаузального рака и может снизить риск появления пременопаузального рака; регулярная интенсивная физическая активность снижает риск пременопаузального рака (WCRF/ AICR 2018, ⁴ USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Рацион, богатый растительными продуктами с низким содержанием животных продуктов и легкоусвояемых углеводов снижает риск (Консультативный комитет США по разработке клинических руководств по питанию, 2015⁷); средиземноморский рацион снижает риск (Toledo 2015⁹) Потребление некрахмальных овощей и овощей, богатых каротиноидами, может снизить риск появления эстроген-рецептор отрицательных опухолей молочной железы (WCRF/AICR 2018⁴); высокое содержание кальция в рационе может снизить риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Употребление алкоголя может повысить риск появления пременопаузального рака и повышает риск развития постменопаузального рака (WCRF/AICR 2018⁴)
Толстая и прямая кишка	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность снижает риск развития рака толстой кишки, но не прямой кишки (WCRF/ AICR 2018⁴; USDHSS 2019⁶) Сокращение времени, проведенного в сидячем положении, снижает риск рака толстой кишки, но не прямой кишки (USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Рацион с высоким содержанием цельных злаков, волокон и низким содержанием сахара снижает риск (WCRF/AICR 2018⁴, Консультативный комитет США по разработке клинических руководств по питанию, 2015⁷); употребление некрахмальных овощей и фруктов снижает вероятный риск (WCRF/AICR 2018⁴). Переработанное мясо, даже в небольшом количестве, и красное мясо в умеренном или значительном количестве повышают риск (WCRF/AICR 2018⁴) Употребление некрахмальных овощей и фруктов снижает вероятный риск (WCRF/AICR 2018⁴) Высокое содержание кальция в рационе в виде молочных продуктов или кальциевых добавок может снизить риск (WCRF/ AICR 2018⁴) Низкий (<30 ммоль/л) уровень витамина D может повысить риск (McCullough 2019¹⁰) 	<ul style="list-style-type: none"> Употребление алкоголя повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴)
Эндометрий	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴) Снижение массы тела может уменьшить риск (WCRF/AICR 2018⁴, Luo 2017¹²) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность снижает риск рака (WCRF/ AICR 2018⁴; USDHSS 2019⁶) Сокращение времени, проведенного в сидячем положении, снижает риск рака (WCRF/AICR 2018⁴; USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Рацион, включающий продукты с низкой гликемической нагрузкой (отказ от конфет, легкоусвояемых углеводов, сладких напитков) может снизить риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	
Желчный пузырь	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани может повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴) Набор массы тела во взрослом возрасте может повысить риск (Campbell 2017¹⁴) 			
Почки	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность снижает риск (USDHSS 2019⁶) 		

Окончание таблицы 2

Локализация	Контроль массы тела	Физическая активность	Рацион питания	Алкоголь
Печень	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная физическая активность может снизить риск (WCRF/AICR 2018⁴). Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск (WCRF/AICR 2018⁴; USDHSS 2019⁶). Уменьшение времени, проведенного в сидячем положении, снижает риск (USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Включение в рацион рыбы может снизить риск (WCRF/AICR 2018⁴) Потребление некрахмальных овощей и фруктов, в том числе с высоким содержанием витамина С (особенно курильщиками) снижает вероятный риск (WCRF/AICR 2018⁴) Переработанное и красное мясо повышают риск (WCRF/AICR 2018⁴) Высокие дозы β-каротина в виде добавок повышают риск (особенно для курильщиков и тех, кто имеет дело с асбестом) (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Употребление алкоголя повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴)
Легкие		<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск (USDHSS 2019⁶) 		
Яичники	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани может повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴) Набор массы тела во взрослом возрасте повышает риск (Keim 2015¹⁵) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск (USDHSS 2019⁶) 		
Поджелудочная железа	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск (USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Переработанное и красное мясо, а также насыщенные жиры могут повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴). Сладкие напитки могут повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴) Высокое содержание в рационе молочных продуктов и кальция (>2000 мг/день) может увеличить риск (WCRF/AICR 2018⁴; Wilson 2015¹⁷) 	
Предстательная железа	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск высокозлокачественного рака (WCRF/AICR 2018⁴) 			
Щитовидная железа	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани может повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴) 			
Желудок	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск рака кардии желудка (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск (USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярное потребление переработанного и жареного мяса повышает риск некардиального рака желудка (WCRF/AICR 2018⁴) Потребление некрахмальных овощей и фруктов, особенно цитрусовых снижает вероятный риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Употребление алкоголя может повысить риск (WCRF/AICR 2018⁴)
Верхние отделы респираторной и пищеварительной систем	<ul style="list-style-type: none"> Избыток жировой ткани повышает риск развития аденокарциномы пищевода (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Регулярная умеренная или интенсивная физическая активность может снизить риск развития аденокарциномы пищевода (WCRF/AICR 2018⁴; USDHSS 2019⁶) 	<ul style="list-style-type: none"> Потребление некрахмальных овощей и фруктов снижает вероятный риск (WCRF/AICR 2018⁴) 	<ul style="list-style-type: none"> Употребление алкоголя повышает риск рака ротовой полости, глотки, гортани; плоскоклеточной карциномы пищевода (WCRF/AICR 2018⁴)

*В табл. 2 собраны последние данные, касающиеся связи рациона питания и физической активности с отдельными видами рака. Эта информация иллюстрирует ассоциации и убедительность данных, подтверждающих эти ассоциации для каждого вида рака. Сокращения: WCRF/AICR (World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer research) – Всемирный фонд исследований рака / Американский институт исследований рака; USDHSS (US Department of Health and Human Services) – Министерство здравоохранения и социальных служб США.

обобщены современные эпидемиологические данные, касающиеся связи избыточной массы тела, недостаточной физической активности, рациона питания и употребления алкоголя с отдельными видами рака, которые более подробно описаны ниже.

И клинические руководства ACS, и рекомендации WCRF/AICR основаны на новейших данных, большинство из которых получены в обсервационных эпидемиологических исследованиях и особенно в проспективных когортных. Проведение и интерпретация результатов исследований, изучающих связь между рационом питания и раком, представляют определенные трудности, в том числе ограничения, связанные с дизайном эпидемиологических и рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), оценку питания и употребления алкоголя, а также варьирующиеся результаты интервенционных исследований.^{20, 21} Это также касается физической активности, которая имеет обратную пропорциональную связь с онкологическими заболеваниями, однако детальное понимание этой дозозависимой связи, а также установление оптимального возрастного периода жизни, когда польза наиболее очевидна, затруднено из-за проблем измерения, дополнительного влияния фактора ожирения и ограниченного числа интервенционных исследований.²⁰

Одним из основных изменений в клинических руководствах по профилактике рака, отражающим современный и постоянно обновляемый массив научных данных, является переход от редукционистского, или ориентированного на нутрицевтику, подхода к более холистической концепции рациона питания, которая характеризуется как «пищевые привычки». Такие привычки, в отличие от отдельных компонентов питания и биологически активных соединений, более соответствуют тому, что и как люди в действительности едят. Люди едят не питательные вещества, а продукты, которые в совокупности представляют собой пищевые привычки и в которых эффект отдельных компонентов может быть кумулятивным или синергическим, что влияет на риск развития рака. Имеющиеся данные, полученные в основном из эпидемиологических, а также из нескольких интервенционных исследований, указывают на то, что здоровые (в отличие от нездоровых) пищевые привычки связаны со сниженным риском развития рака, в особенности рака толстой кишки и молочной железы.²² Важно, что клинические руководства и рекомендации ACS согласуются с клиническими руководствами, разработанными WCRF/AICR, Министерством здравоохранения и социальных служб США (US Department of Health and Human Services, USDHHS) по рациону питания⁷ и физической активности²³, Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) по предотвращению рака²⁴ (cdc.gov/cancer/dcpp/prevention), по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний^{24–27} и диабета.²⁸

Применение на практике рекомендаций по здоровому питанию и физической активности для многих может быть

сложным. Важно признать, что на выбор образа жизни могут повлиять социальные, экономические и культурологические факторы, а также политическая ситуация. Конечно, индивидуальный выбор завит от каждого, но здоровые привычки гораздо легче «входят в нашу жизнь», если в обществе создаются для этого благоприятные условия. Для того чтобы в социуме соблюдались рекомендации по профилактике рака, обязательными являются обеспечение доступа к здоровой пище и организация мест для занятий физической культурой.

Основываясь на увеличении числа фактических данных, появившихся после последней публикации клинических руководств ACS, мы немного изменили некоторые рекомендации. Повышенное внимание уделено снижению употребления переработанного и красного мяса, в соответствии с решением Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), которое в 2015 г. классифицировало переработанное мясо как признанный канцероген для человека, а красное мясо — как канцероген вероятный. Акцент также сделан на снижение употребления алкоголя и добавление доказательных положений, помогающих устранить барьеры, препятствующие выполнению этих рекомендаций.

Рекомендации по индивидуальному выбору

Лишняя масса, ожирение и наличие избыточного жира в организме

Рекомендация: *Достижение и поддержание оптимальной массы тела на протяжении всей жизни*

- Постарайтесь поддерживать идеальную массу тела и избегайте набора килограммов в зрелом возрасте.

Избыточное количество жира (лишняя масса, или ожирение) является результатом энергетического дисбаланса между избыточным поступлением энергии (с пищей и напитками) и низким ее расходом, хотя наследственные факторы и изменение процессов метаболизма с возрастом также играют свою роль. Пищевые факторы, которые наиболее последовательно ассоциируются с избыточной массой, включают употребление сладких напитков, фаст-фуда и «западный» тип питания (высокое содержание сахара, мяса и жира). Продукты же с высоким содержанием пищевых волокон и «средиземноморский» рацион помогают снизить риск его появления.⁴ Кроме того, аэробная физическая активность, включая ходьбу, ассоциируется со снижением риска набора избыточной массы, а сидячий образ жизни и длительное время, проводимое перед экраном телевизора или монитора, повышают его.⁴

Поиск более точных методов измерения состава тела является областью активных исследований, так же, как и установление относительной важности соотношения жировой и мышечной ткани в профилактике и контроле рака. Сейчас наиболее точными методами определения доли жировой ткани в теле являются компьютерная

и магнитно-резонансная томография и двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия. Однако их применение в крупных популяционных исследованиях и во многих клиниках ограничено высокой стоимостью, логистическими проблемами, и поэтому они не используются в обычных клинических условиях. Индекс массы тела (ИМТ), являясь стандартным показателем соотношения массы и роста ($\text{кг}/\text{м}^2$), приблизительно коррелирует с измерением содержания жира с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии у взрослых; в более старшей возрастной группе эта корреляция слабеет.²⁹ В классификации ВОЗ избыточная масса тела для взрослых определяется как ИМТ в пределах от 25,0 до 29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, ожирение – как ИМТ от 30 $\text{кг}/\text{м}^2$. Далее ожирение подразделяется на 3 степени: для 1-й ИМТ равен 30,0–34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, для 2-й – 35,0–39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, для 3-й – от 40 $\text{кг}/\text{м}^2$.³⁰ Другие методы определения содержания жира включают измерения окружности талии и бедер (и отношение окружности талии к окружности бедер).

В 1979 г. на основе данных Исследования профилактики рака I (ACS Cancer Prevention Study-I) были представлены эпидемиологические доказательства того, что избыточная масса тела способствует повышению риска смерти от всех причин вместе взятых, сердечно-сосудистых заболеваний, диабета и некоторых видов рака.³¹ С этого времени связь избыточной жировой ткани (оцениваемой по ИМТ, окружности талии и другим измерениям) с повышенным риском заболевания и смерти от отдельных видов рака считается установленной. В 2000 г. в докладе экспертной группы IARC было показано, что избыточная жировая масса повышает риск развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе, рака эндометрия, почки (почечно-клеточный), пищевода (аденокарцинома), толстой и прямой кишки.³² К 2016 г. в этот список были добавлены рак кардии желудка, печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, яичников и щитовидной железы, а также множественная миелома и менингиома.³³ Кроме того, есть некоторые данные о том, что избыточная жировая масса, возможно, повышает риск появления прогрессирующего, высокой степени злокачественности или летальных форм рака предстательной железы, ротовой полости, глотки и гортани.⁴ Все больше данных крупных исследований и мета-анализов свидетельствует о том, что набор массы тела в зрелом возрасте увеличивает риск развития нескольких видов рака, включая рак желчного пузыря,¹³ щитовидной¹⁹ и поджелудочной желез,¹⁶ яичников,¹⁵ эндометрия¹⁵ и молочной железы¹⁵ в постменопаузе, а также множественной миеломы.³⁴ Недавнее исследование, включавшее общенациональную репрезентативную популяционную выборку, показало, что в США заболеваемость видами рака, связанными с ожирением (колоректальный рак, рак тела матки, желчного пузыря, почки, поджелудочной железы и множественная миелома) выросла в период с 1995 по 2014 г., особенно среди молодежи, в отличие от видов рака, связанных с курением и ВИЧ-инфекцией. Эти

данные свидетельствуют о том, что бремя онкологических заболеваний, связанных с ожирением, будет увеличиваться по мере взросления нынешнего молодого поколения, что может свести на нет прогресс, достигнутый в этой области за последние несколько десятилетий.³⁵

Несмотря на результаты исследований (как наблюдательных эпидемиологических, так и бариатрических хирургических), свидетельствующих о том, что снижение массы тела может ассоциироваться с уменьшением риска развития нескольких видов рака, включая постменопаузальный рак молочной железы и эндометрия, рабочая группа IARC в 2016 г. пришла к выводу, что данных, указывающих на связь между снижением массы тела и снижением риска появления рака, недостаточно.³⁴ Результаты более позднего наблюдательного исследования «Инициатива женского здоровья» свидетельствуют в пользу существования связи между снижением массы тела и уменьшением риска развития рака молочной железы⁹ и эндометрия,¹² хотя для подтверждения этого потенциального эффекта и разграничения намеренной и непреднамеренной потери массы тела необходимы дополнительные исследования. Независимо от этого людей с избыточной массой тела и ожирением следует поощрять в их стремлении снизить свою массу, поскольку это положительно влияет на риск появления сердечно-сосудистых заболеваний³⁶ и диабета,³⁷ который также ассоциируется с различными видами рака.³⁸

Избыток жировой ткани может способствовать созданию прокарциногенной среды посредством нескольких канцерогенных механизмов, включая воспаление, окислительный стресс, клеточную пролиферацию и ангиогенез, ингибирование апоптоза/клеточной смерти и метастазирование.³⁹ Растет число исследований, показывающих, что кишечный микробиом и вторичные метаболиты могут играть важную роль во многих канцерогенных механизмах, связанных с ожирением.⁴⁰ Есть данные о том, что нарушения регуляции метаболизма коррелируют с центральным ожирением и могут играть решающую роль в развитии некоторых видов рака. Кроме того, результаты исследований, посвященных изменению образа жизни и поведения, продемонстрировали, что даже умеренное снижение массы тела улучшает чувствительность к инсулину и биохимическую регуляцию метаболизма инсулина,⁴¹ которые также связаны с этиологией рака.

Эпидемия ожирения общепризнана, и в 2015–2016 гг. почти 40 % взрослых американцев страдали ожирением, при этом у женщин оно несколько преобладало (41,1 %) по сравнению с мужчинами (37,9 %).⁴² Распространенность ожирения значительно варьируется в зависимости от расовой/этнической принадлежности: самая низкая – среди взрослых американцев азиатского происхождения (12,7 %), затем идут белые американцы нелатиноамериканского происхождения (37,9 %), латиноамериканцы (46,8 %) и афроамериканцы (47,0 %).⁴² Кроме того, в 2015 и 2016 гг. некоторая степень ожирения была отмечена у 20,6 % подростков 12–19 лет, у 18,4 % детей 6–11 лет и 13,9 % детей 2–5 лет.⁴²

Среди диагностированных в 2014 г. в США случаев рака с ожирением и избыточной массой тела были связаны примерно 10,9 % случаев у женщин и 4,8 % у мужчин; большее число случаев рака вызывает только курение сигарет.² Для некоторых видов онкологических заболеваний доля случаев, связанных с ожирением, чрезвычайно высока; 60,3 % случаев рака тела матки и более 30 % случаев рака желчного пузыря, печени, почки/почечной лоханки и аденокарциномы пищевода также ассоциируются с ожирением. Очевидно, что избыточная масса тела существенно повышает риск развития рака, хотя влияние эпидемии ожирения, в том числе и детского, на онкологическую заболеваемость пока недостаточно раскрыто.

Физическая активность

Рекомендация: Повышение физической активности

- Взрослые должны каждую неделю уделять 150–300 мин физической активности умеренной интенсивности или 75–150 мин интенсивной физической активности; возможны эквивалентные комбинации. Оптимальным является достижение уровня 300 мин и больше.
- Дети и подростки должны заниматься физическими упражнениями умеренной или высокой интенсивности по крайней мере час в день.
- Необходимо ограничить время, посвященное малоподвижным занятиям: лежанию или сидению перед телевизором или компьютером.

Клиническое руководство USDHHS по физической активности (2018) рекомендует взрослым «двигаться больше и сидеть меньше», поскольку любая активность лучше, чем ничего. Физическая активность взрослых должна составлять в неделю 150–300 мин при умеренной или 75–150 мин при высокой интенсивности; кроме того, следует по крайней мере 2 раза в неделю заниматься упражнениями на укрепление мышц.¹² Хотя силовые тренировки рекомендованы для общего оздоровления, данные об их связи с онкологическими заболеваниями практически отсутствуют. Таким образом, профилактика рака основана главным образом на аэробной умеренной или интенсивной физической активности. Несмотря на пользу для здоровья, связанную с регулярной умеренной/интенсивной физической активностью, в 2018 г. почти половина взрослых американцев (46,7 %) не выполняли рекомендованную норму.⁴³

Дети и подростки должны посвящать по крайней мере час в день активным занятиям умеренной или высокой интенсивности: аэробной физической активности, укреплению мышц (не менее 3 дней в неделю) и костей (не менее 3 дней в неделю). По данным 2017 г., примерно четверть учащихся 9–12-х классов выполняли рекомендации по ежедневной аэробной физической активности и половина — рекомендации по силовой активности в течение 3 и более дней в неделю.⁴⁴ Хотя связь с риском рака у детей не так очевидна, как у взрослых, важно, чтобы молодежь сделала физическую активность составной частью своей жизни и придерживалась бы этого направления в дальнейшем.

В 2018 г. WCRF/AICR и Консультативный комитет по разработке клинических руководств по физической активности (Physical Activity Guidelines Advisory Committee, PAGAC) пришли к заключению, что собрано достаточно надежных доказательств связи между физической активностью и снижением риска развития рака толстой кишки. Однако уровень убедительности доказательств связи наличия отдельных видов рака с низкой физической активностью не был достаточно последовательным. По заключению PAGAC, убедительные доказательства такой связи представлены для 6 видов рака: молочной железы, почки, эндометрия, мочевого пузыря, пищевода (аденокарцинома) и кардии желудка, умеренные доказательства — для рака легкого, а в отношении гематологических видов рака, а также рака органов головы и шеи, поджелудочной железы, предстательной железы и яичников данные были ограничены.¹² WCRF/AICR,⁴ наоборот, пришли к заключению, что доказательства были убедительными и вероятными для постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия соответственно, и ограниченными, но предположительными для аденокарциномы пищевода, рака печени, пременопаузального рака молочной железы и рака легкого. Хотя убедительность доказательств вызывает некоторые споры, очевидно, что данные быстро накапливаются и подтверждают важную роль умеренной/интенсивной физической активности в профилактике большего числа видов рака, чем считали ранее.

Подсчитано, что среди всех случаев рака, диагностированных в США в 2014 г., 1,5 % случаев у мужчин и 4,4 % у женщин связаны с низкой физической активностью, как и 1,4 % случаев у мужчин и 3,0 % у женщин от всех случаев онкологических смертей.² Эти атрибутивные показатели основаны на более ранних достоверных доказательствах, связывающих пассивный образ жизни с повышенным риском появления рака толстой кишки, молочной железы и эндометрия.² Данные недавних отчетов, включая отчет WCRF/AICR⁴ и Клиническое руководство по физической активности для американцев,¹² подтверждают роль активного образа жизни в профилактике многих других видов рака, свидетельствуя о том, что атрибутивный вклад этого фактора может быть больше.

Сидячий образ жизни совсем недавно был исследован как поведение, резко отличающееся от физической бездеятельности. При современных технологических достижениях количество времени, проводимого сидя, значительно увеличилось за последние несколько десятилетий, и, по подсчетам, более половины (53 %) нерабочего времени приходится на так называемое экранное (screen time), проводимое у телевизора, компьютера или «в телефоне».⁴⁵ В 2015–2016 годах примерно 60 % американских детей, подростков и взрослых по крайней мере 2 ч в день смотрели телевизор и около 50 % пользовались компьютером не менее часа в день для занятий, не связанных со школой или работой.⁴⁶ Длительное сидение ассоциируется с преждевременной смертностью, диабетом 2-го типа,⁴⁷ и сердечно-сосудистыми болезнями;⁴⁸ есть

также данные о том, что сидение, помимо физической пассивности в целом, увеличивает риск появления рака. По заключению PAMAS, существуют умеренной достоверности доказательства, связывающие длительное время, проведенное сидя, с повышенным риском появления рака толстой кишки, эндометрия и легкого, а по данным WCRF/AICR, ограниченные, но вероятные доказательства существуют только для рака эндометрия. Таким образом, дополнительные исследования могли бы прояснить роль этого нового фактора риска развития рака, хотя имеющиеся данные указывают, что снижение времени, проведенного перед экраном, может быть важным для предотвращения рака.

Роль физической активности в профилактике рака подтверждается рядом биологических механизмов. Как было показано, она влияет на различные системные функции (которые могут быть связаны со сниженным риском развития отдельных видов рака), в частности, на метаболизм инсулина/глюкозы, иммунную функцию, процесс воспаления, уровень половых гормонов, окислительный стресс, геномную нестабильность и миокины.^{49–51} Например, физическая активность ассоциируется с более низким уровнем половых гормонов у женщин в постменопаузе,^{51, 52} что может объяснить связь между физической активностью и снижением риска появления постменопаузального рака молочной железы. Физическая активность предотвращает набор массы тела и снижает риск ожирения, следовательно, оказывает профилактический эффект в отношении видов рака, связанных с ожирением.^{12, 53} Биологические механизмы, влияющие на связь между сидячим образом жизни и риском заболеть раком, изучены мало. Однако уже начали появляться исследования, демонстрирующие, что длительность нахождения в положении сидя, независимо от физической активности, влияет на некоторые гормоны и метаболические процессы.⁵²

Пока трудно сделать выводы относительно длительности и интенсивности физической активности, которая необходима для снижения риска развития рака. Некоторые данные говорят о том, что для предотвращения этого заболевания требуются гораздо более высокие уровни физической активности, чем для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа. В основном исследования подтверждают линейную зависимость между физической активностью и раком (чем выше активность, тем ниже риск).⁴ Исходя из этого, PAMAS рекомендует взрослым 150–300 мин умеренной активности в неделю (или 75–150 мин высокоинтенсивных упражнений) или эквивалентное сочетание умеренной и интенсивной активности; превышение лимита в 300 мин может быть более оптимальным для профилактики рака. Вопрос о том, влияют ли на риск появления рака перерывы в сидячем образе жизни либо времяпрепровождении или только его общее сокращение, является предметом для исследования. Пока данных для окончательных выводов недостаточно. Однако имеющиеся сведения свидетельствуют о том, что максимальное снижение риска наблюдается при переходе

от нулевой физической активности к любому ее количественному повышению; следовательно, важнейшим является лозунг «больше двигайтесь, меньше сидите».

Рацион и модели питания

Рекомендация: Придерживайтесь здорового питания в любом возрасте

- Здоровая модель питания включает:
 - продукты, богатые питательными веществами, в количествах, необходимых для достижения и поддержания нормальной массы тела;
 - разнообразные овощи – темно-зеленые, красные и оранжевые; богатые пищевыми волокнами бобовые (фасоль и горох) и др.;
 - фрукты, особенно цельные, разнообразных цветов;
 - цельные злаки.
- Здоровая модель питания ограничивает или исключает:
 - красное и переработанное мясо,
 - сладкие напитки,
 - продукты высокой степени переработки и очищенные злаки.

Рацион питания является важнейшей детерминантой риска развития рака как благодаря своему вкладу в энергетический баланс, так и посредством биологических механизмов, которые влияют на этот риск независимо от массы тела.⁷ По недавним оценкам, от 4,2 % до 5,2 % случаев рака^{2, 54} относят на счет нездорового питания. Изучение роли рациона питания в профилактике онкологических заболеваний представляет собой непростую задачу, поскольку пищевое поведение людей сложно, продуктовая корзина постоянно меняется и длительность воздействия того или иного компонента питания не всегда известна. Кроме того, методы измерения компонентов привычного рациона обычного жителя по определению содержат некоторый процент ошибок.⁵⁵ РКИ модификации рациона с целью профилактики заболеваемости раком являются дорогостоящими и, в целом, непрактичными. Следовательно, заключения, касающиеся роли питания в профилактике рака, можно делать только на основании данных наблюдательных эпидемиологических исследований и особенно проспективных когортных, механистических исследований компонентов питания в экспериментах на животных и клеточных культурах и на результатах РКИ, если они доступны.

Модели пищевого поведения как современный и более адекватный объект исследования

Благодаря накапливающемуся массиву данных о связи здорового питания со снижением риска хронических заболеваний, роль здорового рациона подчеркивается в Клиническом руководстве по питанию для американцев от 2015 до 2020 г.⁵⁶ Это особенно важно, поскольку влияние отдельных компонентов питания может быть незначительным, но кумулятивный эффект или их взаимодействие могут играть важную роль.⁴ Несколько детальных обзоров подтверждают пользу рекомендаций придерживаться

здоровой модели питания. В 2015 г. Научный отчет, посвященный Клиническим рекомендациям по питанию, отметил, что рацион, основанный на растительной пище с низким содержанием животных продуктов и легкоусвояемых углеводов, способствует снижению риска развития постменопаузального рака молочной железы, а преимущественно растительный рацион с низким содержанием красного и переработанного мяса и добавленного сахара связан с низким риском появления колоректального рака.⁷ Кроме того, по заключению WCRF/AICR, средиземноморский рацион доказательно связан с низким риском набора массы тела, избыточной массы, или ожирения, тогда как западный рацион с большой вероятностью ассоциируется с повышенным риском всего перечисленного.⁴ Результатами проекта «Методы анализа пищевого поведения» (The Diet Patterns Methods Project),⁵⁷ мультицентрового исследования моделей пищевого поведения и смертности от конкретных причин, было установлено снижение риска смерти от рака на 8–17 % среди женщин и на 17–24 % среди мужчин, рацион которых наиболее соответствовал 4 показателям здорового питания. Исследованные модели включали средиземноморский рацион,^{58, 59} диеты для профилактики артериальной гипертензии,^{60, 61} индекс здорового питания Министерства сельского хозяйства США⁶² и Гарвардский индекс здорового питания.⁶³ Хотя эти и другие модели здорового питания имеют свои особенности, все они основаны преимущественно на растительной пище (включая овощи с низким содержанием крахмала, цельные фрукты, цельные злаки, бобовые и орехи/семена), здоровых источниках белков (бобовые, рыба, птица) и включают ненасыщенные жиры (мононасыщенные и/или полиненасыщенные); они не содержат дополнительного сахара, насыщенных и/или трансжиров и избыточных калорий. Эти модели питания в нескольких мета-анализах обсервационных исследований ассоциировались с низким риском развития колоректального рака^{22, 64} и общей онкологической заболеваемости.^{65, 66} Два РКИ обнаружили снижение заболеваемости всеми видами рака и раком молочной железы⁸ у участников, рандомизированных в группу средиземноморской диеты. Таким образом, все эти исследования представляют убедительные доказательства связи здоровых моделей питания со снижением риска появления онкологических заболеваний и других хронических заболеваний и смертности от любых причин.

Здоровые модели питания снижают не только риск развития рака, но и вредное воздействие на окружающую среду: например, выброс парниковых газов и потребление энергии, использование земли и воды, по сравнению с обычным рационом среднего американца.⁶⁷

Экологически безопасный рацион основан на фруктах и овощах, растительных белках, ненасыщенных растительных маслах и ограниченном употреблении животных белков, молочных продуктов и сахара.⁶⁸ Здоровый рацион снижает риск развития рака и других заболеваний посредством нескольких механизмов. Например, растительные

продукты ассоциируются с более низким уровнем воспаления, лучшей чувствительностью к инсулину и меньшим окислительным повреждением ДНК.⁶⁹ Кроме того, растительная диета связана с повышенной концентрацией полезной кишечной микрофлоры по сравнению с рационом, основанном на продуктах животного происхождения, с высоким содержанием насыщенных жиров и сахара.^{70, 71} Дополнительные исследования должны прояснить связь пищевых факторов с этими метаболическими и микробными биомаркерами и последствиями для здоровья.

Овощи и фрукты

Некоторые продукты и питательные вещества, входящие в состав здорового рациона, независимо связаны с риском появления рака. Хотя эта взаимосвязь не так выражена, как считалось ранее, в отчете WCRF/AICR от 2018 г. подчеркивается, что включение в рацион овощей с низким содержанием крахмала и цельных фруктов, «вероятно», может защитить от нескольких видов рака пищеварительной системы, включая опухоли ротовой полости, глотки, гортани, носоглотки, пищевода, желудка, толстой и прямой кишки, а также рака легкого.⁴ Перспективное исследование молекулярных подтипов рака показало, что богатые каротиноидами овощи и фрукты и биомаркеры их потребления связаны со снижением риска появления наиболее агрессивных опухолей молочной железы, включая эстроген-негативный рак молочной железы.^{72, 73}

Овощи (включая бобовые) и фрукты являются сложными продуктами, содержащими множество витаминов, минералов, волокон, каротиноидов, флавоноидов и других биоактивных веществ, таких как стероиды, индолы и фенолы, которые помогают предотвратить рак.⁴ Продолжаются исследования противоположных свойств отдельных овощей и фруктов или их групп, включая темно-зеленые и оранжевые овощи, овощи семейства крестоцветных (капуста белая, брокколи, цветная, брюссельская), соевые и бобовые продукты, лук и чеснок, а также помидоры. Овощи и фрукты могут косвенно влиять на риск развития рака посредством уменьшения употребления энергии и снижения массы тела.⁷⁴ Многие овощи и фрукты имеют низкую энергетическую ценность и высокое содержание пищевых волокон и воды, что повышает ощущение насыщения и снижает общее потребление энергии,⁷⁴ способствуя таким образом потере массы тела и поддержанию оптимального ИМТ.

Употребление овощей и фруктов также ассоциируется со сниженным риском других хронических заболеваний, особенно сердечно-сосудистых, что является важным вкладом в уменьшение общей заболеваемости и смертности в США.^{60, 75–79} Для снижения риска заболеть раком ACS, в соответствии с Клиническим руководством по питанию для американцев, рекомендует употреблять по крайней мере 2,5–3 порции овощей и 1,5–2 порции фруктов ежедневно, в зависимости от энергетических потребностей.

Бобовые, богатые белком, пищевыми волокнами, железом, цинком, калием и фолатами, имеют низкое содержание

насыщенных жиров и низкий гликемический индекс. Это делает их хорошим дополнением к рациону и полезной заменой красного и переработанного мяса. Бобовые не содержат глютен и поэтому подходят больным целиакией и людям с повышенной чувствительностью к глютену.⁵⁶

Цельные злаки

Доказательства того, что цельные злаки, в которых зерно сохранено на 100 %, снижает риск развития колоректального рака, WCRF/AICR относят к категории «вероятных».⁴ Каждые 30 г цельных злаков в день, по оценкам, снижают риск колоректального рака на 5 %.⁸⁰ В одном мета-анализе общий риск смерти от рака был на 6 % ниже при ежедневном употреблении 3 порций цельного зерна в день.⁸¹ Богатые фитохимикалиями и пищевыми волокнами цельные злаки могут снизить риск колоректального рака, модифицируя продукцию жирных кислот, снижая уровень провоспалительных бактерий⁷⁰ и ускоряя прохождение пищи по кишечнику, снижая время, таким образом, экспозиции кишечника к канцерогенам. Кроме того, по заключению WCRF/AICR, существуют «вероятные» доказательства того, что цельные злаки и пищевые волокна уменьшают риск набора массы тела, избыточной массы и ожирения.⁴ Клиническим руководством по питанию для американцев от 2015 г. рекомендуется употреблять в виде цельных злаков⁵⁶ по крайней мере половину зерновых, входящих в состав рациона питания, основываясь на «умеренных» доказательствах того, что пища, богатая цельными злаками, связана со снижением ИМТ, уменьшением окружности талии, доли жировой ткани и/или ожирения.⁷ Рекомендации ACS совпадают с этими рекомендациями.

Пищевые волокна

Пищевые волокна, которыми богаты растительные продукты, включая бобовые, цельные злаки, фрукты, овощи, орехи и семена, считаются «вероятно» ассоциированными со сниженным риском колоректального рака, а также с низкой вероятностью набора массы тела, избыточной массы и ожирения.⁴ Пищевые волокна оказывают мощное воздействие на бактериальную флору кишечника;⁸² связь между кишечным дисбиозом, массой тела и риском развития рака активно исследуются.⁸³ В РКИ, изучавшем эффект пищевых добавок с растительными волокнами псилиума и пшеницы, включение этих добавок в рацион не снизило риск рецидивирующих аденоматозных полипов.^{84, 85} Таким образом, рекомендации ACS состоят в том, что большая часть пищевых волокон должна поступать с растительной пищей (овощи, фрукты, цельные злаки, орехи, семена).

Красное и переработанное мясо

Термин «красное мясо» относится к непереработанной мышечной ткани млекопитающих (говядина, телятина, свинина, баранина, конина, козлятина), включая размельченное или замороженное мясо; термин «переработанное мясо» относится к мясу, прошедшему трансформацию

путем вяления, копчения, соления, ферментации или других процессов, улучшающих его сохранность и усиливающих вкус и аромат (бекон, сосиски, ветчина, колбаса и мясные деликатесы).⁸⁶ Большая часть переработанного мяса содержит свинину или говядину, а также другие виды мяса, птицу или мясные субпродукты.

Данные о том, что красное и переработанное мясо повышает риск появления онкологического заболевания, существуют десятилетиями, и организации здравоохранения рекомендуют ограничивать или избегать употребления этих продуктов.^{4, 5} В Клиническом руководстве по питанию для американцев от 2015 г. отмечается, что существуют умеренные доказательства того, что пищевая модель с низким содержанием красного и переработанного мяса снижает риск ожирения, диабета 2-го типа и некоторых видов рака у взрослых.⁵⁶ В 2015 г. экспертная группа IARC пришла к заключению, что переработанное мясо относится к канцерогенам 1-й группы, а красное мясо является «вероятным» человеческим канцерогеном (группа 2A), на основании данных о повышенном риске колоректального рака в дополнение к данным о вероятных биологических механизмах.^{86, 87} Недавний отчет WCRF/AICR⁴ подтвердил существование убедительных доказательств связи между употреблением переработанного мяса и колоректальным раком и вероятной связи употребления красного мяса с повышенным риском появления колоректального рака. Недавние исследования указывают на возможную роль красного и переработанного мяса в повышении риска развития рака молочной железы^{88, 89} и некоторых форм рака предстательной железы,⁹⁰ хотя для подтверждения требуются дальнейшие исследования.

В отличие от этих систематических обзоров и клинических руководств в обзоре проспективных когортных исследований от 2019 г. отмечалось, что эффект красного и переработанного мяса на заболеваемость и смертность от рака незначителен; уровень доказательств был оценен как «низкий и очень низкий» на основе критериев, отдающих приоритет РКИ и ставящих результаты наблюдательных исследований гораздо ниже. Таким образом, авторы не советуют отказываться от употребления мяса.⁹¹ Тем не менее результаты мета-анализа этой группы показали значительное уменьшение риска смерти от рака при сокращении употребления красного и переработанного мяса, а также снижение риска появления колоректального рака, рака пищевода и молочной железы при сокращении употребления переработанного мяса,⁹² что соответствует данным систематических обзоров, проводимым WCRF/AICR⁴ и другими группами. Несмотря на несовершенство, проспективные когортные исследования стабильно подтверждают, что люди, часто употребляющие красное мясо и особенно переработанное, имеют более высокий риск развития колоректального рака.⁴ РКИ, изучающие связь между употреблением мяса и раком, вряд ли возможны по практическим и этическим причинам. Тем не менее, авторы ссылаются на результаты

исследования «Инициатива женского здоровья», включавшего модификацию пищевого поведения, как на доказательство того, что связь между снижением употребления красного мяса и уменьшением риска появления рака не подтвердилась, хотя в этом исследовании акцент был сделан на снижение общего употребления жира, а не красного мяса.⁹³ Сейчас наиболее достоверные из имеющихся в нашем распоряжении данные все же поддерживают рекомендации по ограничению употребления этих продуктов для профилактики рака.

Потенциальные биологические механизмы, лежащие в основе связи между употреблением этих видов мяса и онкологическими заболеваниями, включают наличие в переработанном мясе нитратов и нитритов и окислительное повреждение ДНК из-за образования нитрозаминов в кишечнике, которое катализируется гемовым железом,⁹⁴ и образования гетероциклических ароматических аминов и полициклических ароматических углеводородов во время приготовления мяса при высокой температуре,^{95, 96} например, на открытом огне или гриле. Неизвестно, существует ли безопасный уровень употребления какого-либо класса мясных продуктов, поскольку риск развития рака толстой кишки возрастает на 23 % с каждой дополнительной порцией (около 60 г) переработанного мяса и на 22 % с каждой порцией (90 г) красного мяса.⁴ В отсутствие этих знаний и признавая некоторую неопределенность величины показателя риска, ACS рекомендует в качестве источников белка преимущественно рыбу, птицу и бобовые, а не красное мясо, а тем, кто не может совсем отказаться от переработанного мяса, употреблять его как можно реже.

Дополнительный сахар

Белый (рафинированный) сахар, нерафинированный и коричневый сахар, кукурузные подсластители, кукурузный сироп с высоким содержанием фруктозы и другие виды сахаров в сладких напитках и высокоэнергетических продуктах (традиционный фастфуд или продукты, прошедшие глубокую переработку) связаны с риском набора массы тела, избыточной массы и ожирения,⁴ что само по себе считается причиной развития 13 видов рака.⁹⁷ Кроме того, как отмечают WCRF/AICR, рацион с высокой гликемической нагрузкой — отражающей потенциал для повышения уровня сахара в крови — вероятно, связан с повышенным риском развития рака эндометрия.⁴ Высокоэнергетические переработанные продукты часто содержат значительное количество калорийных подсластителей, очищенных злаков, насыщенных жиров и натрия.⁵⁶ Клиническое руководство по питанию для американцев 2015 г. рекомендует ограничить употребление сахара и насыщенных жиров⁵⁶ и получать менее 10 % ежедневно потребляемой энергии в виде добавленного сахара. Аналогичным образом, организации здравоохранения по всему миру рекомендуют ограничить употребление сладких напитков, заменив их водой и неподслащенными напитками.

Продукты, прошедшие переработку

Влияние на здоровье продуктов, прошедших глубокую переработку, в последнее время вызывает повышенный общественный интерес. Некоторые виды обработки, такие как очистка, нарезка или замораживание свежих овощей и фруктов для последующего употребления, имеют преимущества для здоровья, повышая безопасность, удобство и вкусовые качества продуктов. Полезно рассмотреть весь спектр пищевой обработки — от минимальной (например, мука или паста из цельного зерна) до глубокой, включающей промышленно изготовленные мучные десерты, готовые блюда или полуфабрикаты, упакованные закуски, сладкие газированные напитки, конфеты и другие популярные продукты, которые зачастую совершенно не похожи на свой растительный или животный первоисточник.⁹⁸ Продукты, прошедшие глубокую переработку, обычно имеют высокое содержание жиров, добавленного сахара, очищенного зерна и/или натрия, и связаны с неблагоприятными эффектами для здоровья, в том числе с онкологическими заболеваниями, как показали немногочисленные исследования.⁹⁹ Примечательно, что до 60 % энергии, ежедневно потребляемой американскими семьями, поступает из продуктов и напитков, прошедших глубокую переработку.⁹⁸ В Отчете WCRF/AICR 2018 г. рекомендуется сократить употребление фастфуда и других переработанных продуктов, богатых насыщенными жирами, крахмалом и сахаром, из-за их связи с избыточной массой тела.

Кальций, витамин D и молочные продукты

Помимо пищевых моделей и определенных продуктов, на риск рака могут повлиять определенные питательные вещества. WCRF/AICR считают «вероятными» доказательствами того, что высокое содержание в рационе кальция и молочных продуктов снижает риск колоректального рака.⁴ Доказательства того, что рацион с высоким содержанием кальция снижает риск рака молочной железы, классифицируются как «ограниченные/предположительные». Кроме того, согласно WCRF/AICR, «ограниченные/наводящие на размышления» данные свидетельствуют о том, что кальций и молочные продукты повышают риск появления рака предстательной железы.⁴ Каждые 400 г молочных продуктов (примерно 2 стакана молока в день) увеличивали риск развития рака предстательной железы на 11 %, ¹⁰⁰ а длительное употребление продуктов с высоким содержанием кальция (>2000 мг) ассоциировалось с более высоким риском и более злокачественными, летальными формами рака.¹⁷ Рекомендованное содержание кальция в рационе взрослого человека составляет от 1000 до 1200 мг/день.¹⁰¹ Поскольку употребление молочных продуктов может снизить риск появления одних видов рака и повысить других, ACS не дает конкретных рекомендаций относительно включения в рацион (или исключения из него) молочных продуктов с целью профилактики рака.

Витамин D, который синтезируется в коже под воздействием ультрафиолетовых лучей, способствует поддержанию

здоровья костного скелета.¹⁰¹ Среди пищевых источников витамина D — несколько видов продуктов (жирная рыба, некоторые грибы), в которых этот витамин находится в естественном состоянии, а также продукты, обогащенные этим витамином (молоко, апельсиновый сок и крупы), и специальные добавки. Лабораторные и обсервационные исследования указывают на потенциальную роль витамина D в профилактике рака.¹⁰² На сегодняшний день наиболее последовательные данные о роли витамина D в профилактике рака, относятся к колоректальному раку.¹⁰ Тем не менее РКИ, посвященные профилактике колоректальных аденом¹⁰³ и рака,¹⁰⁴ не подтвердили эту связь. Исследование VITAL, посвященное изучению эффекта добавок витамина D (2000 МЕ витамина D в день) и омега-3- ненасыщенных жирных кислот, не выявило ассоциации дополнительного добавления витамина D с заболеваемостью любыми видами рака, однако в исследовании отмечено общее снижение смертности от рака при приеме витаминных добавок. Не было выявлено также особой связи с колоректальным раком, однако исследование не было достаточно мощным для изучения клинических исходов колоректального рака. За 6 лет его проведения не было отмечено каких-либо нежелательных эффектов при приеме витамина D в дозе 2000 МЕ в день.¹⁰⁵ Основываясь на имеющихся данных, Американская рабочая группа по профилактическим мероприятиям (US Preventive Services Task Force) не рекомендует широкомасштабный скрининг на уровень витамина D. Тем не менее большинство американцев не потребляют витамин D в достаточном количестве, и, хотя ситуация в последнее время несколько улучшилась, более 25 % американских подростков и взрослых имеют недостаточный уровень витамина D в крови (<50 нмоль/л).¹⁰⁶ Несмотря на то что роль витамина D в профилактике рака остается предметом интереса и споров, рекомендуется не допускать его дефицита. В категорию лиц с высоким риском дефицита витамина D включают темнокожее население, жителей северных широт и тех, кто мало бывает на солнце и не принимает витаминные добавки.

Пищевые добавки

Пищевые добавки представляют собой группу различных продуктов, определяемых, согласно действующему законодательству США, как «содержащие витамины и минералы, а также аминокислоты, растительные компоненты и другие ингредиенты». Витаминные и минеральные добавки являются истинно «пищевыми», поскольку содержат микроэлементы, которые присутствуют в пищевых продуктах. Они также являются «дополнительными», поскольку приносят ощутимую пользу людям, которые недополучают эти микроэлементы с пищей или имеют нарушения кишечной абсорбции. В отличие от них, многие продукты, маркированные как пищевые добавки, на самом деле, не являются «пищевыми», поскольку имеют иные источники и содержат вещества, не встречающиеся в пищевых продуктах; они также не являются «добавками», поскольку

не повышают употребление микронутриентов, которые имеют научно доказанную пользу для здоровья. Кроме того, действующие законы и нормы не гарантируют, что продукт, продаваемый как пищевая добавка, действительно содержит вещества в тех количествах, которые указаны на упаковке, или что в них не содержится веществ, не обозначенных на упаковке, которые могут оказаться вредными для человека.

Некоторые витамины и минералы могут быть полезны отдельным категориям людей по причинам, не связанным с профилактикой рака, например, для предотвращения дефицита, вызванного определенным состоянием (беременность, соблюдение диеты с ограничением каких-либо продуктов). Пищевые добавки могут быть показаны для компенсации клинически доказанного дефицита или недостаточности, например, добавки витамина D назначаются людям с его дефицитом или витамина В₁₂ при анемии, ассоциированной с дефицитом витамина В₁₂.

Хотя рацион с высоким содержанием овощей, фруктов и другой растительной пищи может снизить риск развития рака, данных о том, что пищевые добавки влияют на риск появления онкологических заболеваний ограничены или неоднозначны.⁴ Хотя в 2 РКИ показано снижение риска рака у мужчин, принимавших небольшие дозы антиоксидантов или поливитаминных добавок, данные, касающиеся женщин, отсутствуют.^{107, 108} Кроме того, есть сведения о том, что высокие дозы добавок, содержащих такие вещества, как бета-каротин, витамины А и Е, могут повысить риск развития некоторых видов рака.⁴ Из конкретных микронутриентов исключением является кальций, который снижает риск развития колоректального рака. Тем не менее люди, употребляющие кальций в чрезмерно больших количествах, имеют более высокий риск смерти от любого вида рака, по сравнению с теми, кто употребляет его в рекомендованных дозах.¹⁰⁹ То же самое исследование не подтвердило увеличения продолжительности жизни при приеме всех пищевых добавок в совокупности.¹⁰⁹ И все же более половины взрослых американцев принимают по крайней мере одну пищевую добавку.¹¹⁰

Овощи и фрукты содержат многие полезные вещества, которые, вероятно, имеют синергический эффект. Вполне возможно, что существуют важные, но пока не идентифицированные компоненты пищи, которые не включены в пищевые добавки. Некоторые добавки обозначены как содержащие пищевые эквиваленты овощей и фруктов. Однако небольшие количества высушенного порошка в таких капсулах (таблетках) часто составляют только малую фракцию полезного вещества, содержащегося в натуральном продукте, и нет данных о том, что эти добавки играют какую-либо роль в профилактике рака. Пища является лучшим источником витаминов, минералов и других биоактивных веществ. Если пищевые добавки используются как общеукрепляющее средство, то лучшим выбором являются сбалансированные поливитаминные/минеральные добавки, содержащие не более 100 % дневной нормы

соответствующих веществ. ACS не рекомендует употребление пищевых добавок для профилактики рака, что согласуется с клиническим руководством WCRF/AICR.⁴

Употребление алкоголя

Рекомендация: Лучшие не употреблять алкоголь

- Людям, предпочитающим алкогольные напитки, следует ограничиться 1 порцией (1 «дринк» = 14 г чистого спирта) в день для женщин и 2 порциями для мужчин.

Прием алкоголя является третьим модифицируемым фактором риска развития рака после курения и избыточной массы тела.² Стандартная порция алкоголя равна 340 г пива, 140 г вина или 40 г крепкого алкогольного напитка (>40°).

Алкоголь является установленной причиной развития по крайней мере 7 видов рака. В 1987 г. экспертная рабочая группа, созданная IARC, впервые классифицировала алкоголь как канцероген для человека.¹¹¹ Причинная связь с алкоголем считается доказанной для рака верхнего респираторно-пищеварительного тракта (ротовой полости, глотки, гортани, плоскоклеточной карциномы пищевода) и печени. Вторая экспертная рабочая группа IARC в 2007 г. подтвердила выводы первой группы и добавила к этому списку колоректальный рак и рак молочной железы. Она также впервые пришла к выводу о том, что «этанол в алкогольных напитках» является человеческим канцерогеном;¹¹² таким образом, употребление любых алкогольных напитков является фактором риска. В 2009 г. рабочей группой IARC были еще раз подтверждены канцерогенные свойства этанола и ацетальдегида, первичного метаболита этанола в человеческом организме, и их связь с раком верхнего респираторно-пищеварительного тракта.¹¹³ Недавно, в 2018 г., в *Постоянно обновляемом проекте WCRF/AICR* не только подтверждено наличие убедительных доказательств связи употребления алкоголя с вышеперечисленными видами рака, но и подытожено, что алкоголь, вероятно, повышает риск рака желудка.⁴ Важно отметить, что алкоголь синергически взаимодействуя с табаком, увеличивает риск развития рака верхних дыхательных путей значительно больше, чем два этих фактора риска по отдельности.¹¹² Особенно важными для клинических рекомендаций по профилактике рака являются данные о том, что употребление любого количества алкоголя увеличивает риск нескольких видов рака, в том числе рака молочной железы.⁴

Канцерогенные эффекты этанола в составе алкогольных напитков и ацетальдегида включают повреждение и изменение ДНК и белков, окислительный стресс, ингибирование репарации ДНК и клеточной смерти, усиление клеточной пролиферации, мальабсорбцию питательных веществ, изменение метилирования ДНК, а для рака молочной железы — повышение уровня эстрогенов.^{114, 115} Кроме того, канцерогенные вещества могут быть добавлены в алкогольные напитки в процессе их производства.

В 2016 г. примерно 50,7 % американцев в возрасте старше 12 лет сообщили о недавнем (за предшествующие 30 дней) употреблении алкоголя; примерно 30 % делали

это регулярно в больших количествах (5 и более порций алкоголя за один раз и 5 и более дней за предшествующий месяц) и примерно 24,2 % населения имели склонность к чрезмерному употреблению алкоголя (по крайней мере 5 и более порций алкоголя за один раз и не менее 1 дня за предшествующие 30 дней).¹¹⁶

В США прослеживается неравномерная частота употребления алкоголя среди этнических групп. И у мужчин, и у женщин наибольшая доля случаев алкогольной абстиненции отмечается среди латино- и афроамериканцев, коренного населения и лиц азиатского происхождения, а наименьшая — среди белых нелатиноамериканцев. Тем не менее доля лиц, злоупотребляющих алкоголем и регулярно (еженедельно) принимающих его, более всего высока среди коренных американцев, а ежедневное употребление алкоголя преобладает среди латиноамериканских мужчин.¹¹⁷

По недавним оценкам, в 2014 г. 5,6 % новых случаев рака и 4 % онкологических смертей среди американцев были вызваны употреблением алкоголя.² В 2014 г. алкоголь стал причиной развития рака полости рта и глотки (40,9 % случаев), гортани (23,2 %), печени (21,6 %), карцином пищевода (21 %) и колоректального рака (12,8 %), а у женщин — 39060 (16,4 %) случаев рака молочной железы.²

Несмотря на эти цифры, а также на то, что снижение употребления алкоголя является одним из пунктов программы ВОЗ «Лучшие шаги для снижения неинфекционных заболеваний» (WHO Best Buys for reducing noncommunicable diseases),¹¹⁸ осведомленность населения о канцерогенном эффекте алкоголя и его метаболита ацетальдегида остается низкой. Кроме того, менее половины финансируемых CDC планов по борьбе с раком определяют цели и стратегии по контролю употребления алкоголя.¹¹⁹ И наконец, отказ от алкоголя имеет и другие преимущества, помимо профилактики рака; в недавнем отчете исследования «Глобальное бремя болезней» (Global Disease Burden) подчеркнуто, что «нулевое употребление алкоголя» минимизирует все риски для здоровья.¹²⁰

Рекомендации для действий на местах

Государственные, частные и муниципальные организации должны действовать совместно на всех уровнях — от общенационального до местного, чтобы разрабатывать, отстаивать и воплощать в жизнь изменения, необходимые для обеспечения доступа населения к полезным и питательным продуктам, создания условий для удобных и безопасных занятий спортом и ограничения доступности алкогольных напитков.

Социальные, экономические и культурные факторы оказывают значительное влияние на пищевые привычки человека, его массу, физическую активность и употребление алкоголя. Ограниченная доступность здоровой пищи и широкое распространение высококалорийных продуктов и напитков с низкой питательной ценностью в сочетании с их активной рекламой, а также отсутствие условий

для активного отдыха по месту жительства являются факторами, способствующими росту ожирения среди американцев.¹²¹ Часто возможность вести здоровый жизни зависит от обстоятельств, которые находятся вне личного контроля населения. Факторы, способствующие тенденции набора избыточной массы тела, являются комплексными и многогранными, и изменение этой тенденции потребует многоуровневых инновационных стратегий, реализация которых зависит от участия различных организаций, заинтересованных лиц и секторов экономики (пищевая промышленность и аграрный сектор, транспорт, городское планирование, детские центры, школы, работодатели, органы здравоохранения и мн. др.) с акцентом на политические, системные и экологические изменения.¹¹³

<...>

Улучшение возможностей для здорового питания и активного образа жизни

В настоящее время апробируются эффективные стратегии, направленные на создание условий для здорового питания и активного образа жизни и разработанные на основе доказательных рекомендаций различных организаций, включая ВОЗ,¹³⁸ Национальную академию медицины,¹³⁹ CDC, WCRF/AICR⁴ и Американскую кардиологическую ассоциацию.¹⁴⁰ В этих рекомендациях содержится единый призыв к политическим и системным изменениям, созданию ключевых условий, способствующих этим изменениям, и совместной деятельности многочисленных секторов экономики и организаций для устранения барьеров, препятствующих распространению здорового образа жизни, особенно среди населения с низкими доходами, сельских жителей и расовых/этнических меньшинств. Для снижения неравенства среди отдельных категорий населения на местном уровне эти подходы должны быть адаптированы к потребностям целевых популяционных групп.¹³⁹

Следующие рекомендации, хотя и не являются исчерпывающими, были определены авторитетными организациями как потенциальные стратегии, которые следует взять на вооружение для достижений поставленных целей.

Повышение доступа к недорогим здоровым продуктам питания

Рекомендации для торговых сетей

Продуктовая торговая сеть оказывает огромное влияние на здоровье населения, а продуктовые магазины могут помочь сделать выбор в пользу здорового питания, поощряя покупку населением овощей, фруктов, цельных злаков и других составляющих полезного рациона, вместо высокоэнергетических продуктов и напитков сомнительной пищевой ценности. Местные власти, органы здравоохранения, торговые организации, представители бизнеса, фермеры, поставщики сельскохозяйственной продукции и банки могли бы сотрудничать с целью создания и сохранения здоровой среды в торговле продуктами питания. Крупные и мелкие магазины могут способствовать этому,

используя специальные маркировки, чтобы помочь покупателю сделать правильный выбор, размещая полезные продукты на уровне глаз, организуя в магазинах рекламу здоровых продуктов и рецептов и специальные кассы, в которых нельзя оплатить покупку продуктов и напитков низкой питательной ценности. Магазины могут также стать партнерами федеральных программ по здоровому питанию, финансируемых и организуемых Министерством сельского хозяйства США, которое предоставляет участникам таких программ финансовые стимулы при закупке полезных продуктов. Мелкие магазины сталкиваются со значительными трудностями в предоставлении покупателям здорового продуктового выбора по ряду причин, включая требования дистрибьюторов по минимальным объемам заказов для приобретения продуктов по разумным ценам. Такие магазины могли бы кооперироваться друг с другом для увеличения своей покупательной способности, чтобы предоставить населению выбор более здоровых продуктов питания и напитков.^{124,141}

Еда вне дома

За последние десятилетия увеличилось число американцев, предпочитающих покупать готовую еду. К сожалению, питание в кафе и ресторанах, покупка готовой еды в пунктах быстрого питания и автоматах приводит к употреблению меньшего количества фруктов и овощей, увеличению калорийности блюд за счет насыщенных жиров и сахара, а также к повышенному содержанию в такой пище соли. Следовательно, питание вне дома ассоциируется с ожирением.²³ Рестораны и кафе должны включать в меню блюда низкокалорийные, но обладающие высокой питательной ценностью, в том числе специальные блюда для детей. Предприятиям и организациям, включая лечебные учреждения, школы, досуговые центры, следует придерживаться политики увеличения доступности здорового питания, в частности, за счет снижения цен. Кроме того, администрация населенных пунктов должна изыскивать возможности сотрудничества с соседними фермерскими хозяйствами для создания местных рынков сельскохозяйственной продукции. Церковные приходы, детские учреждения, школы, органы местного самоуправления могли бы использовать свободные территории для создания подсобных хозяйств с привлечением специалистов-агрономов для руководства и обучения персонала; такие хозяйства помогли бы сделать полезные продукты доступными, в том числе для семей с низкими доходами.^{56, 126, 139, 140}

Увеличение возможностей для занятия физической культурой и спортом

Искусственная среда обитания

Среда обитания должна быть организована таким образом, чтобы создавать возможности для увеличения еженедельной физической нагрузки за счет активного перемещения населения. Есть убедительные данные, подтверждающие, что архитектурная планировка населенного пункта

или микрорайона значительно влияет на физическую активность его жителей.¹⁴² Возможность добраться до нужного места пешком или на велосипеде позволяет решить проблему как транспорта, так и увеличения физической активности и общей подвижности населения.^{23, 124, 134} Следовательно, местные власти должны позаботиться о большем числе и улучшении состояния пешеходных и велосипедных дорожек и выделить участки земли в доступных местах под площадки для активного отдыха. Это потребует согласованных действий от правительства, местных органов власти и здравоохранения, архитекторов, работников транспорта и самих жителей.¹²⁹ Создание транспортной инфраструктуры, удобной для населения и обеспечивающей условия для активного перемещения (пешеходные и велосипедные маршруты, четкая навигация), является очень эффективной мерой в профилактике рака.^{134, 143}

Соглашения о совместном использовании

Совместное использование — это согласие со стороны правительственных органов или других организаций на открытие ведомственных спортивных сооружений для пользования широким кругом лиц. Школьные спортплощадки, например, могут с успехом служить местом активного отдыха и игр там, где ограниченное пространство или слишком дорогие частные спортзалы не позволяют большому числу людей заниматься спортом. То же самое относится к ведомственным спортзалам, беговым дорожкам, бассейнам, футбольным полям, паркам и т. д. Хотя эти решения не заменяют адекватных инвестиций в создание удобной городской инфраструктуры, они могут быть важным компонентом общественных инициатив по пропаганде и внедрению здорового образа жизни.¹⁴⁴

Физическая культура и физическая активность в школах

Для достижения показателя физической активности не менее 60 мин в день, установленного рекомендациями PAQAS,²³ качественные программы физической подготовки должны стать постоянным компонентом школьного образования по всей стране с первого по последний класс. Стратегии, позволяющие достичь этой цели, включают: тщательно разработанные программы физической культуры с увеличением времени, посвященного умеренной и интенсивной физической активности и играм; привлечение квалифицированных преподавателей физического воспитания и тренеров; организацию занятий в соответствии со стратегиями доказательной медицины.^{12, 23} Школьникам должны быть предоставлены и другие возможности для физической активности: физкультминутки во время урока, перерывы между уроками для активного отдыха; кружки и секции после занятий; программы «в школу пешком» и «в школу на велосипеде» и т. д. Это позволит восполнить пробел между количеством физической активности, которую школьники получают на занятиях физкультурой, и рекомендованными 60 мин и более физической активности в день.

Ограничение доступа к алкогольным напиткам

Многочисленные стратегии, направленные на снижение употребления алкоголя, описаны в рекомендациях Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям¹⁴⁵ и ВОЗ «Лучшие шаги» (WHO's Best Buys).¹³⁸ Они включают снижение плотности торговых точек, продающих алкоголь, посредством их лицензирования и зонирования, поддержание ограничений на продажу алкоголя (только в определенные дни и часы), строгое исполнение закона о запрете продажи алкоголя несовершеннолетним, в том числе организацию проверок (в барах, ресторанах и винных магазинах), а также ограничение или запрещение рекламы алкоголя, особенно ориентированной на молодежь.

Клинические стратегии, направленные на стимулирование здорового питания и физической активности, а также на ограничения употребления алкоголя

Ключевая роль в пропаганде поведенческих изменений, способствующих профилактике рака, принадлежит врачам и системе здравоохранения в целом. Такие инициативы, как «Упражнения как лекарство» (Exercise Is Medicine) и «Рецепт — прогулка в парке» (Park Prescription America) представляют собой прообраз того, как скрининг физической активности и назначение врачом физических упражнений в качестве терапевтической меры, могут способствовать улучшению ситуации. Включение вопросов о физической активности в стандартный профилактический осмотр, наряду с вопросами о массе тела или артериальном давлении, привело к умеренному снижению массы тела и уровня гликированного гемоглобина (A1c) у пациентов,¹⁴⁶ и это подтверждается все новыми данными.¹⁴⁷ Программа «Прогулка с доктором» позволяет укрепить связь между населением и врачами, поощряя последних создавать и возглавлять «прогулочные группы» из числа своих пациентов. Скрининг пищевого поведения также способствует установлению лиц с высоким риском появления рака, пищевые привычки которых не согласуются с рекомендациями по профилактике онкологических заболеваний. Именно врачи могут стать важным источником информации и поддержкой усилий сообщества по внедрению здорового образа жизни: программ здорового питания, пищевых банков (*сбор продуктов для передачи нуждающимся*), ваучерных программ для розничной торговли, фермерских рынков и т. д.¹⁴⁸ Включение в стандартный медицинский осмотр вопросов о пищевых предпочтениях может способствовать улучшению пищевого поведения граждан. Кроме того, страховые компании должны поддерживать инициативы, направленные не только на изменения питания и физической активности, но и на материальное стимулирование пациентов, придерживающихся здорового образа жизни.

Согласно рекомендациям Американской рабочей группы по профилактическим мероприятиям, врачам следует направлять взрослых пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м²

в интенсивные многопрофильные программы по изменению образа жизни, поскольку, как показывает практика, это может привести к значительному снижению массы тела и уменьшению заболеваемости диабетом 2-го типа среди пациентов с ожирением и повышенным уровнем глюкозы в плазме крови.¹⁴⁹ Рекомендации, касающиеся снижения приема алкоголя, включают скрининг и поведенческие консультации для пациентов (в том числе, беременных женщин), чье употребление алкоголя не считается зависимостью, но существенно повышает риски для здоровья, связанные с алкоголем.¹⁵⁰

Политические стратегии, направленные на стимулирование здорового образа жизни

Реализация общественных инициатив является необходимой составляющей комплексного подхода по поддержке лиц, имеющих здоровые пищевые привычки, ограничивающих употребление алкоголя и ведущих активный образ жизни. Политические стратегии могут улучшить доступ к здоровому питанию: например, предоставлять потребителям информацию о полезных продуктах; ограничивать продажу, рекламу и доступность продуктов питания и напитков с низкой пищевой ценностью (включая алкоголь и сладкие напитки); устанавливать стандарты и увеличивать финансирование строительства инфраструктуры, способствующей ведению активного образа жизни. Все эти меры могут быть эффективными для профилактики как рака, а также и других хронических заболеваний и инвалидизации.^{139, 151, 152}

Уже продемонстрировали положительный результат различные инициативы, в том числе Специальная программа льготного питания для женщин, младенцев и детей (Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants and Children, WIC) и Программа льготной покупки продуктов (Supplemental Nutrition Assistance Program, SNAP), которые позволяют приобретать полезные продукты, включая овощи и фрукты, со значительной скидкой.^{152, 153} Введение новых стандартов питания в школах и детских дошкольных учреждениях позволит обеспечивать детей полезной и питательной пищей и ограничит доступ к вредным продуктам.¹⁵⁴ Несмотря на то что результаты исследований по влиянию закона о маркировке продуктов в ресторанах неоднозначны, эта мера может быть эффективной в определенных типах ресторанов, некоторые из них уже начали модифицировать меню, отчасти благодаря этому закону.¹⁵⁵

Многочисленные рекомендованные стратегии для повышения физической активности американцев способствуют формированию и укреплению установок на активный образ жизни с самого детства.^{111, 152}

И наконец, налоговая политика в отношении табака содействует повышению цен на табачные продукты и делает их менее доступными для населения. То же касается алкоголя и сладких газированных напитков.^{156, 157} Собранные налоги должны в итоге пойти на повышение общественного благосостояния.¹⁵⁸

<...>

Часто задаваемые вопросы с ответами

Этот раздел поможет врачам и чиновникам в области здравоохранения ответить на часто задаваемые пациентами вопросы.

Акриламид

Что такое акриламид и связан ли он с повышенным риском рака?

Акриламид — это химическое вещество, используемое в процессе промышленной обработки и присутствующее в пищевых продуктах и табачном дыме. Акриламид в пище образуется как побочный продукт реакции Майяра (Maillard), при которой аминокислота аспарагин реагирует с определенными сахарами при нагревании до высоких температур. Источниками акриламида являются картофель фри, картофельные чипсы, крекеры, хлеб, печенье, консервированные черные оливки, сок из чернослива и кофе.

Акриламид классифицируется IARC как «вероятный канцероген», главным образом на основании экспериментальных данных. Однако многочисленные эпидемиологические исследования (когортные и типа «случай-контроль») не установили связи между содержанием акриламида в продуктах питания и риском какого-либо вида рака.^{159–161}

Алкогольные напитки

Существует ли безопасный уровень приема алкоголя? Какие алкогольные напитки более безопасны?

Есть подтвержденные данные о том, что алкоголь вызывает несколько видов рака, и что безопасного уровня употребления не существует. Данные указывают на то, что с ростом количества выпиваемого алкоголя повышается риск развития ассоциированных с ним видов рака. Для некоторых из них риск увеличивается даже при употреблении одной порции в день. Рекомендации тем, кто не хочет полностью отказываться от алкоголя, — пить в день не более двух (мужчины) или одной (женщины) порции, — не являются советом по среднему потреблению алкоголя в день, так как это — рекомендация по разовому употреблению алкоголя.⁴

Все алкогольные напитки, вне зависимости от типа (вино, пиво, ликер), содержат этанол, который является канцерогеном,¹¹² поэтому ни один тип алкогольных напитков нельзя считать безопасным с точки зрения риска развития рака.

Антиоксиданты

Что такое антиоксиданты и как они связаны с раком?

Человеческий организм использует определенные питательные вещества, биоактивные компоненты пищи и эндогенно продуцируемые соединения для защиты от повреждения тканей, которое возникает в результате нормального окислительного метаболизма. Поскольку такое повреждение ассоциируется с повышенным риском рака, некоторые антиоксиданты, как полагают, защищают

от рака. Получаемые с пищей включают витамины С и Е, каротиноиды и многие другие биоактивные вещества. Исследования показали, что у людей, употребляющих больше овощей и фруктов, которые являются естественным источником антиоксидантов, снижен риск некоторых видов рака.⁴ Но это не означает, что польза овощей и фруктов заключается только в антиоксидантах. Несколько клинических исследований, изучавших прием биодобавок с антиоксидантами, не продемонстрировали снижения риска развития рака; напротив, в некоторых исследованиях риск при приеме биодобавок даже увеличился.⁴ Наш совет: чтобы снизить риск рака необходимо принимать антиоксиданты в составе натуральных овощей и фруктов, а не в виде биодобавок.

Мышьяк

Что такое мышьяк? Вызывает ли он рак?

ВОЗ,¹⁶² Национальная токсикологическая программа США¹⁶³ и другие относят мышьяк к канцерогенам для человека. Этот элемент встречается в горных породах, почве, воде, воздухе, тканях растений и животных, в также в соединениях, используемых в промышленности и сельском хозяйстве. Из этих источников мышьяк может попасть в пищу и воду, а с ними и в организм человека. Мышьяк находится в двух формах — в составе неорганических и органических соединений. Неорганические соединения мышьяка используются в промышленности и строительстве, они содержатся в контаминированной мышьяком воде. Это наиболее токсичная форма мышьяка, и именно она повышает риск развития рака. Органические соединения мышьяка менее токсичны, чем неорганические и, как полагают, не связаны с риском появления рака.

Основными источниками мышьяка для человека являются вода и пища. Вода в некоторых областях США, особенно на Юго-Западе, в Новой Англии, Среднем Западе и Западе, имеет повышенную его концентрацию.¹⁶⁴ Естественное содержание мышьяка выше в питьевой воде из источников, находящихся под землей (например, в колодцах). В большинстве случаев мышьяк попадает в организм с пищей, где он представляет менее опасную органическую форму. В самых высоких концентрациях мышьяк присутствует в морепродуктах, рисе и продуктах из риса, грибах, птице; кроме того, мышьяк входит в состав многих других продуктов, включая некоторые фруктовые соки.

Исследования установили, что присутствие мышьяка в питьевой воде может повышать риск развития рака легкого, мочевого пузыря и кожи.^{4, 165} Поскольку мышьяк относится к канцерогенам и может вызывать другие проблемы со здоровьем, правительство США регулирует уровни его содержания в продуктах и различных материалах. Так как мышьяк является природным веществом, полностью избежать контакта с ним невозможно. Однако можно предпринять некоторые шаги, чтобы минимизировать этот контакт. Например, вы можете узнать уровень содержания мышьяка в водопроводной воде в вашем регионе — эта информация доступна. Если вы пользуетесь водой из индивидуальных источников,

можно сдать ее образцы в лабораторию на анализ. Жители регионов, где содержание мышьяка в воде является высоким, могут воспользоваться альтернативными источниками, например, бутилированной водой. Бытовые фильтры для воды, к сожалению, не улавливают мышьяк. Еще одной мерой может стать исключение из рациона продуктов с повышенным содержанием мышьяка, например, морепродуктов и риса. Поддержание нормального уровня фолатов важно для выведения мышьяка из организма.¹⁶⁵

Кофе

Влияет ли употребление кофе на риск рака?

Вопрос о том, повышает или понижает кофе риск образования рака, активно изучается. Исследования показывают, что употребление кофе, вероятно, снижает риск развития рака печени и эндометрия, хотя возможно, что на результаты при раке эндометрия может влиять и «мешающий» фактор курения.⁴ Есть и некоторые данные о том, что кофе снижает риск развития рака ротовой полости, глотки и гортани, базальноклеточного рака кожи у мужчин и женщин и, возможно, злокачественной меланомы у женщин.^{4, 166}

Предыдущие исследования показали, что употребление горячих напитков (выше 65 °С), таких как кофе или чай, увеличивает риск заболеть раком пищевода, и недавний мета-анализ это подтвердил.¹⁶⁷ Полезным можно считать употребление кофе умеренной температуры (не горячего).

Потенциальный защитный механизм кофе неясен. В обжаренных зернах кофе присутствуют сотни биологически активных веществ, включая кофеин, флавоноиды, лигнаны и другие полифенолы. Эти соединения, как было показано, повышают энергозатраты, ингибируют повреждение клеток, регулируют гены, вовлеченные в процесс репарации ДНК, обладают противовоспалительными свойствами и/или препятствуют метастазированию опухолей.^{4, 166} Кофе также влияет на скорость перистальтики и метаболизм канцерогенов в печени; следовательно, эти факторы могут вносить свой вклад в снижение риска развития некоторых опухолей пищеварительной системы.

Генетические модифицированные злаки

Что такое генетически модифицированные злаки? Безопасны ли они?

Генетически модифицированные, или биоинженерные, злаковые культуры создаются путем добавления и сочетания генов других растений или организмов для повышения устойчивости злаков к вредителям, увеличения срока их хранения, улучшения вкусовых качеств и питательной ценности, а также для получения других требуемых характеристик и качеств. Некоторые продукты, произведенные из генетически модифицированных злаков, одобрены для использования с середины 1990 годов, и более 70 % всех продуктов на полках американских супермаркетов (включая пиццу, картофельные чипсы, печенье, мороженое, салатные заправки, кукурузный сироп и муку) содержат ингредиенты из генетически модифицированной

сои, кукурузы или рапса. Растущее беспокойство населения относительно безопасности таких продуктов привело к появлению в 2016 г. федерального закона об обязательной маркировке продуктов, содержащих генетически модифицированные компоненты.^{168, 169}

Теоретически, добавленные гены могут привести к синтезу веществ, потенциально аллергенных для sensibilized людей, а также к повышенному содержанию соединений, неблагоприятно влияющих на здоровье. Однако на сегодняшний день нет данных о том, что генно-инженерные организмы или обнаруживаемые в них вещества являются вредными для здоровья и могут повысить (или снизить) риск рака.⁴ ВОЗ, Американская медицинская ассоциация, Национальная академия наук и Американская ассоциация развития науки придерживаются мнения, что имеющиеся данные подтверждают безопасность генетически модифицированных продуктов.

Безглютеновая диета

Снижает ли безглютеновая диета риск развития рака?

Глютен — белок, содержащийся в пшенице, рисе и ячмене, и у большинства людей он не вызывает никаких побочных эффектов. У пациентов с целиакией употребление глютена провоцирует иммунный ответ, повреждающий слизистую оболочку тонкого кишечника, и может способствовать развитию рака. У некоторых людей наблюдается чувствительность к глютену, без других видимых признаков целиакии; у таких людей глютен может вызвать воспаление в кишечнике, что является одним из механизмов, способствующих развитию опухолей желудочно-кишечного тракта. Тем не менее эта связь не является четко установленной из-за недостатка данных, связывающих употребление глютена с повышенным риском рака в общей популяции. Нет также данных о том, что безглютеновая диета снижает риск рака у пациентов с целиакией, и многочисленные исследования подтверждают, что употребление цельных злаков, включая те, что содержат глютен, вероятно, снижает риск развития рака толстой кишки.⁴

Гликемический индекс и гликемическая нагрузка

Что они означают и как влияют на риск развития рака?

Гликемический индекс — это показатель повышения уровня глюкозы в крови после приема пищи, богатой углеводами, по сравнению с употреблением продуктов со стандартным количеством глюкозы. Продукты с высоким гликемическим индексом быстро высвобождают глюкозу, что вызывает резкое повышение ее уровня в крови. Продукты с низким гликемическим индексом высвобождают глюкозу постепенно, и ее пиковый уровень ниже. В целом, продукты с высоким гликемическим индексом — это переработанные зерновые продукты с добавлением сахара и низким содержанием пищевых волокон, а также некоторые овощи с высоким содержанием крахмала. Гликемический индекс считается мерой качества продуктов с высоким содержанием углеводов. Помимо качества важно еще и количество. Гликемическая

нагрузка — это показатель качества и количества потребляемых углеводов. Она дает более четкое представление о повышении уровня глюкозы в связи с употреблением определенных видов продуктов питания.

Были проведены многочисленные исследования потенциального влияния гликемической нагрузки на риск развития рака.¹⁷⁰ Недавно опубликованные результаты указывают на ее связь с повышенным риском развития рака эндометрия. Для установления связи гликемической нагрузки с другими видами рака необходимы дополнительные исследования.

Воспалительное заболевание и противовоспалительные стратегии

Снижает ли противовоспалительная диета риск развития рака?

Воспаление давно признано физиологическим ответом на повреждение тканей, и его связь с микробными инфекциями установлена сотни лет назад. Тем не менее роль воспаления в канцерогенезе признана относительно недавно, и взаимосвязь между рационом питания, воспалением и раком (а также сердечно-сосудистыми заболеваниями и общей смертностью) является новой областью изучения.

Результаты лабораторных и эпидемиологических исследований позволили установить некоторые продукты и химические вещества в их составе, которые стимулируют системное воспаление или поддерживают хроническое воспаление в определенных тканях.^{171, 172} Эта информация является основой для противовоспалительной диеты, которая имеет много общего с упоминавшимися рекомендациями по рациону питания: высокое содержание в рационе овощей и фруктов и низкое содержание красного и переработанного мяса.

Пищевые продукты, подвергшиеся облучению

Зачем облучают продукты питания, повышает ли это риск заболевания раком?

Облучение пищевых продуктов (использование ионизирующей радиации) является технологией, повышающей безопасность и продлевающей срок хранения продуктов путем уничтожения микроорганизмов и насекомых. Так же, как пастеризация молока и консервирование овощей и фруктов, облучение делает продукты более безопасными для потребителя. Облучение не превращает продукты питания в радиоактивные, не снижает их вкусовых и органолептических качеств или питательной ценности. Фактически изменения, связанные с радиооблучением, настолько незначительны, что почти невозможно отличить облученные продукты от натуральных.

Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) оценивало безопасность продуктов, подвергшихся облучению, более 30 лет назад и подтвердило их безопасность. ВОЗ, Центры по контролю и профилактике заболеваний и Министерство сельского хозяйства США также удостоверяют безопасность продуктов

питания после радиооблучения. На данный момент нет никаких данных, устанавливающих связь облучения пищевых продуктов с риском развития рака или другими побочными эффектами.^{168, 173}

Соковая диета – очищение – детоксикация

Может ли периодическая соковая диета выводить токсины и защищать от рака?

Фруктовые и овощные соки могут быть удобным источником полезных биоактивных компонентов питания, содержащихся в овощах и фруктах, и при умеренном употреблении являются важной составляющей здорового питания. Однако соки содержат меньше пищевых волокон и других полезных нутриентов и больше натуральных сахаров, чем цельные овощи и фрукты, и не являются оптимальным способом получения полезных растительных компонентов рациона.

Нет научных данных, подтверждающих, что употребление исключительно соков более 1 дня снижает риск развития рака или дает какие-либо другие преимущества. Рекламуемая «очищающая» соковая диета, которая якобы выводит токсины из организма, не подтверждена научными данными. Токсины, попадающие в организм с пищей и напитками, постепенно удаляются благодаря функциям почек и печени, независимо от употребления жидкой или твердой пищи. Хотя овощные соки могут быть одним из способов повышения употребления микроэлементов,¹⁷⁴ диета, включающая только соки, может привести к дефициту важных компонентов питания, а в отдельных случаях – к опасному накоплению вредных веществ, повреждению почек и другим проблемам.^{175–177}

Использование микроволновых печей; хранение, приготовление и консервирование пищевых продуктов

Может ли использование микроволновых печей или других способов приготовления пищи повысить риск появления рака?

Микроволны являются формой неионизирующего электромагнитного излучения, и их использование не повышает риск рака.¹⁷⁸ И наоборот, жарка мяса на гриле или на сковороде, копчение (в том числе красного мяса, а также птицы и рыбы) при высоких температурах могут вызвать химические реакции аминокислот, сахаров и креатина или креатинина с образованием канцерогенных гетероциклических аминов.^{95, 96}

Цели обработки, консервирования и приготовления пищи, соответствующие потребностям индивидуального и общественного здоровья, включают: устранение или инактивацию любых вредных химических или микробиологических загрязнений; предотвращение добавления или образования в процессе обработки вредных веществ и сохранение количества и биодоступности питательных веществ. Например, правильное консервирование или замораживание помогает сохранить в овощах и фруктах важные питательные вещества и увеличить доступность этих

продуктов. И наоборот, некоторые методы обработки красного мяса предполагают добавление нитратов, которые метаболизируются определенными бактериями в желудке с образованием канцерогенных N-нитрозо-соединений.

Загрязнение продуктов веществами из контейнеров для хранения или другого оборудования является еще одним поводом для тревоги. Пластиковые контейнеры могут выделять такие вещества, как фталаты (некоторые из них классифицируются как потенциальные канцерогены), или фенольные соединения, такие как бисфенол А (вероятный канцероген) в процессе хранения или приготовления пищи в микроволновой печи. Использование тефлоновой посуды может привести к выделению в пищу перфтороктановой кислоты (потенциального канцерогена). Эти вещества вызывают неблагоприятные биологические эффекты в экспериментах *in vitro* и животных моделях и могут повлиять на начало пубертата,^{179–181} что является возможным фактором риска развития рака молочной железы в долгосрочной перспективе. Однако данные эпидемиологических исследований возможного длительного влияния этих химических веществ на риск развития рака отсутствуют. Тем не менее потребители, которых беспокоит вероятное вредное воздействие этих веществ, могут использовать стеклянные или металлические контейнеры и кухонные принадлежности.

Малокалорийные подсластители и заменители сахара

Могут ли малокалорийные подсластители и заменители сахара вызвать рак?

Искусственные (малокалорийные) подсластители – это вещества, используемые вместо сахара (сахароза, кукурузный сироп, мед, сок агавы) для придания сладкого вкуса пище и напиткам, а также таким непищевым продуктам, как зубная паста или некоторые лекарства. Сейчас FDA одобрен целый ряд подсластителей, включая аспартам, ацесульфам калия, сахарин, сукралоза и стевия. Эти подсластители содержат небольшое количество или совсем не содержат калорий или питательных веществ. Их получают из растений или самого сахара, и обычно они во много раз слаще сахара и поэтому могут использоваться в малых количествах. Дополнительные заменители сахара включают сахарные спирты, такие как сорбитол, ксилитол и маннитол.

Нет убедительных данных, подтверждающих, что эти подсластители в тех количествах, в которых они обычно включены в рацион, вызывают рак.¹⁸² Вопрос об искусственных подсластителях и риске заболеть раком возник, когда ранние исследования показали, что сахарин вызывает рак мочевого пузыря у лабораторных животных. Однако более поздние исследования на людях не продемонстрировали повышения риска образования рака. Для людей с редким генетическим заболеванием фенилкетонурией характерен аномальный метаболизм аспартама, что приводит к развитию нейротоксичности; по этой причине им не следует употреблять аспартам. За исключением этого,

искусственные подсластители безопасны при употреблении в умеренных количествах, хотя большие количества сахарных спиртов могут вызвать у некоторых людей явления вздутия живота и дискомфорта.

Органические продукты

Снижают ли продукты с маркировкой «органические» риск развития рака?

Термин «органические продукты» используется для обозначения сельскохозяйственной продукции, выращенной без добавления искусственных химикатов. Согласно стандартам Министерства сельского хозяйства США, животноводческая продукция, маркированная как «органическая», произведена из животных, выращенных без применения гормонов и антибиотиков. Органическая растительная продукция выращена без использования обычных инсектицидов или гербицидов, химических удобрений или канализационного сладжа в качестве удобрения. Органические продукты также исключают использование промышленных растворителей или облучение продуктов в процессе переработки; генетически модифицированные продукты также не могут считаться «органическими». Основная польза органических продуктов состоит в том, что при их производстве не наносится вред окружающей среде. Кроме того, многие потребители полагают, что органические продукты более полезны для здоровья, хотя данных об их более высокой пищевой ценности недостаточно. Исследования, посвященные связи органических продуктов с риском заболеть раком, практически отсутствуют, хотя одно недавнее исследование обнаружило обратную связь между употреблением органических продуктов и риском развития неходжкинской лимфомы.¹⁸³ Хотя эти результаты нуждаются в подтверждении, они согласуются с ранее отмечавшейся выраженной ассоциацией между пестицидами и этой формой рака. При тщательном мытье выращенных обычным способом овощей и фруктов можно удалить остатки пестицидов; важно также мыть все овощи и фрукты, чтобы снизить риск микробного заражения. Поскольку органические продукты часто более дорогие, чем аналогичные «неорганические», важно донести до семей с низким уровнем доходов мысль о том, что само по себе употребление овощей и фруктов, а не только выбор «органических» продуктов, является профилактикой рака и улучшает общее состояние здоровья.^{183–185}

Пестициды

Могут ли пестициды, попавшие в пищу, вызвать рак?

Инсектициды и гербициды — 2 типа пестицидов, которые могут представлять опасность при неправильном их использовании в промышленности и сельском хозяйстве. IARC относит 3 наиболее распространенных сельскохозяйственных гербицида (глифосат, малатион и диазинон) к вероятным человеческим канцерогенам. Все три ассоциируются с высоким риском развития неходжкинской лимфомы; кроме того, малатион и диазинон связывают

с повышенным риском развития рака предстательной железы и легкого, соответственно.

На данный момент научные данные подтверждают пользу для здоровья овощей и фруктов независимо от способа их выращивания. Тщательное мытье овощей и фруктов, выращенных традиционным способом, позволяет минимизировать влияние пестицидов, и риск микробного заражения.

Сон

Влияет ли сон на рацион питания, физическую активность и риск заболеть раком?

Все больше данных подтверждает важную взаимосвязь между сном, рационом питания, физической активностью и риском развития рака. Нарушения сна связаны с повышенным риском развития рака,¹⁸⁶ а недостаток сна (определяемый как сон менее 7 ч за ночь) — с повышенным риском ожирения, переизбытка и метаболического синдрома¹⁸⁷ — известных факторов риска нескольких видов рака. И наоборот, здоровый сон способствует сохранению стабильной массы тела после его достижения.¹⁸⁸ Исследования также установили, что длительное нахождение в сидячем положении связано с плохим и непродолжительным сном.¹⁸⁹ «Неправильный», короткий сон повышает уровень гормонов стресса и воспаления — известных механизмов, способствующих развитию онкологических заболеваний.

Соя и соевые продукты

Могут ли соевые продукты снизить риск рака?

Как и другие бобовые, соя и продукты из нее являются отличным источником белка и, таким образом, полезной альтернативой мясным продуктам. Соя содержит несколько биоактивных компонентов, включая изофлавоны, которые по структуре близки к эстрогенам и способны связываться с эстрогеновыми рецепторами, приводя к слабому эстрогенподобному, антиэстрогенному эффектам или отсутствию таковых, в зависимости от состояния организма, конкретной ткани или дозы.¹⁹⁰

Есть некоторые данные лабораторных и эпидемиологических исследований о том, что употребление традиционных соевых продуктов, таких как тофу, может снизить риск рака молочной¹⁹¹ и предстательной¹⁹² желез, но в целом данных недостаточно для окончательных выводов.⁴ Многие исследования, подтверждающие эту гипотезу, проводились на азиатской популяции, для которой соевые продукты входят в национальную кухню, и сравнивать азиатов с населением Запада, употребляющим соевые продукты в меньших количествах и реже, не совсем правомерно. Также отсутствуют данные, подтверждающие пользу пищевых добавок, содержащих фитохимикалии сои, для снижения риска развития рака. Фактически лишь одно недавнее исследование установило у потребителей соевых добавок повышенный риск развития эстроген-негативного рака молочной железы (агрессивный тип) для женщин, имеющих рак молочной железы в семейном анамнезе.¹⁹³

Следовательно, хотя соя из естественных источников является безопасной и может оказать положительный эффект на здоровье,¹⁹⁴ соевые пищевые добавки следует использовать с осторожностью или не использовать вообще.

Сахар

Повышает ли сахар риск рака?

В пищевых продуктах и напитках присутствует несколько видов сахаров. Они имеют разную химическую структуру, но при попадании в организм обладают сходными метаболическими эффектами. Все сахара в пище и напитках повышают калорийность продуктов, способствуя тем самым развитию ожирения и косвенно повышая риск заболеть раком. Есть также данные о том, что высокое содержание сахара в рационе влияет на уровень инсулина и связанных с ним гормонов таким образом, что может привести к повышению риска развития некоторых видов рака.³⁹ Коричневый (нерафинированный) сахар содержит ту же химическую формулу сахара (сахарозу), что и белый (рафинированный) сахар, и очень небольшое количество других веществ, которые придают ему цвет и вкус, но никак не влияют на снижение массы тела и обмен инсулина. Фруктоза — натуральный сахар, содержится во фруктах и многих напитках с искусственными подсластителями в виде кукурузного сиропа, оказывает сходное с сахарозой действие, как и смесь фруктозы и глюкозы (еще одной формы сахара) в меде.

Лабораторные исследования показали, что метаболизм глюкозы происходит быстрее в опухолевых клетках, чем в нормальных. Этот факт часто неправильно интерпретируется людьми, недостаточно знакомыми с метаболическими процессами, они ошибочно полагают, что сахар, содержащийся в продуктах и напитках, непосредственно «кормит» раковые клетки.

Тем не менее ограничение употребления продуктов с высоким содержанием сахара (тортов, конфет, печенья, сладких напитков, в том числе энергетических) будет способствовать снижению калорийности пищи, минимизации набора массы тела и поддержанию здорового ИМТ, сниже-

нию секреции инсулина у людей с нарушениями метаболизма, например, с преддиабетом или диабетом 2-го типа.

Вегетарианская/веганская диета

Снижает ли вегетарианство риск рака?

Вегетарианская диета может включать множество полезных продуктов, которые богаты пищевыми волокнами, витаминами и другими биоактивными веществами¹⁹⁵ и не содержат насыщенных жиров, красного и переработанного мяса. Следовательно, логично предположить, что она снижает риск появления рака. Многие исследования показывают, что риск рака у вегетарианцев ниже, по сравнению с людьми, потребляющими мясо. Имеет ли вегетарианская диета преимущества перед рационом питания, включающим небольшое количество мяса, неясно, поскольку, например, одно британское исследование показало, что люди, употребляющие рыбу вместо мяса, имеют такой же общий риск развития рака, что и вегетарианцы.¹⁹⁶

Доступные на сегодняшний день данные подтверждают рекомендации о том, что здоровый рацион питания должен состоять преимущественно из продуктов растительного происхождения с ограничением или исключением из него красного или переработанного мяса.⁴ В дополнение к умеренному снижению риска развития некоторых видов рака, по сравнению с типичной западной моделью питания с высоким употреблением мяса, вегетарианский рацион также ассоциируется со снижением риска появления сердечно-сосудистых заболеваний и диабета 2-го типа и в целом является более приемлемым с экономической точки зрения. Строгим вегетарианцам, не потребляющим никаких продуктов животного происхождения, включая молочные продукты и яйца, т.е. веганам, необходимы добавки витамина B12, цинка и железа (или продукты, обогащенные этими ингредиентами), особенно детям и женщинам до наступления менопаузы. Они также должны получать достаточное количество кальция, поскольку растительные продукты бедны этим элементом; в противном случае у них повышается риск костных переломов по сравнению с обычными вегетарианцами и людьми, употребляющими мясо.

Литература

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:7-30.
2. 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.
3. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. American Institute for Cancer Research; 2007. Accessed July 21, 2019. discovery.ucl.ac.uk/id/eprint/4841/1/4841.pdf
4. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project. The Third Expert Report. American Institute for Cancer Research; 2018. Accessed July 21, 2019. wcrf.org/dietandcancer
5. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:30-67.
6. US Department of Health and Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Office of Disease Prevention and Health Promotion, US Department of Health and Human Services; 2018.
7. US Department of Agriculture, Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. 2015. Accessed July 21, 2019. health.gov/dietaryguidelines/2015-scientific-report/

8. Toledo E, Salas-Salvado J, Donat-Vargas C, et al. Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1752–1760.
9. Chlebowski RT, Luo J, Anderson GL, et al. Weight loss and breast cancer incidence in postmenopausal women. *Cancer.* 2019;125:205–212.
10. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111:158–169.
11. Luo J, Chlebowski RT, Hendryx M, et al. Intentional weight loss and endometrial cancer risk. *J Clin Oncol.* 2017;35: 1189–1193.
12. US Department of Health and Human Services. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Accessed September 12, 2019. health.gov/paguidelines/second-edition/report/
13. Campbell PT, Newton CC, Kitahara CM, et al. Body size indicators and risk of gallbladder cancer: a pooled analysis of individual-level data from 19 prospective cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26:597–606.
14. Carreras-Torres R, Johansson M, Haycock PC, et al. Obesity, metabolic factors and risk of different histological types of lung cancer: a Mendelian randomization study. *PLoS One.* 2017;12:e0177875.
15. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:djv088.
16. Genkinger JM, Kitahara CM, Bernstein L, et al. Central adiposity, obesity during early adulthood, and pancreatic cancer mortality in a pooled analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2015;26:2257–2266.
17. Wilson KM, Shui IM, Mucci LA, Giovannucci E. Calcium and phosphorus intake and prostate cancer risk: a 24-y follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2015;101:173–183.
18. Steele CB, Thomas CC, Henley SJ, et al. Vital signs: trends in incidence of cancers associated with overweight and obesity – United States, 2005–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:1052–1058.
19. Kitahara CM, McCullough ML, Franceschi S, et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies. *Thyroid.* 2016;26:306–318.
20. Mahabir S, Willett WC, Friedenreich CM, et al. Research strategies for nutritional and physical activity epidemiology and cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018;27:233–244.
21. Mayne ST, Playdon MC, Rock CL. Diet, nutrition, and cancer: past, present and future. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016;13: 504–515.
22. 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.
23. US Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans 2nd edition. 2018. Accessed July 21, 2019. health.gov/paguidelines/second-edition/pdf/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf
24. Bowen KJ, Sullivan VK, Kris-Etherton PM, Petersen KS. Nutrition and cardiovascular disease – an update. *Curr Atheroscler Rep.* 2018;20:8.
25. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2960–2984.
26. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Sustainable Diets, Food, and Nutrition: Proceedings of a Workshop – in Brief. The National Academies Press; 2018.
27. Williams CM, Lovegrove JA, Griffin BA. Dietary patterns and cardiovascular disease. *Proc Nutr Soc.* 2013;72:407–411.
28. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Accessed June 24, 2019. niddk.nih.gov/
29. Flegal KM, Shepherd JA, Looker AC, et al. Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:500–508.
30. World Health Organization. Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee (Technical Report Series No. 854). World Health Organization; 1995.
31. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. *J Chronic Dis.* 1979;32:563–576.
32. International Agency for Research on Cancer. IARC Handbooks of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity. Vol 6. World Health Organization / IARC; 2002.
33. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375:794–798.
34. Teras LR, Kitahara CM, Birmann BM, et al. Body size and multiple myeloma mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. *Br J Haematol.* 2014;166:667–676.
35. Sung H, Siegel RL, Rosenberg PS, Jemal A. Emerging cancer trends among young adults in the USA: analysis of a population-based cancer registry. *Lancet Public Health.* 2019;4:e137–e147.
36. Look AHEAD Research Group, Pi-Sunyer X, Blackburn G, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374–1383.
37. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002;346:393–403.
38. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin.* 2010;60:207–221.
39. Perez-Hernandez AI, Catalan V, Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A, Fruhbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014;5:65.
40. Djuric Z. Obesity-associated cancer risk: the role of intestinal microbiota in the etiology of the host proinflammatory state. *Transl Res.* 2017;179:155–167.
41. van Gemert WA, Schuit AJ, van der Palen J, et al. Effect of weight loss, with or without exercise, on body composition and sex hormones in postmenopausal women: the SHAPE-2 trial. *Breast Cancer Res.* 2015;17:120.
42. Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of obesity among adults and youth: United States, 2015–2016. *NCHS Data Brief.* 2017;288:1–8.
43. National Center for Health Statistics, National Health Interview Survey, Sample Adult Core Component. Figure 7.1. Percentage of adults aged 18 and over who met 2008 federal physical activity guidelines for aerobic activity through leisure-time aerobic activity: United States, 2006–2018. Accessed July 21, 2019. public.tableau.com/profile/tina.norris#!/vizho/me/FIGURE7_1/Dashboard7_1
44. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in the Prevalence of Physical Activity and Sedentary Behaviors National Youth Risk Behavior Surveillance System (YRBS): 1991–2017. Centers for Disease Control and Prevention; 2019.
45. Chau JY, Merom D, Grunseit A, Rissel C, Bauman AE, van der Ploeg HP. Temporal trends in non-occupational sedentary behaviours from Australian Time Use Surveys 1992, 1997 and 2006. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2012;9:76.
46. Yang L, Cao C, Kantor ED, et al. Trends in sedentary behavior among the US population, 2001–2016. *JAMA.* 2019;321:1587–1597.
47. Wilmot EG, Edwardson CL, Achana FA, et al. Sedentary time in adults

- and the association with diabetes, cardiovascular disease and death: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2012;55:2895-2905.
48. Ford ES, Caspersen CJ. Sedentary behaviour and cardiovascular disease: a review of prospective studies. *Int J Epidemiol*. 2012;41:1338-1353.
 49. Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular mechanisms linking exercise to cancer prevention and treatment. *Cell Metab*. 2018;27:10-21.
 50. Koelwyn GJ, Quail DF, Zhang X, White RM, Jones LW. Exercise-dependent regulation of the tumour microenvironment. *Nat Rev Cancer*. 2017;17:620-632.
 51. Neilson HK, Conroy SM, Friedenreich CM. The influence of energetic factors on biomarkers of postmenopausal breast cancer risk. *Curr Nutr Rep*. 2014;3:22-34.
 52. Lynch B, Mahmood S, Boyle T. Sedentary behaviour and cancer. In: Leitzmann M, ed. *Sedentary Behaviour Epidemiology*. Springer International Publishing; 2018:245-298.
 53. Kerr J, Anderson C, Lippman SM. Physical activity, sedentary behaviour, diet, and cancer: an update and emerging new evidence. *Lancet Oncol*. 2017;18:e457-e471.
 54. Zhang FF, Cudhea F, Shan Z, et al. Preventable cancer burden associated with poor diet in the United States. *JNCI Can Spec*. 2019;3:pkz034.
 55. Willett WC. *Nutritional Epidemiology*. 3rd ed. Oxford University Press; 2013.
 56. US Department of Health and Human Services, US Department of Agriculture. 2015-2020 Dietary Guidelines for Americans. US Department of Health and Human Services; 2015.
 57. Liese AD, Krebs-Smith SM, Subar AF, et al. The Dietary Patterns Methods Project: synthesis of findings across cohorts and relevance to dietary guidance. *J Nutr*. 2015;145:393-402.
 58. Fung TT, McCullough ML, Newby PK, et al. Diet-quality scores and plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:163-173.
 59. Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med*. 2003;348:2599-2608.
 60. Appel L, Moore T, Obarzanek E, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med*. 1997;336:1117-1124.
 61. Fung TT, Chiuve SE, McCullough ML, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB. Adherence to a DASH-style diet and risk of coronary heart disease and stroke in women. *Arch Intern Med*. 2008;168:713-720.
 62. Guenther PM, Casavale KO, Reedy J, et al. Update of the Healthy Eating Index: HEI-2010. *J Acad Nutr Diet*. 2013;113:569-580.
 63. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr*. 2012;142:1009-1018.
 64. Steck SE, Guinter M, Zheng J, Thomson CA. Index-based dietary patterns and colorectal cancer risk: a systematic review. *Adv Nutr*. 2015;6:763-773.
 65. Schwingshackl L, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and health outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118:74-100.e111.
 66. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015;4:1933-1947.
 67. Nelson ME, Hamm MW, Hu FB, Abrams SA, Griffin TS. Alignment of healthy dietary patterns and environmental sustainability: a systematic review. *Adv Nutr*. 2016;7:1005-1025.
 68. Willett W, Rockstrom J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393:447-492.
 69. Tabung FK, Brown LS, Fung TT. Dietary patterns and colorectal cancer risk: a review of 17 years of evidence (2000–2016). *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2017;13:440-454.
 70. Singh RK, Chang HW, Yan D, et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med*. 2017;15:73.
 71. O'Keefe SJD, Li JV, Lahti L, et al. Fat, fiber and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun*. 2015;6:6342.
 72. Bakker MF, Peeters PH, Klaasen VM, et al. Plasma carotenoids, vitamin C, tocopherols, and retinol and the risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am J Clin Nutr*. 2016;103:454-464.
 73. Eliassen AH, Liao X, Rosner B, Tamimi RM, Tworoger SS, Hankinson SE. Plasma carotenoids and risk of breast cancer over 20 y of follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1197-1205.
 74. Rolls BJ, Ello-Martin JA, Tohill BC. What can intervention studies tell us about the relationship between fruit and vegetable consumption and weight management? *Nutr Rev*. 2004;62:1-17.
 75. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet*. 2006;367:320-326.
 76. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendations revision 2006. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26:2186-2191.
 77. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:e18-e209.
 78. US Department of Agriculture. ChooseMyPlate. Accessed July 21, 2019. choosemyplate.gov/ten-tips-choose-myplate
 79. He FJ, Nowson CA, Lucas M, MacGregor GA. Increased consumption of fruit and vegetables is related to a reduced risk of coronary heart disease: meta-analysis of cohort studies. *J Hum Hypertens*. 2007;21:717-728.
 80. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2018;142:1748-1758.
 81. Benisi-Kohansal S, Saneei P, Salehi-Marzjafari M, Larijani B, Esmailzadeh A. Whole-grain intake and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Adv Nutr*. 2016;7:1052-1065.
 82. Sawicki CM, Livingston KA, Obin M, Roberts SB, Chung M, McKeown NM. Dietary fiber and the human gut microbiota: application of evidence mapping methodology. *Nutrients*. 2017;9:E125.
 83. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, gut microbiota, and obesity: links with host genetics and epigenetics and potential applications. *Adv Nutr*. 2019;10(suppl 1): S17-S30.
 84. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet*. 2000;356:1300-1306.
 85. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med*. 2000;342:1156-1162.
 86. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet*. 2015;16:1599-1600.
 87. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Working Group. Consumption of Red Meat and Processed Meat. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 114. World Health Organization /IARC; 2015.

88. Diallo A, Deschasaux M, Latino-Martel P, et al. Red and processed meat intake and cancer risk: results from the prospective NutriNet-Sante cohort study. *Int J Cancer*. 2018;142:230-237.
89. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and post-menopausal breast cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer*. 2016;138:1609-1618.
90. 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.
91. Johnston BC, Zeraatkar D, Han MA, et al. Unprocessed red meat and processed meat consumption: dietary guideline recommendations from the Nutritional Recommendations (NutriRECS) Consortium. *Ann Intern Med*. Published online October 1, 2019. doi:10.7326/M19-1621
92. Han MA, Zeraatkar D, Guyatt GH, et al. Reduction of red and processed meat intake and cancer mortality and incidence: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Intern Med*. Published online October 1, 2019. doi:10.7326/M19-0699
93. Prentice RL, Aragaki AK, Howard BV, et al. Low-fat dietary pattern among postmenopausal women influences long-term cancer, cardiovascular disease, and diabetes outcomes. *J Nutr*. 2019;149:1565-1574.
94. Joosen AM, Kuhnle GG, Aspinall SM, et al. Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis*. 2009;30:1402-1407.
95. Sinha R, Knize MG, Salmon CP, et al. Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food Chem Toxicol*. 1998;36:289-297.
96. Sinha R, Rothman N, Salmon CP, et al. Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food Chem Toxicol*. 1998;36:279-287.
97. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report. Cancer Research for Cancer Prevention. WHO Press; 2014.
98. Poti JM, Mendez MA, Ng SW, Popkin BM. Is the degree of food processing and convenience linked with the nutritional quality of foods purchased by US households? *Am J Clin Nutr*. 2015;101:1251-1262.
99. Fiolet T, Srour B, Sellem L, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Sante prospective cohort. *BMJ*. 2018;360:k322.
100. Aune D, Navarro Rosenblatt DA, Chan DS, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2015;101:87-117.
101. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. National Academies Press; 2011.
102. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14:342-357.
103. Baron JA, Barry EL, Mott LA, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2015;373:1519-1530.
104. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:684-696.
105. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2019;380:33-44.
106. Schleicher RL, Sternberg MR, Lacher DA, et al. The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *Am J Clin Nutr*. 2016;104:454-461.
107. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;308:1871-1880.
108. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004;164:2335-2342.
109. Chen F, Du M, Blumberg JB, et al. Association among dietary supplement use, nutrient intake, and mortality among U.S. adults: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2019;170:604-613.
110. Kantor ED, Rehm CD, Du M, White E, Giovannucci EL. Trends in dietary supplement use among US adults from 1999–2012. *JAMA*. 2016;316:1464-1474.
111. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Working Group. Alcoholic Beverages. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 44. World Health Organization /IARC; 1988.
112. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Alcohol consumption and ethyl carbamate. Vol 96. Lyon, France: IARC Press; 2010.
113. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Working Group. Personal Habits and Indoor Combustions. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 100E. World Health Organization /IARC; 2012.
114. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:599-612.
115. Seitz HK, Stickel F. Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr*. 2010;5:121-128.
116. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Key Substance Use and Mental Health Indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health. Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2017.
117. Chartier K, Caetano R. Ethnicity and health disparities in alcohol research. *Alcohol Res Health*. 2010;33:152-160.
118. World Health Organization. Updated Appendix 3 of the WHO Global NCD Action Plan 2013–2020. Accessed May 9, 2018. who.int/ncds/governance/technical_annex.pdf
119. Henley SJ, Kanny D, Roland KB, et al. Alcohol control efforts in comprehensive cancer control plans and alcohol use among adults in the USA. *Alcohol Alcohol*. 2014;49:661-667.
120. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392:1015-1035.
121. Trust for America's Health. The State of Obesity: Better Policies for a Healthier America. Robert Wood Johnson Foundation; 2018. Accessed July 21, 2019. tfah.org/report-details/the-state-of-obesity-better-policies-for-a-healthier-america/
122. Krueger PM, Reither EN. Mind the gap: race/ethnic and socioeconomic disparities in obesity. *Curr Diab Rep*. 2015;15:95.
123. Petersen R, Pan L, Blanck HM. Racial and ethnic disparities in adult obesity in the United States: CDC's tracking to inform state and local action. *Prev Chronic Dis*. 2019;16:E46.
124. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Healthier Food Retail: An Action Guide for Public Health Practitioners. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services; 2014.
125. Bower KM, Thorpe RJ Jr, Rohde C, Gaskin DJ. The intersection of neighborhood racial segregation, poverty, and urbanicity and its impact

- on food store availability in the United States. *Prev Med.* 2014;58:33-39.
126. Rone A, Ver Ploeg M. ERS's Updated Food Access Research Atlas Shows an Increase in Low-Income and Low-Supermarket Access Areas in 2015. *Amber Waves.* February 6, 2017.
 127. Darmon N, Drewnowski A. Contribution of food prices and diet cost to socioeconomic disparities in diet quality and health: a systematic review and analysis. *Nutr Rev.* 2015;73:643-660.
 128. Bluthenthal RN, Cohen DA, Farley TA, et al. Alcohol availability and neighborhood characteristics in Los Angeles, California and southern Louisiana. *J Urban Health.* 2008;85:191-205.
 129. LaVeist TA, Wallace JM Jr. Health risk and inequitable distribution of liquor stores in African American neighborhood. *Soc Sci Med.* 2000;51:613-617.
 130. Jones-Webb R, McKee P, Hannan P, et al. Alcohol and malt liquor availability and promotion and homicide in inner cities. *Subst Use Misuse.* 2008;43:159-177.
 131. Moore H, Jones-Webb R, Toomey T, Lenk K. Alcohol advertising on billboards, transit shelters, and bus benches in inner-city neighborhoods. *Contemp Drug Probl.* 2008;35:509-532.
 132. Sallis JF, Floyd MF, Rodriguez DA, Saelens BE. Role of built environments in physical activity, obesity, and cardiovascular disease. *Circulation.* 2012;125:729-737.
 133. Smith M, Ikeda E, Hinckson E, et al. Results from New Zealand's 2018 report card on physical activity for children and youth. *J Phys Act Health.* 2018;15(suppl 2):S390-S392.
 134. The Community Guide. Increasing Physical Activity: Built Environment Approaches. Community Preventive Services Task Force; 2017. Accessed July 21, 2019. thecommunityguide.org/sites/default/files/assets/OnePager-Physical-Activity-built-environment.pdf
 135. Office of the Surgeon General (US). Step It Up! The Surgeon General's Call to Action to Promote Walking and Walkable Communities. Accessed July 21, 2019. ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538433/
 136. Centers for Disease Control and Prevention. Childhood Obesity Causes & Consequences. Accessed July 21, 2019. cdc.gov/obesity/childhood/causes.html
 137. Centers for Disease Control and Prevention. The Power of Prevention: Chronic Disease... The Public Health Challenge of the 21st Century. Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
 138. World Health Organization. Tackling NCDs: 'Best Buys' and Other Recommended Interventions for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. World Health Organization; 2017.
 139. McGuire S; Institute of Medicine. Accelerating Progress in Obesity Prevention: Solving the Weight of the Nation. Washington, DC: the National Academies Press. *Adv Nutr.* 2012;3:708-709.
 140. Mozaffarian D, Afshin A, Benowitz NL, et al. Population approaches to improve diet, physical activity, and smoking habits: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2012;126:1514-1563.
 141. ChangeLab Solutions. Building Healthier Communities. Accessed July 21, 2019. changelabsolutions.org/
 142. Trust for America's Health. The State of Obesity 2018: Better Policies for a Healthier America. Robert Wood Johnson Foundation; 2018. Accessed July 21, 2019. tfah.org/report-details/the-state-of-obesity-2018/
 143. The Community Guide. Physical Activity: Creating or Improving Places for Physical Activity. Community Preventive Services Task Force; 2001. Accessed July 21, 2019. thecommunityguide.org/content/physical-activity-creation-or-enhanced-access-places-physical-activity-combined
 144. National Physical Activity Plan Alliance. The US National Physical Activity Plan. National Physical Activity Plan Alliance; 2016.
 145. The Community Guide. Excessive Alcohol Consumption. Community Preventive Services Task Force; 2019. Accessed July 21, 2019. thecommunityguide.org/topic/excessive-alcohol-consumption?field_recommendation_tid=All&items_per_page=5
 146. Grant RW, Schmittiel JA, Neugebauer RS, Uratsu CS, Sternfeld B. Exercise as a vital sign: a quasi-experimental analysis of a health system intervention to collect patient-reported exercise levels. *J Gen Intern Med.* 2014;29:341-348.
 147. Golightly YM, Allen KD, Ambrose KR, et al. Physical activity as a vital sign: a systematic review. *Prev Chronic Dis.* 2017;14:E123.
 148. Nutrition & Obesity Network (NOPREN). Clinical Linkages. Accessed July 31, 2019. nopren.org/working_groups/food-security/clinical-linkages/
 149. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Behavioral weight loss interventions to prevent obesity-related morbidity and mortality in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:1163-1171.
 150. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening and behavioral counseling interventions to reduce unhealthy alcohol use in adolescents and adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA.* 2018;320:1899-1909.
 151. Anderson CAM, Thorndike AN, Lichtenstein AH, et al. Innovation to create a healthy and sustainable food system: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139: e1025-e1032.
 152. Pate RR, Flynn JJ, Dowda M. Policies for promotion of physical activity and prevention of obesity in adolescence. *J Exerc Sci Fit.* 2016;14:47-53.
 153. Mozaffarian D, Liu J, Sy S, et al. Cost-effectiveness of financial incentives and disincentives for improving food purchases and health through the US Supplemental Nutrition Assistance Program (SNAP): a microsimulation study. *PLoS Med.* 2018;15:e1002661.
 154. Hayes D, Contento IR, Weekley C. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Society for Nutrition Education and Behavior, and School Nutrition Association: comprehensive nutrition programs and services in schools. *J Acad Nutr Diet.* 2018;118:913-919.
 155. Bleich SN, Economos CD, Spiker ML, et al. A systematic review of calorie labeling and modified calorie labeling interventions: impact on consumer and restaurant behavior. *Obesity (Silver Spring).* 2017;25:2018-2044.
 156. Chaloupka FJ, Powell LM, Warner KE. The use of excise taxes to reduce tobacco, alcohol, and sugary beverage consumption. *Annu Rev Public Health.* 2019;40:187-201.
 157. Falbe J, Thompson HR, Becker CM, Rojas N, McCulloch CE, Madsen KA. Impact of the Berkeley excise tax on sugar-sweetened beverage consumption. *Am J Public Health.* 2016;106:1865-1871.
 158. Purtle J, Langellier B, Le-Scherban F. A case study of the Philadelphia sugar-sweetened beverage tax policymaking process: implications for policy development and advocacy. *J Public Health Manag Pract.* 2018;24:4-8.
 159. Lipworth L, Sonderman JS, Tarone RE, McLaughlin JK. Review of epidemiologic studies of dietary acrylamide intake and the risk of cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21:375-386.
 160. Virk-Baker MK, Nagy TR, Barnes S, Groopman J. Dietary acrylamide and human cancer: a systematic review of literature. *Nutr Cancer.* 2014;66:774-790.
 161. Pelucchi C, Bosetti C, Galeone C, La Vecchia C. Dietary acrylamide and cancer risk: an updated meta-analysis. *Int J Cancer.* 2015;136:2912-2922.
 162. World Health Organization. Arsenic Fact Sheet. World Health Organization; 2018.
 163. National Toxicology Program. Arsenic and Inorganic Arsenic Compounds, Report on Carcinogen. 14th ed. US Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2016.
 164. US Geological Survey, Department of the Interior. Arsenic and Drinking

- Water. Accessed July 21, 2019. usgs.gov/missi-on-areas/water-resources/science/arsenic-and-drinking-water
165. Ghose N, Majumdar KK, Ghose AK, Saha CK, Nandy AK, Mazumder DN. Role of folic acid on symptoms of chronic arsenic toxicity. *Int J Prev Med.* 2014;5:89-98.
 166. International Agency for Research on Cancer (IARC) Monographs Working Group. Drinking Coffee, Mate, and Very Hot Beverages. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Vol 116. World Health Organization /IARC; 2016.
 167. Okaru AO, Rullmann A, Farah A, Gonzalez de Mejia E, Stern MC, Lachenmeier DW. Comparative oesophageal cancer risk assessment of hot beverage consumption (coffee, mate and tea): the margin of exposure of PAH vs very hot temperatures. *BMC Cancer.* 2018;18:236.
 168. US Food and Drug Administration. Questions & Answers on Food from Genetically Engineered Plants, 2018. July 21, 2019. fda.gov/food/food-new-plant-varieties/questions-answers-food-genetically-engineered-plants
 169. US Food and Drug Administration. Labeling of Foods Derived from Genetically Engineered Plants, 2018. July 21, 2019. fda.gov/food/food-new-plant-varieties/labeling-foods-derived-genetically-engineered-plants
 170. Schlesinger S, Chan DSM, Vingeliene S, et al. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Nutr Rev.* 2017;75:420-441.
 171. Kaluza J, Hakansson N, Harris HR, Orsini N, Michaelsson K, Wolk A. Influence of anti-inflammatory diet and smoking on mortality and survival in men and women: two prospective cohort studies. *J Intern Med.* 2019;285:75-91.
 172. Giovannucci E. A framework to understand diet, physical activity, body weight, and cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2018;29:1-6.
 173. Ravindran R, Jaiswal AK. Wholesomeness and safety aspects of irradiated foods. *Food Chem.* 2019;285:363-368.
 174. Butalla AC, Crane TE, Patil B, Wertheim BC, Thompson P, Thomson CA. Effects of a carrot juice intervention on plasma carotenoids, oxidative stress, and inflammation in overweight breast cancer survivors. *Nutr Cancer.* 2012;64:331-341.
 175. Hu C; UCLA Center for East-West Medicine. Juicing: body cleansing or nutrient depleting? Accessed July 21, 2019. exploreim.ucla.edu/wellness/juicing-body-cleansing-or-nutrient-depleting/#-Cleansing2019
 176. Lien YH. Juicing is not all juicy. *Am J Med.* 2013;126:755-756.
 177. Tavernise S. Misconception: juice cleansing can remove toxins from your system. *New York Times.* April 20, 2016;§D:2. Accessed April 20, 2016. [nytimes.com/2016/04/21/health/juice-cleanse-toxin-misconception.html?searchResultPosition=3](https://www.nytimes.com/2016/04/21/health/juice-cleanse-toxin-misconception.html?searchResultPosition=3)
 178. National Cancer Institute. Electromagnetic Fields and Cancer Fact Sheet. Accessed July 21, 2019. cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/radiation/electromagnetic-fields-fact-sheet
 179. Harley KG, Berger KP, Kogut K, et al. Association of phthalates, parabens and phenols found in personal care products with pubertal timing in girls and boys. *Hum Reprod.* 2019;34:109-117.
 180. Wolff MS, Pajak A, Pinney SM, et al. Associations of urinary phthalate and phenol biomarkers with menarche in a multiethnic cohort of young girls. *Reprod Toxicol.* 2017;67:56-64.
 181. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, et al. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect.* 2010;118:1039-1046.
 182. National Cancer Institute. Artificial Sweeteners and Cancer. Accessed November 16, 2016. cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/diet/artificial-sweeteners-fact-sheet
 183. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, et al. Association of frequency of organic food consumption with cancer risk: findings from the NutriNet-Sante prospective cohort study. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1597-1606.
 184. Bradbury KE, Balkwill A, Spencer EA, et al. Organic food consumption and the incidence of cancer in a large prospective study of women in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2014;110:2321-2326.
 185. Hemler EC, Chavarro JE, Hu FB. Organic foods for cancer prevention – worth the investment? *JAMA Intern Med.* 2018;178:1606-1607.
 186. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16:1289-1294.
 187. McHill AW, Wright KP Jr. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease. *Obes Rev.* 2017;18(suppl 1):15-24.
 188. Thomson CA, Morrow KL, Flatt SW, et al. Relationship between sleep quality and quantity and weight loss in women participating in a weight-loss intervention trial. *Obesity (Silver Spring).* 2012;20:1419-1425.
 189. Creasy SA, Crane TE, Garcia DO, et al. Higher amounts of sedentary time are associated with short sleep duration and poor sleep quality in postmenopausal women. *Sleep.* 2019;42:zsz093.
 190. Setchell KDR. The history and basic science development of soy isoflavones. *Menopause.* 2017;24:1338-1350.
 191. Chen M, Rao Y, Zheng Y, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One.* 2014;9:e89288.
 192. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Soy consumption and the risk of prostate cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;10:E40.
 193. Touillaud M, Gelot A, Mesrine S, et al. Use of dietary supplements containing soy isoflavones and breast cancer risk among women aged >50 y: a prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2019;109:597-605. doi:10.1002/mnfr.201900751
 194. Li N, Wu X, Zhuang W, et al. Soy and isoflavone consumption and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomized trials in humans. *Mol Nutr Food Res.* Published online October 4, 2019.
 195. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116:1970-1980.
 196. Key TJ, Appleby PN, Crowe FL, Bradbury KE, Schmidt JA, Travis RC. Cancer in British vegetarians: updated analyses of 4998 incident cancers in a cohort of 32 491 meat eaters, 8612 fish eaters, 18 298 vegetarians, and 2246 vegans. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(suppl 1):378S-385S.

Здоровое питание и физическая активность могут помочь снизить риск развития рака

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2020;70(4):272–273. © 2020 American Cancer Society

Этот информационный листок пациента содержит рекомендации Американского противоракового общества (American Cancer Society, ACS) по правильному питанию и физической активности, которые могут снизить риск развития рака.

Старайтесь поддерживать оптимальный вес на протяжении всей жизни

- Если у вас лишний вес или ожирение, потеря даже нескольких килограммов может снизить риск возникновения некоторых видов злокачественных опухолей (а также других серьезных проблем со здоровьем).
- Лучший способ достижения и поддержания оптимального веса — сочетание здорового питания с достаточной физической активностью. Если вы стремитесь к правильному весу, используйте формулу для расчета своего индекса массы тела (ИМТ). Даже если вы не достигнете своего идеального веса, правильное питание и активный образ жизни улучшат ваше здоровье и самочувствие и снизят риск развития рака.

Оптимальный вес

Зная свой ИМТ, вы можете оценить, насколько ваш вес соответствует вашему росту. Рассчитать ИМТ можно с помощью простой диаграммы, например, на сайте cancer.org («калькулятор ИМТ») или у своего врача.

Больше двигайтесь и меньше сидите

Физическая активность снижает риск нескольких видов рака, поскольку помогает поддерживать оптимальный вес и влияет на уровень ряда гормонов, которые способствуют развитию злокачественных опухолей. Малоподвижный образ жизни дает противоположный эффект.

Двигайтесь больше

- **Взрослым:** вам необходимо по крайней мере 150 мин умеренной физической активности или 75 мин интенсивной физической активности в неделю. Если у вас получается заниматься больше — это еще лучше, а 300 мин и более умеренной физической активности (или 150 мин

и более интенсивной) в неделю идеально! Вы можете комбинировать и сочетать умеренные и интенсивные упражнения — минута интенсивных упражнений равна 2 мин умеренных. Например, 150 мин умеренной и 75 мин интенсивной активности или сочетание 100 мин умеренной и 25 мин интенсивной активности дают одинаковую физическую нагрузку.

- **Детям и подросткам:** по крайней мере час умеренной или интенсивной физической активности ежедневно.

Меньше сидите

- Проводите меньше времени сидя или лежа перед экраном, будь то экран вашего мобильного телефона, компьютера или телевизора. Не сидите и не лежите длительное время.

Получайте удовольствие и будьте в форме

- Физическая активность — это быстрая ходьба, плавание, работа в саду и по дому, даже танцы! Если вы добираетесь на работу пешком или на велосипеде, а не на автомобиле, это тоже считается физической активностью.
- Если у вас есть дети, внуки или домашние питомцы, старайтесь чаще гулять с ними.
- В табл. 1 приведены некоторые примеры умеренной и интенсивной физической активности.

Питайтесь правильно, включайте в рацион больше продуктов растительного происхождения

Здоровое питание включает:

- продукты, богатые витаминами, минералами и другими питательными веществами;
- малокалорийные продукты, которые помогут вам похудеть и поддерживать оптимальный вес;
- цветовое разнообразие потребляемых овощей: темно-зеленые, красные, оранжевые;
- горох и фасоль, богатые пищевыми волокнами;
- фрукты разных цветов;
- цельные злаки (в хлебе, макаронных изделиях и т. д.), неочищенный (бурый) рис.

Таблица 1. Примеры умеренной и интенсивной физической активности

	Аэробная физическая активность умеренной интенсивности	Аэробная физическая активность повышенной интенсивности
Упражнения и досуг	Пешие прогулки, танцы, катание на велосипеде, катание на коньках (обычных и роликовых), езда верхом на лошади, гребля, йога	Бег трусцой или спортивный бег, быстрая езда на велосипеде, тренировка с отягощениями, плавание, прыжки через скакалку, аэробные танцы, боевые искусства
Спорт	Горные лыжи, гольф, волейбол, бейсбол, бадминтон, теннис (в паре)	Беговые лыжи, футбол, хоккей на траве или на льду, теннис (без пары), сквош, баскетбол
Домашние дела	Стрижка газона, уборка двора, работа в саду	Вскапывание земли, переноска тяжестей, строительные и плотницкие работы
Трудовая деятельность	Хожение пешком и подъем (переноска) тяжестей в рамках профессиональных обязанностей (уборка, фермерство, ремонт автомобилей и т.д.)	Тяжелый ручной труд (рубка леса, строительство, пожарное дело)

Здоровый рацион питания ограничивает или исключает следующие продукты:

- красное мясо (говядина, свинина, баранина);
- переработанное мясо (бекон, колбасы, сосиски, копчености);
- сладкие напитки, включая газированные, энергетические и фруктовые;
- готовые продукты/полуфабрикаты и очищенные злаки.

Советы по здоровому питанию

- Заполняйте тарелку разноцветными овощами и фруктами.
- В качестве источников белка выбирайте рыбу, птицу и бобовые вместо красного или переработанного мяса.
- Если вы все-таки едите красное или переработанное мясо, ограничьтесь небольшими порциями.

Еще несколько советов по питанию

- Мясо, птицу и рыбу лучше варить, тушить или запекать, а не жарить.
- Старайтесь употреблять здоровую пищу, находясь вне дома. Ешьте овощи, свежие фрукты вместо высококалорийной пищи типа картофеля фри, чипсов, мороженого, пончиков и других сладостей. В ресторанах часто подают большие порции, но не обязательно съедать всю порцию. То, что вы не съедите, можно взять с собой: вы будете обеспечены обедом на следующий день.
- Не перегружайте свою тарелку – и себя! Если вы любите высококалорийную пищу, иногда можно ее себе позволить, но только небольшую порцию.
- Будьте внимательным покупателем. Всегда обращайте внимание на надписи на этикетках продуктов в магазинах и информацию в ресторанных меню.
- Ограничьте употребление жирных соусов, гарниров и приправ для овощей и фруктов.

Лучше отказаться от употребления алкоголя

- Если вы употребляете алкоголь, ограничьтесь одной порцией в день для женщин и двумя порциями для мужчин.
- Порция – это 0,35 л пива, 150 мл вина или 45 мл алкогольного напитка крепостью свыше 40°.
- Помните! Все виды алкогольных напитков повышают риск развития рака и других серьезных заболеваний! Поэтому не имеет значения, пьете ли вы пиво, белое или красное вино или коктейли.

Способствуйте созданию здорового и активного сообщества

Любой шаг к здоровому образу жизни легче сделать, если вы живете, работаете или учитесь в обществе, которое обеспечивает для этого все условия. Используйте любые возможности, чтобы сделать среду, в которой существуете вы и ваши близкие, более благоприятной для сохранения здоровья.

- Старайтесь и, при необходимости, требуйте, чтобы меню в детских садах, школах и на рабочих местах было более здоровым. Выбирайте магазины и рестораны, продающие здоровую пищу.
- Убеждайте местные власти создавать условия для физической активности: парки, прогулочные и велосипедные дорожки, спортивные площадки.

Приведенная информация основана на Клинических рекомендациях ACS по питанию и физической активности для профилактики рака 2020 г. Клиническое руководство для профессионалов размещено на сайте ACS (bit.ly/ACSdiet-activity2020).

©2020 American Cancer Society, Inc. doi:10.3322/caac.21592

Изменение климата и рак

Летиция М. Ногейра, PhD, MPH¹; К. Робин Яброфф, PhD¹; Аарон Берштейн, MD, MPH²

¹Исследования эпидемиологии и организации здравоохранения, Американское противораковое общество, Атланта, штат Джорджия;
²Отделение педиатрии, Бостонская детская больница, Бостон, штат Массачусетс

Оригинальная версия статьи:
CA Cancer J Clin 2020;70(4): 239-244.
© 2020 American Cancer Society.
doi: 10.3322/caac.21610.
Available online at cancerjournal.com

Никто не ставит под сомнение важность финансовых инвестиций в профилактику и лечение рака. Только в этом году в мире от рака умрут почти 10 млн человек.¹ В экономически развитых странах смертность от онкологических заболеваний выше, чем от любых других,² а во всем мире рак является второй лидирующей причиной смертности.³ За последние 100 лет многие виды рака перешли из разряда заболеваний со «смертным приговором» в предотвратимые и потенциально излечимые благодаря мерам профилактики и совершенствованию методов раннего выявления, ранней диагностики и разработке эффективной противоопухолевой терапии.^{4,5} Фактически глобальные различия в онкологической заболеваемости и смертности объясняются неодинаковой экспозицией к факторам риска и неравным доступом к медицинской помощи.⁶ Перспективы дальнейшего прогресса в профилактике и контроле рака кажутся радужными, однако мы сталкиваемся с неожиданной угрозой в виде изменения климата, которое может повлиять как на уровень экспозиции к факторам риска, так и на доступность онкологической помощи.

Климатические изменения уже негативно влияют на риск развития рака в результате усиления воздействия различных канцерогенов после природных катастроф, таких как ураганы и лесные пожары. Помимо повышения риска развития рака, изменения климата влияют на выживаемость онкологических больных. Погодные катаклизмы могут затруднить доступ пациентов к медицинской помощи и помешать эффективной работе медицинских учреждений.⁷ Онкологические лечебные учреждения должны быть полностью готовы к природным и климатическим угрозам; кроме того, они должны оценивать и по возможности минимизировать свой вклад в парниковый эффект. К счастью, большинство мероприятий, направленных на противодействие негативным климатическим изменениям, также способствуют уменьшению выброса канцерогенов в окружающую среду и их воздействия на нее.

Изменение климата увеличивает воздействие канцерогенов

Климатические изменения и экстремальные погодные явления создают благоприятные условия для образования известных канцерогенов и способствуют увеличению их воздействия. Так, беспрецедентные осадки, вызванные ураганом Харви (вероятность которых увеличилась в 3,5 раза из-за изменяющегося климата в результате деятельности человека⁸), привели к затоплению химических и нефтеперегонных заводов, свалок и загрязненных участков, в результате чего на окрестности Хьюстона обрушились тонны канцерогенных веществ и соединений.⁹ Период полураспада некоторых из них (например, диоксида) достигает до 50 лет.¹⁰ Продлеваются сезоны лесных пожаров,^{11,12} повышаются их частота и масштабы.^{13–15} В результате пожаров в атмосферу выбрасывается огромное количество вредных частиц, известных своими канцерогенными свойствами.¹⁶ Эти вещества способны перемещаться на большие расстояния,¹⁷ загрязняя воздух на протяжении многих месяцев.¹⁸ Во время масштабных лесных пожаров в Северной Калифорнии уровень загрязнения воздуха в районе залива Сан-Франциско оценивался как один из самых высоких в мире¹⁹, а дым распространился через весь континент до Новой Англии.²⁰ И это только проекция будущего воздействия колебаний климата на риск развития рака. Например, климатические изменения могут привести к увеличению содержания в продуктах питания афлатоксина, — еще одного мощного канцерогена,²² вырабатываемого грибами, которые могут заражать основные сельскохозяйственные культуры.

Изменение климата затрудняет доступ к онкологической помощи

Климатические изменения могут разрушить всю структуру онкологической помощи. Успешная профилактика, диагностика и лечение рака требуют неоднократных визитов в медицинские учреждения. Это делает пациентов с диагнозом «рак» особенно уязвимыми перед природными катастрофами, препятствующими получению своевременной медицинской помощи.²³ Изменение климата влияет на частоту, интенсивность и характер погодных аномалий, делая их непредсказуемыми и не давая возможности обществу подготовиться к экстремальным погодным условиям и отреагировать на них.²⁴ Возьмем, к примеру, ураганы. Потепление атмосферы снижает скорость и повышает водоемкость ураганов,^{25, 26} что приводит к небывалым дождям, когда ураган оказывается над густонаселенным районом. Ураган Харви, например, обрушил в 2017 г. на Хьюстон самый сильный ливень в истории США.²⁷ Для онкологических пациентов, лишающихся из-за урагана доступа к медицинской помощи, это может иметь весьма серьезные для здоровья последствия и ухудшить прогноз. Недавнее исследование показало, что вероятность смерти пациентов с немелкоклеточным раком легкого возрастала, если курс лучевой терапии прерывался именно из-за урагана.²⁸

Климатические катаклизмы могут создать преграды лечебному процессу даже в том случае, если они происходят на удаленном расстоянии от лечебных учреждений. Например, ураган Мария в 2018 г. разрушил в Пуэрто-Рико фабрику, производившую контейнеры для внутривенных вливаний и обеспечивавшую ими всю континентальную территорию США. В результате возник дефицит и многие онкологические лечебные учреждения испытали проблемы с процедурой внутривенного введения препаратов.²⁹ Погодные катаклизмы могут нанести урон транспортным и коммуникационным системам, энергетическим станциям. (Тот же ураган Мария вывел из строя службы радиолучевой терапии на острове Пуэрто-Рико).³⁰ Отсутствие своевременной медицинской помощи особенно опасно для онкологических больных, поскольку любое промедление в диагностике и их лечении значительно ухудшает прогноз заболевания.²³

Экстремальные погодные явления несут угрозу также для лабораторной и клинической инфраструктуры, обслуживающей онкологические лечебные учреждения в США. Сейчас многие онкологические центры начали самостоятельно принимать меры, позволяющие без потерь пережить погодные катаклизмы. Например, новое здание Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга в Нью-Йорке, построенное после урагана Сэнди в 2012 г., было дополнительно укреплено, чтобы выдержать потенциальное затопление. Такие меры не только позволяют продолжать бесперебойную работу в любых погодных условиях, но постепенно становятся требованием местных строительных стандартов и частью федеральной политики. В сентябре 2016 г. *Федеральный регистр* опу-

бликовал окончательные требования к провайдерам и поставщикам страховых систем Medicare и Medicaid по готовности к чрезвычайным ситуациям.³¹ На 2019 г. Национальный институт рака (National Cancer Institute, NCI) аккредитовал 71 онкологический центр,³² а Онкологическая комиссия Американской коллегии хирургов (American College of Surgeons' Commission on Cancer, CoC) одобрила 1500 программ по лечению рака.³³ Насколько эти центры готовы к работе в чрезвычайных погодных условиях сейчас, нам неизвестно. Для обеспечения лучшей готовности и прозрачности информационные службы Medicare и Medicaid могли бы предоставлять сведения о том, насколько онкологические лечебные учреждения готовы к чрезвычайным ситуациям и каковы последствия несоблюдения предписанных мер. Кроме того, NCI и CoC могли бы включить положение об обеспечении готовности к чрезвычайным погодным ситуациям в список аккредитационных требований к онкологическим лечебным учреждениям, работающим в рамках программ Medicare и Medicaid, и обязать эти учреждения не только разработать план действий на случай чрезвычайных ситуаций, но и сделать его доступным для пациентов.

Структура онкологической помощи включает многочисленные взаимодействия с системой здравоохранения — от профилактики, скрининга и диагностики до наблюдения за пациентами, прошедшими лечение. Учреждения и службы системы здравоохранения, согласно данным Информационного управления по энергетике, занимают второе место по потреблению энергии,³⁴ и в 2013 г. углеродные выбросы в атмосферу, производимые только этим сектором в США, превысили углеродные выбросы во всей Великобритании.³⁵ Минимизация этих выбросов могла бы внести вклад в общие усилия по снижению загрязнения окружающей среды и способствовать таким образом улучшению результатов лечения онкологических пациентов.³⁶

Наибольший вклад в углеродные выбросы, которые производит система здравоохранения США, принадлежит больничному сектору и фармацевтической индустрии.^{34, 37} В клиниках основными источниками выбросов в атмосферу являются операционные блоки, потребляющие большое количество энергии для искусственной вентиляции и использующие для анестезии газы, которые могут загрязнять воздух в тысячи раз больше, чем углекислый газ.³⁸ Недавний анализ показал, что фармацевтическая промышленность является на 50% более углеродоемкой, чем автомобильная.³⁹ С учетом того, что в онкологии активно используются хирургические методы, лучевая терапия и фармакотерапия, она в значительной степени ответственна за углеродные выбросы в атмосферу.

Пока нет исследований, посвященных влиянию углеродных выбросов в атмосферу на результаты лечения рака. Некоторые источники загрязнения, характерные для онкологического сектора, приведены в табл. 1. Профилактика и ранняя диагностика рака обычно осуществляются в медицинских учреждениях первичного звена, в то время

Таблица 1. Источники выброса парниковых газов онкологическим сектором здравоохранения и предлагаемые меры по их уменьшению

Источники выброса парниковых газов		Предлагаемые меры
Энергия	Расход энергии на местах и влияние источников энергии на окружающую среду	Увеличить использование возобновляемой энергии, генерируемой на местах; применять энергосберегающие стратегии для отопления, вентиляции и кондиционирования воздуха
Фармакотерапия	Препараты для химиотерапии и иммунотерапии, хирургические анестетики	Способствовать тому, чтобы фармацевтические компании публиковали отчеты о выбросах углеродсодержащих веществ в атмосферу; отдавать предпочтение предприятиям, контролирующим вредные выбросы
Медицинские приборы	Оборудование для визуализационных исследований, хирургии, лучевой терапии, системной терапии, паллиативного ухода	Использовать менее энергоемкое оборудование; поощрять экологически безопасные производства
Питание	Производство, доставка и утилизация отходов	Снизить потребление красного и переработанного мяса; увеличить использование местных экологически чистых продуктов; уменьшить потери и отходы
Транспорт	Поездки пациентов и персонала, доставка оборудования, материалов и лекарственных препаратов	Сделать доступным проезд к медицинским учреждениям на общественном транспорте; поощрять использование телемедицины для врачебных консультаций в период наблюдения
Закупки и поставки	Защитные средства для персонала, расходные материалы, реактивы и другие средства для лабораторных и патологических исследований	Поощрять публикацию поставщиками отчетов о выбросах в атмосферу; отдавать предпочтение предприятиям с низкими выбросами вредных веществ
Отходы	Медицинские и пищевые отходы	Минимизация отходов, экологичная их утилизация

как специальные диагностические исследования, стадирование и лечение (хирургические операции, химио- и лучевая терапия) проводятся в специализированных онкологических центрах. Медицинское оборудование является неотъемлемой принадлежностью эффективного онкологического скрининга, диагностики, лечения, реабилитации и паллиативного ухода. Энергетические затраты на эти нужды, а также на производство, упаковку, перевозку оборудования и лекарственных средств вносят немалый вклад в создание парникового эффекта.

Тем не менее именно в онкологическом секторе есть возможности для снижения выброса парниковых газов: можно усовершенствовать систему вентиляции в операционных блоках в зависимости от потребностей; газы, используемые в анестезиологии, улавливать, чтобы не допустить их утечки в атмосферу, или по крайней мере ранжировать их в зависимости от вклада в парниковый эффект; использовать менее энергоемкие томографы. В онкологических лечебных учреждениях можно сделать и многое другое. Система здравоохранения совершает закупки огромного количества различной продукции, и, соответственно, следует попытаться изыскать возможности для снижения загрязнения окружающей среды и в этом секторе, отдавая предпочтение производителям, перевозчикам и утилизаторам отходов, использующим энергосберегающие технологии.³⁵

Транспортировка пациентов и персонала в специализированные онкологические центры также является одним из факторов влияния системы здравоохранения на состояние окружающей среды. Помимо мер, направленных на снижение

вредных выбросов в атмосферу, производимых системой здравоохранения и медицинской/фармацевтической промышленностью, следует принять меры по децентрализации онкологической помощи, что может послужить на пользу как пациентам, так и окружающей среде (хотя это осуществимо не для всех видов лечения). В частности, централизация онкохирургии позволила значительно улучшить результаты лечения при некоторых видах рака:^{40–42} использование возможностей телемедицины вместо многократных визитов к врачу в период наблюдения⁴³ и выбор тактики лучевой терапии, минимизирующей количество сеансов,⁴⁴ не только уменьшат вред, наносимый окружающей среде транспортными средствами, но и улучшат качество онкологической помощи, поскольку многие исследования показывают, что длительные поездки и перемещения больных связаны со снижением их комплаентности.^{45, 46}

Транспортные выбросы также вносят значительный вклад в изменение климата.⁴⁷ Онкологическое сообщество может поддерживать политику и различные меры, поощряющие отказ от личных автомобилей в пользу общественного транспорта, а также активные способы передвижения, такие как ходьба пешком и езда на велосипеде. Эти меры не только способствуют уменьшению вредного воздействия выхлопных газов,⁴⁸ но снижают риск развития рака^{49, 50} и улучшают прогноз за счет повышения физической активности.^{51, 52}

Некоторые онкологические лечебные учреждения провели оценку собственных углеродных выбросов в окружающую среду и начали процесс по их нейтрализации. Однако доля таких лечебных учреждений невелика и отстает

от других секторов экономики.⁵³ Сейчас неизвестно, сколько конкретно лечебных онкологических учреждений оценивают влияние своей деятельности на окружающую среду. Поощрение подобных мер, например, с помощью аккредитации NCI и CoC, могло бы помочь оценить возможности для снижения вреда, наносимого окружающей среде системой здравоохранения, и послужить стимулом для дальнейших усилий в этой области.

Дополнительные преимущества для здоровья от смягчения климатических изменений

Поскольку многие антропогенные факторы, стимулирующие климатические изменения, одновременно являются канцерогенными,⁵⁴ усилия по уменьшению их воздействия несут дополнительные преимущества для здоровья, особенно в отношении профилактики и исходов онкологических заболеваний. Для всех, кто связан с профилактикой и лечением рака, слишком многое зависит от изменений климата и использования ископаемых видов топлива, доля которых составляет 80% загрязнения окружающей среды углеродсодержащими соединениями.⁵⁵ Следовательно, все, кто занимается лечением рака, имеют веские причины для активного участия в разработке глобальных планов по смягчению климатических изменений.⁵⁶ Например, продукты загрязнения воздуха, наносящие непосредственный вред здоровью, выделяются в атмосферу в результате процессов горения, которые также способствуют выбросу парниковых газов.⁵⁷ Клиники и особенно операционные блоки, использующие энергосберегающие технологии, снижают одновременно и парниковый эффект, и загрязнение воздуха канцерогенными веществами. Использование общественного транспорта и активных способов передвижения способствует повышению физической нагрузки, снижению риска развития рака^{49, 50} и улучшению выживаемости онкологических больных.^{51, 52}

Учитывая положительный эффект от смягчения климатических изменений, работники здравоохранения должны использовать все возможности, чтобы внести свой вклад в разработку экологической политики, подчеркивая воздействие вредных выбросов в атмосферу на заболеваемость раком и выживаемость онкологических больных, а также выступая против попыток отменить законы о защите окружающей среды.⁵⁸

За последние три года было предпринято несколько попыток внести изменения в Закон о чистом воздухе (Clean Air Act),⁵⁹ который позволил на 74% снизить выбросы в атмосферу шести наиболее опасных веществ, в том числе канцерогенных, при этом валовой национальный продукт вырос на 275% с 1970 по 2016 г.⁶⁰ Следует отметить, что в период с 2016 по 2018 г. впервые после нескольких десятилетий прогресса загрязнение воздуха увеличилось, вероятно, вследствие ослабления контроля за выполнением Закона о чистом воздухе.⁶¹

Некоторые модели пищевого поведения также оказывают негативное влияние как на здоровье, так и на состояние окружающей среды.^{62, 63} Неправильное питание является одной из ведущих причин преждевременной смерти,⁶⁴ и сельскохозяйственный сектор экономики ответственен примерно за 30% антропогенных выбросов парниковых газов по всему миру.^{65, 66} Производство мяса жвачных животных оказывает наибольшее воздействие на окружающую среду, в то время как выпуск растительных продуктов связан с гораздо меньшим количеством неблагоприятных экологических эффектов в расчете на единицу веса, порцию, единицу потребляемой энергии и массу белка.⁶⁷ Кроме того, Международное агентство по изучению рака (International Agency for Research on Cancer) классифицирует переработанное мясо как канцероген и связывает потребление красного мяса с повышенным риском колоректального рака.⁶⁸ Замена продуктов животного происхождения на растительные в рекомендациях по питанию для онкологических больных и внесение соответствующих изменений в меню онкологических лечебных учреждений будет полезным как для здоровья людей, так и для окружающей среды.^{62, 69}

Хотя некоторым может показаться, что эти проблемы выходят за рамки компетенции онкологических служб, стоит задуматься над основной задачей онкологии, которая заключается в искоренении рака. Изменения климата и зависимость от ископаемых видов топлива отдаляют нас от этой цели. Однако если те, кто посвятил свою жизнь борьбе с раком, будут разъяснять обществу, что борьба с климатическими изменениями и уменьшение использования ископаемых видов топлива помогает предотвратить развитие рака и способствует улучшению выживаемости онкологических больных, мы сможем увидеть результаты наших действий и приблизиться к достижению этой цели.

Литература

- Jemal A, Torre L, Soerjomataram I, Bray F. The Cancer Atlas. 3rd ed. American Cancer Society; 2019.
- Dagenais GR, Leong DP, Rangarajan S, et al. Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:785-794.
- GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1684-1735.
- Siegel RL, Jemal A, Wender RC, Gansler T, Ma J, Brawley OW. An assessment of progress in cancer control. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:329-339.
- Yabroff KR, Gansler T, Wender RC, Cullen KJ, Brawley OW. Minimizing the burden of cancer in the United States: goals for a high-performing health care system. *CA Cancer J Clin*. 2019;69:166-183.
- Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 32 cancer groups, 1990 to 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2017;3:524-548.

7. Ryan B, Franklin RC, Burkle FM Jr, et al. Identifying and describing the impact of cyclone, storm and flood related disasters on treatment management, care and exacerbations of non-communicable diseases and the implications for public health. *PLoS Curr.* 2015;1:7.
8. Risser MD, Wehner MF. Attributable human-induced changes in the likelihood and magnitude of the observed extreme precipitation during hurricane Harvey. *Geophys Res Lett.* 2017;44:12-457.
9. Friedrich MJ. Determining health effects of hazardous materials released during hurricane Harvey. *JAMA.* 2017;318:2283-2285.
10. International Agency for Research on Cancer. Polychlorinated Dibenzopara-Dioxins and polychlorinated dibenzofurans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 69. World Health Organization/International Agency for Research on Cancer; 1997. Accessed March 17, 2020. publications.iarc.fr/87
11. Westerling AL. Increasing Western US forest wildfire activity: sensitivity to changes in the timing of spring. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371:20160373.
12. Westerling AL, Hidalgo HG, Cayan DR, Swetnam TW. Warming and earlier spring increase western U.S. forest wildfire activity. *Science.* 2006;313:940-943.
13. Dennison PE, Brewer SC, Arnold JD, Moritz MA. Large wildfire trends in the western United States, 1984-2011. *Geophys Res Lett.* 2014;41:2928-2933.
14. Littell JS, McKenzie D, Peterson DL, Westerling AL. Climate and wildfire area burned in western U.S. ecoprovinces, 1916-2003. *Ecol Appl.* 2009;19:1003-1021.
15. Williams AP, Abatzoglou JT. Recent advances and remaining uncertainties in resolving past and future climate effects on global fire activity. *Curr Clim Change Rep.* 2016;2:1-14.
16. Liu JC, Mickley LJ, Sulprizio MP, et al. Particulate air pollution from wildfires in the Western US under climate change. *Clim Change.* 2016;138:655-666.
17. US Environmental Protection Agency. Wildfire Smoke A Guide for Public Health Officials. US Environmental Protection Agency; 2019. Accessed March 6, 2020. epa.gov/airnow/wildfire-smoke/wildfire-smoke-guide-revised-2019.pdf
18. Jaffe D, Hafner W, Chand D, Westerling A, Spracklen D. Interannual variations in PM_{2.5} due to wildfires in the Western United States. *Environ Sci Technol.* 2008;42:2812-2818.
19. Dineen JK, Wu G. Northern California air quality rated the worst in the world, conditions 'hazardous.' *San Francisco Chronicle.* November 16, 2028. Accessed March 6, 2020. sfchronicle.com/california-wildfires/article/Smoke-still-plagues-Bay-Area-skies-a-week-after-13394932.php
20. Picon A. Smoke from California wildfires to reach New England. *Boston Globe.* November 12, 2018. Accessed March 6, 2020. bostonglobe.com/metro/2018/11/12/smoke-from-california-wildfires-reach-new-england/cwPRIQrrtpTdH6alTPGhMI/story.html
21. Battilani P, Toscano P, Van der Fels-Klerx HJ, et al. Aflatoxin B1 contamination in maize in Europe increases due to climate change. *Sci Rep.* 2016;6:24328.
22. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Aflatoxins. In: International Agency for Research on Cancer, ed. Chemical Agents and Related Occupations. A Review of Human Carcinogens. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 100F. IARC Press; 2018:225-248. Accessed March 6, 2020. monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100F-23.pdf
23. Man RX, Lack DA, Wyatt CE, Murray V. The effect of natural disasters on cancer care: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2018;19:e482-e499.
24. Watts N, Amann M, Ayeb-Karlsson S, et al. The Lancet Countdown on health and climate change: from 25 years of inaction to a global transformation for public health. *Lancet.* 2018;391:581-630.
25. Kossin JP. A global slowdown of tropical-cyclone translation speed. *Nature.* 2018;558:104-107.
26. Shultz JM, Kossin JP, Ettman C, Kinney PL, Galea S. The 2017 perfect storm season, climate change, and environmental injustice. *Lancet Planet Health.* 2018;2:e370-e371.
27. Emanuel K. Assessing the present and future probability of Hurricane Harvey's rainfall. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114:12681-12684.
28. Nogueira LM, Sahar L, Efstathiou JA, Jemal A, Yabroff KR. Association between declared hurricane disasters and survival of patients with lung cancer undergoing radiation treatment. *JAMA.* 2019;322:269-271.
29. US Food and Drug Administration. FDA News Release: FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., updates on some ongoing shortages related to IV fluids. US Food and Drug Administration; 2018. Accessed March 6, 2020. fda.gov/news-events/press-announcements/fda-commissioner-scott-gottlieb-md-updates-some-ongoing-shortages-related-iv-fluids
30. Lopez-Araujo J, Burnett OL. Letter from Puerto Rico: the state of radiation oncology after Maria's landfall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;99:1071-1072.
31. Centers for Medicare and Medicaid Services. Emergency Preparedness Requirements for Medicare and Medicaid Participating Providers and Suppliers: Final Rule. Accessed March 6, 2020. cms.gov/Medicare/Provider-Enrollment-and-Certification/SurveyCertEmergPrep/Emergency-Prep-Rule
32. National Cancer Institute. NCI-Designated Cancer Centers. cancer.gov/research/nci-role/cancer-centers
33. Mallin K, Browner A, Palis B, et al. Incident cases captured in the National Cancer Database compared with those in U.S. population based central cancer registries in 2012-2014. *Ann Surg Oncol.* 2019;26:1604-1612.
34. Eckelman MJ, Sherman J. Environmental impacts of the U.S. health care system and effects on public health. *PLoS One.* 2016;11:e0157014.
35. Bouley T, Roschnik S, Karliner J, et al. Climate-Smart Healthcare: Low-Carbon and Resilience Strategies for the Health Sector. Investing in Climate Change and Health Series. World Bank Group; 2017. Accessed March 6, 2020. documents.worldbank.org/curated/en/322251495434571418/pdf/113572-WP-PUBLIC-FINAL-WBG-Climate-smart-Healthcare-002.pdf
36. Sherman JD, MacNeill A, Thiel C. Reducing pollution from the health care industry. *JAMA.* 2019;322:1043-1044.
37. Chung JW, Meltzer DO. Estimate of the carbon footprint of the US health care sector. *JAMA.* 2009;302:1970-1972.
38. MacNeill AJ, Lillywhite R, Brown CJ. The impact of surgery on global climate: a carbon footprinting study of operating theatres in three health systems. *Lancet Planet Health.* 2017;1:e381-e388.
39. Belkhir L, Elmehri A. Carbon footprint of the global pharmaceutical industry and relative impact of its major players. *J Cleaner Production.* 2019;214:185-194.
40. Sario J. The impact of facility volume/size on breast cancer treatment and outcome. *Am Surg.* 2010;76:1333-1337.
41. Chapman BC, Paniccia A, Hosokawa PW, et al. Impact of facility type and surgical volume on 10-year survival in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2017;224:362-372.
42. Joshi SS, Handorf EA, Zibelman M, et al. Treatment facility volume and survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: a registry-based analysis. *Eur Urol.* 2018;74:387-393.
43. American Society of Clinical Oncology. The state of cancer care in America, 2017: a report by the American Society of Clinical Oncology. *J Oncol Pract.* 2017;13:e353-e394.
44. Coombs NJ, Coombs JM, Vaidya UJ, et al. Environmental and social benefits of the targeted intraoperative

- radiotherapy for breast cancer: data from UK TARGIT-A trial centres and two UK NHS hospitals offering TARGIT IORT. *BMJ Open*. 2016;6:e010703.
45. Goyal S, Chandwani S, Haffty BG, Demissie K. Effect of travel distance and time to radiotherapy on likelihood of receiving mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1095-1101.
 46. Lin CC, Bruinooge SS, Kirkwood MK, et al. Association between geographic access to cancer care, insurance, and receipt of chemotherapy: geographic distribution of oncologists and travel distance. *J Clin Oncol*. 2015;33:3177-3185.
 47. US Environmental Protection Agency. Sources of Greenhouse Gas Emissions. US Environmental Protection Agency. Accessed March 6, 2020. epa.gov/ghgemissions/sources-greenhouse-gas-emissions
 48. Woodcock J, Edwards P, Tonne C, et al. Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: urban land transport. *Lancet*. 2009;374:1930-1943.
 49. Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, et al. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. *Colorectal Dis*. 2009;11:689-701.
 50. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, et al. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007;18:137-157.
 51. Demark-Wahnefried W. Cancer survival: time to get moving? Data accumulate suggesting a link between physical activity and cancer survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:3517-3518.
 52. Demark-Wahnefried W, Schmitz KH, Alfano CM, et al. Weight management and physical activity throughout the cancer care continuum. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:64-89.
 53. Senay E, Landrigan PJ. Assessment of environmental sustainability and corporate social responsibility reporting by large health care organizations. *JAMA Netw Open*. 2018;1:e180975.
 54. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, et al. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol*. 2013;14:1262-1263.
 55. International Energy Agency. Energy and Climate Change. World Energy Outlook Special Report. International Energy Agency; 2015. Accessed March 6, 2020. webstore.iea.org/weo-2015-special-report-energy-and-climate-change
 56. Watts N, Adger WN, Agnolucci P, et al. Health and climate change: policy responses to protect public health. *Lancet*. 2015;386:1861-1914.
 57. US Environmental Protection Agency. Regulatory Impact Analysis for the Review of the Clean Power Plan: Proposal. EPA Office of Air Quality Planning and Standards, Health and Environmental Impacts Division, US Environmental Protection Agency; 2017.
 58. Chan M. Achieving a cleaner, more sustainable, and healthier future. *Lancet*. 2015;386:e27-e28.
 59. McCarthy G, Bernstein A. Combating EPA rollbacks—health care’s response to a retreat on climate. *N Engl J Med*. 2019;381:696-698.
 60. US Environmental Protection Agency. Our Nation’s Air. Accessed March 6, 2020. gispub.epa.gov/air/trendreport/2019/#growth_w_cleaner_air
 61. Clay K, Muller NZ. Recent Increases in Air Pollution: Evidence and Implications for Mortality. National Bureau of Economic Research; 2019.
 62. Springmann M, Godfray HC, Rayner M, Scarborough P. Analysis and valuation of the health and climate change cobenefits of dietary change. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016;113:4146-4151.
 63. Tilman D, Clark M. Global diets link environmental sustainability and human health. *Nature*. 2014;515:518-522.
 64. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019;393:1958-1972.
 65. Smith KR, Woodward A, Campbell-Lendrum D, et al. Chapter 11. Human health: impacts, adaptation, and cobenefits. In: Field CB, Barros VR, Dokken DJ, et al, eds. *Climate Change 2014: Impacts, Adaptation, and Vulnerability. Part A: Global and Sectoral Aspects. Contribution of Working Group II to the Fifth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*. Cambridge University Press; 2014:709-754.
 66. Vermeulen SJ, Campbell BM, Ingram JSI. Climate change and food systems. *Annu Rev Environ Resources*. 2012;37:195-222.
 67. Clune S, Crossin E, Verghese K. Systematic review of greenhouse gas emissions for different fresh food categories. *J Cleaner Production*. 2017;140:766-783.
 68. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. 2015;16:599-1600.
 69. Harwatt H, Sabate J, Eshel G, Soret S, Ripple W. Substituting beans for beef as a contribution toward US climate change targets. *Clim Change*. 2017;143:261-270.

Медицинские центры рекламируют преимущества скрининга рака легкого, но редко обращают внимание на потенциальные риски

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2020;70(4):319–320. © 2020 American Cancer Society

«В клинических руководствах говорится о том, что пациенты должны осознавать все преимущества и риски скрининга, прежде чем принять решение об участии в скрининговых программах... Предоставляя одностороннюю информацию, эти веб-сайты не способствуют принятию потенциальными пользователями информированного решения.»

Стивен Кларк
(Stephen Clark, MD, MPH)

Новое исследование, посвященное анализу веб-сайтов, представляющих программы скрининга рака легкого, установило, что, хотя все сайты разъясняют преимущества скрининга с использованием низкодозной компьютерной томографии, меньше половины из них упоминают о потенциальных рисках. Результаты исследования опубликованы в JAMA Internal Medicine (онлайн версия, 13 апреля, 2020. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0111).

По данным Национального исследования скрининга рака легкого (National Lung Screening Trial), в 2011 г. смертность от этого заболевания среди лиц, входящих в группу высокого риска и ежегодно проходивших скрининг с использованием низкодозной компьютерной томографии (КТ), снизилась на 20 % (по сравнению с контрольной группой, в которой обследование велось с помощью обычной рентгенографии грудной клетки). Однако КТ-скрининг имеет свои риски,

которые включают ложноположительные и ложноотрицательные результаты, воздействие радиации и гипердиагностику. Именно поэтому в клинических руководствах многих организаций, в том числе Американской рабочей группы по профилактике заболеваний (United States Preventive Services Task Force), Американского противоракового общества (American Cancer Society), Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network), Американского торакального общества (American Thoracic Society) и Американской коллегии врачей-пульмонологов (American College of Chest Physicians), подчеркивается необходимость понимания пациентами как преимуществ, так и возможных рисков скрининга. В них также призывают специалистов проводить консультации с пациентами, чтобы помочь им принять адекватное решение относительно прохождения скрининга.

По словам ведущего автора исследования Стивена Кларка, преподавателя, обладателя Национального гранта в области первичной медицинской помощи, научного сотрудника Университета Северной Каролины в Чапел Хилле (Chapel Hill), он и его коллеги оценивали представленную информацию о преимуществах и потенциальном последствии скрининга на веб-сайтах 162 программ по скринингу рака легкого. «Мы не нашли аналогов нашего исследования в опубликованной литературе», – подчеркнул он.

По словам доктора Кларка, их исследовательская группа предполагала и в итоге подтвердила, что на многих сайтах презентация программ скрининга является ограниченной и не согласуется с действующими клиническими руководствами, а именно: «Клинические руководства говорят о том, что пациенты должны понимать преимущества и риски скрининга, прежде чем принять решение об участии

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Информация, касающаяся скрининга рака легкого, которую медицинские центры помещают на своих веб-сайтах, часто является неполной.
- Потенциальные преимущества скрининга освещаются на сайтах вдвое чаще, чем потенциальный риск (98 % vs 48 %).
- Только 22% из 162 медицинских сайтов, включенных в исследование, рекомендовали принимать решение об участии в скрининге совместно с врачом первичного звена.

в программе. Предоставляя одностороннюю информацию, эти веб-сайты не способствуют принятию потенциальными пользователями информированного решения».

Детали исследования

Доктор Кларк и его коллеги с 31 декабря 2018 г. по 31 января 2019 г. провели в Интернете поиск информации о скрининге рака легкого на веб-сайтах различных медицинских центров. Они нашли 162 сайта, из которых 81 принадлежит крупным медицинским центрам, осуществляющим, помимо лечебной, научную деятельность (академические центры), и столько же сайтов – произвольно выбранным локальным медицинским центрам, расположенным в тех же штатах (чтобы исключить возможные географические различия). Затем они оценили помещенную на сайтах информацию о пользе и потенциальном риске скрининга рака легкого и рекомендации по скринингу, данные на этих сайтах.

Результаты исследования

Краткое изложение выводов исследователей заключается в следующем:

Большинство из 162 сайтов представляли преимущества скрининга гораздо чаще, чем любой потенциальный риск: 159 сайтов (98 %) содержали информацию о пользе, но только 78 (48 %) о потенциальных рисках ($P < 0,01$).

Медицинские центры академической направленности чаще приводили статистическую информацию о преимуществах скрининга (относительное и абсолютное снижение риска) по сравнению с локальными центрами: 44 сайта (54 %) по сравнению с 26 (32 %) ($P = 0,01$). Оба типа веб-сайтов охотнее размещали данные Национального исследования скрининга рака легкого об относительном снижении риска смерти от этого вида рака (20 %), чем об абсолютном снижении риска (3 предотвращенные смерти на 1000 человек, прошедших скрининг).

Наиболее часто упоминавшимся отрицательным эффектом скрининга на обоих типах сайтов была вероятность ложноположительных результатов (72 сайта [44 %]), реже всего упоминалась гипердиагностика (11 сайтов [7 %]). Ни один из сайтов не привел все пять потенциальных рисков, перечисленных в клинических рекомендациях Американской рабочей группы по профилактике заболеваний, а именно: ложноположительные результаты, ложноотрицательные результаты, гипердиагностику, воздействие радиации и случайные находки.

Медицинские центры академической направленности сообщали о любом потенциальном риске скрининга чаще, чем локальные медицинские центры – 46 сайтов (57 %) vs 32 (40 %); $P = 0,03$. То же самое можно сказать относительно вреда облучения (35 сайтов [43 %] vs 20 [25 %]; $P = 0,01$) и гипердиагностики (11 сайтов [14 %] vs 0 [0 %]; $P < 0,01$).

Локальные медицинские центры реже, чем академические, давали четкие рекомендации о необходимости взвешенной оценки со стороны населения о преимуществах и потенциальных рисках

прежде, чем принять решение о скрининге (15 сайтов [19 %] vs 28 [35 %]; $P = 0,02$). Лишь 29 сайтов (18 %) рекомендовали обсудить плюсы и минусы скрининга с врачом первичного звена. Только 85 сайтов (52 %) направляли к врачу первичного звена, и всего 25 из них (29 %) советовали получить у врача первичного звена направление на скрининг.

Анализ результатов исследования

Роберт А. Смит (Robert A. Smith, PhD), вице-президент Американского противоракового общества в Атланте (Джорджия), отвечающий за программу скрининга рака, говорит, что его не удивили результаты исследования. «К сожалению, это то, чего следует ожидать от системы, которая не готова к подобным дискуссиям, не знает, когда такие дискуссии должны иметь место, какую информацию необходимо предоставлять пациентам и как добиться того, чтобы они понимали разницу между относительным и абсолютным риском смерти от рака легкого, а также то, как скрининг может повлиять на эти риски», – сообщил он.

В сопровождающей редакционной статье Стивена Волошина (Steven Woloshin, MD, MS), Уильяма Блэка (William C. Black, MD) и Барнета Крамера (Barnett S. Kramer, MD, MPH) написано, что выводы, которые можно сделать из этого «прекрасно проведенного исследования, разочаровывают, хотя и не удивляют. Разочаровывают, потому что информация о скрининге с учетом реального соотношения его плюсов и минусов должна быть прозрачной и сбалансированной. Не удивляют, потому что любая информация о диагностических тестах, лечении, медицинских процедурах часто подается подобным образом, и это приводит к тому, что пациенты начинают видеть только преимущества и недооценивают риски».

Доктор Волошин и его коллеги выражают озабоченность по поводу уместности существования веб-сайтов, «которые, по сути, являются рекламой скрининга». Кроме того, они подчеркивают, что целью скрининга является «выявление не возможно большего числа случаев

рака, а тех случаев, когда скрининг может принести реальную пользу. Аналогичным образом целью веб-сайтов, посвященных скринингу рака легкого, должно быть привлечение к участию в скрининге не возможно большего числа людей, а тех, кто имеет для этого показания и полностью информирован о возможных рисках». Исследование, по их заключению, наглядно демонстрирует, какую большую работу еще надо провести, чтобы сделать подобные сайты действительно полезными для населения.

Доктор Кларк выразил оптимизм по поводу того, что исследование может послужить толчком к началу диалога, касающегося содержания веб-сайтов медицинских центров. «Мы надеемся, что это приведет к выработке стандартов, в соответствии с которыми медицинская информация должна быть представлена на веб-сайтах медицинских организаций в соответствии с уже существующим Международным сотрудничеством по стандартам в сфере средств поддержки принятия решений пациентами (The International Patient Decision Aid Standards, IPDAS), – сказал он. – Возможно, в будущем появятся законы, регулирующие предоставление медицинской информации в Интернете, чтобы обеспечить сбалансированность и/или точность этой информации для потребителей, однако уже сейчас, не дожидаясь принятия законов, мы сможем, надеюсь, улучшить содержание сайтов, работая с медицинским сообществом».

Доктор Кларк и его коллеги по исследованию полагают, что их работа поможет мотивировать клиницистов к диалогу с пациентами и принятию совместных решений относительно участия в скрининговых программах с учетом объективных показателей здоровья и личных предпочтений пациента. «Медицинские работники смогут по-новому взглянуть на сайты своих учреждений и при необходимости внести изменения», – говорит он. – Кроме того, и это также важно, клиницисты должны продолжать вовлекать пациентов в диалог об отказе от курения, что является лучшим средством профилактики рака легкого».

doi: 10.3322/caac.21625

Проксимальные зубчатые полипы повышают риск развития колоректального рака в будущем

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2020;70(5):317–318. © 2020 American Cancer Society

Хотя общеизвестно, что пациенты с зубчатыми полипами (ЗП) имеют повышенный риск развития колоректального рака (КРР), действующие клинические руководства основаны на ограниченных данных относительно величины риска, ассоциированного с крупными (>1 см) или мелкими (<1 см) ЗП. Крупное ретроспективное когортное исследование, результаты которого опубликованы в журнале *Gastroenterology* (онлайн-версия, 7 февраля 2020 г.; doi:10.1053/1j.gastro.2019.10.026), предоставляет более точную информацию, касающуюся этой связи.

Детали исследования

В исследовании использовалась база данных отделения компании Kaiser Permanente (одна из крупнейших в США страховых медицинских компаний. – Прим. ред.) в Северной Калифорнии. База содержала данные о 4,3 млн пациентов из 21 медицинского центра. Пациенты проживали

в городах, пригородах и сельской местности и принадлежали к различным этническим и социальным группам населения. Исследователи выявили почти 450 тыс. пациентов, проходивших колоноскопию. После исключения тех, кто имел в анамнезе полипы или КРР, подтвержденные генетические синдромы и другие критерии исключения, были отобраны 233 393 пациента, которые вошли в опытную группу. Возраст пациентов составил от 50 до 85 лет; первая колоноскопия была выполнена всем в период с 2006 по 2016 г. Более половины участников были старше 60 лет; преобладали женщины, большинство пациентов были представителями белой расы, нелатиноамериканского происхождения. Все процедуры колоноскопии выполнялись либо амбулаторно в медицинских центрах, либо в стационаре. Почти треть процедур составила скрининговая колоноскопия.

ЗП, выявленные у пациентов, были классифицированы по размеру и локализации

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Проксимальные зубчатые полипы, особенно крупные, связаны с повышенным риском образования КРР.
- Результаты исследования согласуются с рекомендациями Американской объединенной рабочей группы (USMSTF) о проведении последующей колоноскопии через 3 года после выявления крупных (>1 см) СЗП и через 5–10 лет после выявления мелких СЗП.

(проксимальные и дистальные), но не по гистологическому типу. Поскольку у многих пациентов колоноскопия выполнялась до начала использования современных гистологических критериев для диагностики сидячих зубчатых повреждений (также известных как сидячие зубчатые аденомы, или сидячие зубчатые полипы) и поскольку между патологами существовали некоторые разногласия по классификации полипов зубчатого типа, исследователи использовали более общий термин – «зубчатые полипы» (ЗП), который объединяет гиперпластические полипы (ГП), традиционные зубчатые аденомы, сидячие зубчатые повреждения (СЗП) и неспецифические ЗП. Хотя исследования и показывают, что риск развития КРР выше у пациентов с диагнозом СЗП, чем с диагнозом ГП, эти две формы, по мнению гастроэнтеролога из медицинского центра Санта Клара и исследователя отделения Kaiser Permanente в Северной Калифорнии Дэна Ли (Dan Li, MD), иногда трудно различить при микроскопическом исследовании.

Относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) вычислялись для КРР, диагностированного через год или более после колоноскопии, показавшей наличие или отсутствие полипов. Учитывались возраст пациента, пол, этническая принадлежность, история курения и год проведения колоноскопии.



Фото предоставлено Дэном Ли

Результаты исследования

По результатам первой колоноскопии у 233 393 обследованных пациентов исследователи обнаружили следующее:

- у 173 257 пациентов полипы не были выявлены;
- 11 505 пациентов имели не менее 1 проксимального ЗП;
- у 12 080 пациентов найдены по крайней мере 1 проксимальный ЗП и синхронная аденома;
- у 19 410 пациентов отмечен как минимум 1 дистальный ЗП;
- 17 141 пациент был классифицирован как имеющий по крайней мере 1 дистальный ЗП и синхронную аденому.

Среди пациентов с проксимальными ЗП в общей сложности 1293 имели крупные полипы, 9808 – мелкие. Пациенты и с крупными, и с мелкими проксимальными полипами были отнесены к группе с крупными полипами. Дистальные полипы не анализировались с точки зрения размера, поскольку число пациентов только с крупными дистальными ЗП было бы слишком мало для статистически достоверных результатов.

Медиана периода наблюдения после колоноскопии составляла от 1 до 3,6 года. В исследуемой группе было 445 случаев случайно выявленного КРР, диагностированного больше года после колоноскопии.

Суммарная заболеваемость КРР на тысячу человек через 5 и 10 лет после колоноскопии по подгруппам ЗП составила:

- при отсутствии полипов: 1,2 (при 95 % ДИ от 1,0 до 1,4) через 5 лет и 4,7 (при 95 % ДИ от 4,0 до 5,6) через 10 лет;
- при проксимальных мелких ЗП: 2,5 (при 95 % ДИ от 1,4 до 4,3) через 5 лет и 14,8 (при 95 % ДИ от 9,0 до 24,3) через 10 лет;
- при проксимальных крупных ЗП: 6,2 (при 95 % ДИ от 2,3 до 17,0) через 5 лет и 30,2 (при 95 % ДИ от 13,2 до 68,4) через 10 лет;
- при дистальных ЗП: 1,7 (при 95 % ДИ от 1,1 до 2,6) через 5 лет и 5,9

(при 95 % ДИ от 3,6 до 9,5) через 10 лет;

- при проксимальных ЗП с синхронной аденомой: 4,2 (при 95 % ДИ от 2,9 до 6,3) через 5 лет и 26,0 (при 95 % ДИ от 16,1 до 42,0) через 10 лет;
- при дистальных ЗП с синхронной аденомой: 3,0 (при 95 % ДИ от 2,0 до 4,5) через 5 лет и 12,1 (при 95 % ДИ от 6,2 до 23,5) через 10 лет.

«Данные этого исследования подтвердили нашу гипотезу о том, что проксимальные зубчатые полипы, особенно большого размера, связаны с повышенным риском развития колоректального рака, а значит, требуют тщательного наблюдения, – говорит доктор Ли. – Кроме того, наши данные согласуются с действующими рекомендациями Американской объединенной рабочей группы (United States Multi-Society Task Force, USMSTF), в том числе с проведением колоноскопии раз в 3 года при крупных зубчатых полипах и с более редкими интервалами при полипах небольшого размера».

Анализ результатов

«Я могу только похвалить это исследование, – говорит Дурадо Брукс (Durado Brooks, MD, MPH), вице-президент по науке борьбы с раком Американского противоракового общества в Атланте, штат Джорджия. – Компания Kaiser сделала большой шаг вперед в проведении такого рода исследований, особенно в области скрининга колоректального рака, благодаря обширной электронной базе данных, содержащей информацию об огромном числе пациентов и их клинических исходах. Это практически беспрецедентное исследование. Честно говоря, у нас найдется немного организаций, способных провести подобную работу».

«Сильной стороной нашего исследования является то, что в нем практически отсутствовали погрешности, связанные с отбором пациентов, – говорит доктор Ли. – Кроме того, мы использовали в качестве первичной конечной точки забо-

леваемость колоректальным раком, в то время как во многих исследованиях до нас использовали прогрессирующее неоплазии или аденомы высокого риска».

Хотя исследование имело некоторые ограничения, как отмечает доктор Брукс, авторы говорили о них открыто. Одним из таких ограничений, по мнению доктора Ли, была невозможность оценить риск возникновения КРР в отдельных подгруппах, например, сравнить подгруппы с СЗП и ГП. «Это предмет для дальнейших исследований, – говорит он. – Кроме того необходимо более тщательно оценить риск у пациентов с синхронными конвенциональными аденомами и зубчатыми полипами».

По мнению доктора Брукса, исследование является еще одним напоминанием о том, что такие повреждения могут значительно повлиять на риск развития КРР, и, следовательно, врачи должны быть предельно внимательны в том, что касается его выявления. «Я считаю, – говорит доктор Брукс, – что результаты этого исследования должны послужить руководством для морфологов и гастроэнтерологов в их действиях по выявлению и правильному ведению пациентов с такими повреждениями».

Доктор Брукс полагает, что данные исследования также помогут врачам первичного звена. «Они должны будут внимательнее относиться к результатам гистопатологических исследований после колоноскопии. Важно не просто удалить полипы, но обратить внимание на их природу, число и локализацию, поскольку по этим факторам определяют, кто из пациентов и когда будет нуждаться в особенно тщательном наблюдении, – считает он. – Последнее, что должен делать врач, после того как пациенту удалили полип, это откладывать полученную информацию в «ящик лет на 10», поскольку тогда может быть уже слишком поздно для предотвращения рака».

doi: 10.3322/caac.21624

В новом исследовании обнаружена связь между химическим составом средств по уходу за волосами и раком молочной железы

Оригинальная версия статьи: CA Cancer J Clin 2020;70(3):141–142. © 2020 American Cancer Society

В недавно проведенном исследовании было показано, что химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы, а также канцерогенные соединения, входящие в состав красок и выпрямителей для волос, повышают риск развития рака молочной железы, особенно у женщин небелых рас. Результаты исследования, выполненного эпидемиологическим отделом Национального института здоровья окружающей среды (National Institute of Environmental Health Sciences, NIEHS), расположенном в Технопарке «Трайэнгл» (Research Triangle Park, RTP) в Северной Каролине, опубликованы в *International Journal of Cancer* (онлайн-версия от 3 декабря 2019; doi:10.1002/ijc.32738).

Хотя связь между красителями и выпрямителями для волос и риском развития рака изучалась и раньше, данные были противоречивыми из-за различий в дизайне исследований, характеристиках участниц и составе изучаемых продуктов, который со временем менялся. Насколько известно авторам, это первое крупное проспективное исследование, подтвердившее связь между химическими выпрямителями для волос и риском развития рака молочной железы (РМЖ). «Кроме того, это

исследование включало более 4000 афроамериканских женщин, в предыдущих исследованиях они были недостаточно представлены», – говорит Миа Годет (Mia M. Gaudet, PhD), научный директор эпидемиологических исследований Американского противоракового общества (American Cancer Society), которая не участвовала в данном исследовании. «Эти результаты, если они окажутся воспроизводимыми, поддержат наши попытки убедить женщин сохранять естественный цвет и структуру волос, и особенно это касается темнокожих женщин».

По словам основного автора исследования Александры Дж. Уайт (Alexandra J. White, PhD, MSPH), исследователя Штатдмана в эпидемиологическом отделении NIEHS, это различие очень важно. Мало того, что было обнаружено, что женщины, которые использовали постоянную краску для волос и химические выпрямители, были подвержены более высокому риску рака молочной железы по сравнению с другими, кто не использовал эти продукты, они также определили, что связь с использованием постоянной краски для волос варьировалась в зависимости от расы. «Мы установили, что при использовании красками для волос и химичес-

КЛЮЧЕВЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Использование перманентной краски для волос повышает риск развития рака молочной железы, причем в большей степени у темнокожих женщин, чем у белых.
- Использование химических выпрямителей для волос также повышает риск развития рака молочной железы.
- Требуются специальные исследования для выявления и изучения тех ингредиентов перманентных красок и выпрямителей для волос, которые могут способствовать увеличению этого риска.

кими выпрямителями риск развития РМЖ у темнокожих женщин выше, чем у белых», – говорит Александра Уайт.

Детали исследования

Авторы использовали данные Сестринского исследования (Sister Study – общенациональная работа, проводимая Национальным институтом наук о здоровье окружающей среды, одним из Национальных институтов здравоохранения Министерства здравоохранения и социальных служб США. – Прим. ред.), начатого NIEHS в 2003 г. с целью изучения экзогенных и эндогенных факторов, влияющих на риск развития РМЖ. В этом проспективном когортном исследовании участвуют женщины, проживающие в США и Пуэрто-Рико, которые на момент включения (с 2003 по 2009 г.) не имели диагноза РМЖ, но у которых одной родной сестре или нескольким был поставлен такой диагноз. После заполнения подробной анкеты и телефонного разговора, в которых участницы отвечали на вопросы о семейном и личном анамнезе, а также о факторах образа жизни и окружающей среды, которые могли повлиять на риск развития РМЖ, каждую из участниц



Фото: Thomas Barwick/Getty.

посетил медицинский работник, измеривший ее рост и вес. Анкета включала подробные вопросы об использовании краски и выпрямителей для волос за последние 12 мес, предшествующих включению в исследование. Женщины, которые пользовались этими косметическими продуктами, отвечали на вопросы о том, как часто они применяли краску с учетом ее разновидности (перманентную, полуперманентную, временную) или выпрямитель в течение этого периода. Варианты ответов включали: «не использовала», «1–2 раза за год», «каждые 3–4 месяца», «каждые 5–6 недель», «раз в месяц» и «более 1 раза в месяц». Участниц также просили ответить, использовали ли они за этот же период времени перманентную или полуперманентную краску или химический выпрямитель, чтобы обработать волосы кому-либо другому.

Анкета содержала вопросы о цвете краски (темные или светлые тона, в том числе рыжий цвет) и длительности использования этих продуктов (диапазон ответов – от «не использовала» до «5 лет и более»).

Участницы исследования обновляли свои данные каждый год и проходили детальный медицинский осмотр раз в 2–3 года. «Средняя медиана периода наблюдения составила 8,3 года; если за это время женщинам ставился диагноз РМЖ, это отмечалось в анкете (в 80 % случаев диагноз был подтвержден медицинскими документами)», – говорит доктор А. Уайт. Кроме того, исследователи анализировали связь риска со стадией заболевания (инвазивный рак или *in situ* заболевания), а также менопаузальный статус женщины на момент постановки диагноза.

Результаты исследования

Всего было выявлено 2794 случая РМЖ из расчета 386 338 человеко-лет. Около 55 % участниц сообщили, что они использовали перманентную краску для волос в течение 12 мес до включения в исследование. Женщины, применявшие перманентную краску, были моложе и имели более низкий уровень образования. Кроме того, чаще это были курильщицы и те, кто принимал оральные контрацептивы. Исследователи также отметили, что темное кожа американки и женщины в пост-

менопаузе реже использовали перманентную краску, однако они не нашли связи между ее использованием и индексом массы тела или возрастом менархе.

Используя регрессионную модель Кокса, учитывающую влияние возможных мешающих факторов, исследователи установили, что применение перманентной краски для волос ассоциировалось с повышенным риском РМЖ (ОР (отношение рисков) = 1,09 при 95 % ДИ от 1,01 до 1,17). Эта связь была более выражена среди темнокожих женщин (ОР = 1,45 при 95 % ДИ от 1,10 до 1,90), причем риск возрастал в зависимости от частоты использования краски ($P = 0,006$); использование краски каждые 5–8 нед увеличивал риск развития РМЖ на 60 % (95 % ДИ от 1,11 до 2,30).

Риск возникновения РМЖ у темнокожих женщин не зависел от цвета краски (темная краска: ОР = 1,51 при 95 % ДИ от 1,12 до 2,05) vs светлая краска: ОР = 1,46 при 95 % ДИ от 0,91 до 2,34). И, наоборот, для белых женщин перманентная краска светлых тонов имела более выраженную связь с РМЖ, чем темная (ОР = 1,12 при 95 % ДИ от 1,0 до 1–1,23 и ОР = 1,04 при 95 % ДИ от 0,94 до 1,16 соответственно). Исследователи не обнаружили повышенного риска развития РМЖ у женщин, применявших краску временно. Непрофессиональное применение полуперманентной краски для окрашивания волос кому-либо другому ассоциировалось с повышением риска возникновения РМЖ (ОР = 1,28 при 95 % ДИ от 1,05 до 1,56), хотя при использовании того же типа краски при окрашивании своих волос подобной зависимости выявлено не было.

Химические выпрямители для волос использовали примерно 9,9 % женщин, включенных в исследование, причем гораздо чаще темнокожие (74,1 %). Любое персональное использование выпрямителей было связано с повышением риска, приближающимся к статистически значимому (ОР = 1,18 при 95 % ДИ от 0,99 до 1,41); то же самое касалось использования выпрямителя для обработки волос кому-либо другому (ОР = 1,27 при 95 % ДИ от 0,99 до 1,62). Однако личное применение каждые 5–8 нед ассоциировалось со статистически значимым повышением риска (ОР = 1,31 при 95 % ДИ от 1,05 до 1,63).

Анализ результатов исследования

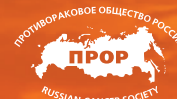
«Связь красок и выпрямителей для волос с риском развития РМЖ до сих пор не заслуживала достаточного внимания, особенно если учесть большую популярность этих продуктов среди американок, – говорит доктор Годет. – Данное исследование предоставляет более подробную информацию о связи этих косметических продуктов с риском развития рака молочной железы у американских женщин африканского и европейского происхождения. Хотя использование красок изучалось в предыдущих исследованиях, в Сестринском исследовании были проанализированы частота, длительность, тип краски и способ ее использования (для себя, для кого-либо другого)».

Доктор Уайт отмечает, что для подтверждения установленной связи между средствами ухода за волосами и риском заболеть раком требуются дальнейшие исследования, «особенно в крупных популяциях, которые позволят оценить использование этих продуктов темнокожими женщинами». Кроме того, по ее словам, «требуются исследования, которые помогут выявить и изучить те ингредиенты в составе красок и выпрямителей, которые способствуют повышению риска возникновения рака».

Учитывая ожидаемое внимание средств массовой информации после опубликования результатов исследования, можно предположить, что многие женщины захотят проконсультироваться с врачами по поводу использования краски или выпрямителя для волос, – считает доктор Годет. Хотя результаты исследования требуют подтверждения, она полагает, что это может побудить врачей обсудить с пациентками и другие известные факторы риска. «Врачи должны воспользоваться возможностью и напомнить своим пациенткам о том, что поддержание оптимального веса, отказ от алкоголя и табака, активный образ жизни и увеличение доли растительной пищи в рационе являются факторами, снижающими риск развития рака, в том числе рака молочной железы, – говорит доктор Годет. – Профилактическая роль этих факторов доказана многочисленными исследованиями».

doi: 10.3322/caac.21602

23–24 ОКТЯБРЯ 2020, МОСКВА



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)
- Противораковое общество России (Москва)
- Центрально-Европейская Кооперативная Группа по Онкологии (Вена)

ЦЕНТРАЛЬНО- И ВОСТОЧНО-ЕВРОПЕЙСКАЯ ШКОЛА ОНКОЛОГИИ (ЦВЕШО)

Уважаемые коллеги!

Сообщаем Вам, что в связи со сложившейся ситуацией в мире, связанной с пандемией COVID-2019, организационным комитетом Центрально- и Восточно-Европейской Школы онкологии принято решение **о переносе мероприятия на новые даты – 23-24 октября 2020 года.**

Старые сроки мероприятия официально не попадали под запрет со стороны государства, но в связи с карантинными мерами, принятыми во многих странах мира, в том числе и России, в целях безопасности и для спокойствия наших гостей мы решили перенести мероприятие на более поздний срок, объединив со **Школой по раку легкого**, ранее запланированной на те же даты.

Надеемся на Ваше активное участие в мероприятии. До встречи в октябре!

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

РАК ПИЩЕВОДА И РАК ЖЕЛУДКА – ЗАЛ №1

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ – ЗАЛ №2

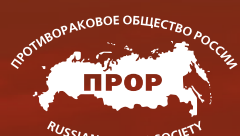
РАК ЛЕГКОГО – ЗАЛ №3

- Эпидемиология и профилактика
- Хирургическое лечение
- Таргетная терапия
- Радиационная терапия
- Иммуноterapia

ПРЕДСЕДАТЕЛИ: *Иван Стилиди* (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), *Давид Заридзе* (Противораковое общество России, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва), *Кристоф Зелински* (Центрально-Европейская Кооперативная Группа по онкологии, Вена)

Регистрация, условия участия, а также предварительная программа доступны на официальном сайте мероприятия – <http://ceeso.pror.ru>

НАУЧНАЯ КООРДИНАЦИЯ ПРОЕКТА



Противораковое общество России
E-mail: info@pror.ru | Сайт: www.pror.ru
Тел.: +7 (495) 324-18-24
Юр. адрес: Москва, 115478, Каширское шоссе, д. 24

Президент Противоракового общества России –
Заридзе Давид Георгиевич

Мукерия Ануш Феликсовна
Тел.: +7 (916) 671-19-18 | E-mail: amukeria@mail.ru

Шаньгина Оксана Валентиновна
Тел.: +7 (915) 309-01-56 | E-mail: oshangina@mail.ru