

Содержание главы

9.1 Рак легких	81
9.2 Связь курения с возникновением злокачественных образований в других органах	84
9.3 Рак органов головы и шеи	85
9.3.1 Рак гортани	85
9.4. Рак ротовой полости	85
9.4.1 Рак губы	85
9.4.2 Рак слизистой оболочки полости рта	86
9.4.3 Рак языка	86
9.5 Рак органов пищеварения	86
9.5.1 Рак пищевода	86
9.5.2 Рак желудка	87
9.5.3 Рак печени	87
9.5.4 Рак желчного пузыря	88
9.5.5 Рак поджелудочной железы	88
9.5.6 Рак кишечника	88
9.6 Рак мочевыделительного тракта в целом	89
9.6.1 Рак почек	89
9.6.2 Рак почечных лоханок и мочеточников	89
9.6.3 Рак мочевого пузыря	89
9.7 Рак репродуктивных органов	90
9.7.1 Рак шейки матки	90
9.7.2 Рак яичников	90
9.7.3 Рак эндометрия	91
9.7.4 Рак молочной железы	91
9.7.5 Рак яичек	92
9.7.6 Рак пениса	92
9.7.7 Рак простаты	92
9.8 Злокачественные опухоли детского возраста	92
9.9 Лейкемия	92
9.10 Рак кожи	93
9.10.1 Плоскоклеточный рак	93
9.10.2 Меланома	93
9.11 Злокачественные опухоли эндокринных органов	93
9.11.1 Злокачественные опухоли надпочечников	93
9.11.2 Злокачественные опухоли щитовидной железы	93
9.12 Курение повышает риск метастазирования	93
9.13 Прекращение курения существенно снижает риск рака и облегчает его лечение	93
9.14 Курение и общая смертность от рака	94
Литература к главе 9	95

Табачный дым содержит более 50 известных канцерогенов (то есть веществ, приводящих к развитию рака) и другие соединения, которые способствуют формированию канцерогенов в организме. После абсорбции через легкие канцерогены и канцерогенные метаболиты попадают в кровь и циркулируют в системе кровообращения организма. Курение также воздействует на метаболизм и деятельность энзимов (ферментов, или биологических катализаторов), что также может оказать воздействие на канцерогенез, то есть развитие рака. Табачный дым и его соединения могут выполнять роль ко-канцерогена или модифицировать по принципу синергизма действие других известных канцерогенов: радона, асбеста, мышьяка, ионизирующего излучения и других¹.

Джордж Харрисон в своей последней песне призвал задуматься о последствиях курения, от которых не спасают ни слава, ни деньги

The Mirror (3 декабря 2001 года). 30 ноября от рака легкого, вызванного курением, скончался Джордж Харрисон - один из "Beatles". Харрисон путешествовал по миру в поиске средства от рака, который, в конце концов, убил его. Когда у него был диагностирован рак горла, он сказал: "Я получил это только из-за курения." Джордж никогда не пытался скрывать свою страсть к табаку. Он курил в подростковые годы и был часто замечен с сигаретой во времена Beatles. Он даже играл с сигаретой в руке. Но когда у Джорджа в 1997 году был диагностирован рак горла, и началось его четырехлетнее сражение с болезнью, он бросил курить. Несмотря на то, что он вел духовную жизнь и не боялся смерти, он решил сделать все что мог, чтобы выздороветь, и предпринял глобальный поиск средств лечения, расходуя 14 тысяч фунтов в день на наиболее современные из имеющихся средств лечения. Врачи обнаружили опухоль в его легком и сказали, что она могла распространиться из его горла или, возможно, была самостоятельной новой болезнью, тоже вызванной курением. За несколько недель до смерти Джордж сделал запись его последней песни, где есть скрытое упоминание о его сражении против рака. Он написал: **"Все это может быть прямо перед Вами, но это еще не заставит Вас задуматься"**.

Связь потребления табака с развитием рака ротовой полости и губы была признана довольно давно вследствие явной очевидности и для врача, и для больного. Связь табака с раком внутренних органов была установлена лишь в начале двадцатого столетия. Злокачественные опухоли внутренних органов труднее диагностировать, к тому же до массового распространения курения сигарет в конце XIX века табачный дым обычно не вдыхался и поэтому меньше воздействовал на внутренние органы.

9.1 Рак легких

Раком легких называют группу злокачественных опухолей, которые

возникают в дыхательных путях. На ранних стадиях и иногда даже позже рак легкого может никак не проявляться. Но когда обнаруживаются его признаки, болезнь часто оказывается сильно запущенной. Только менее 10% пациентов остаются в живых через 5 лет после установления им диагноза рака легких, большинство же погибают в течение первых пяти лет. К признакам рака легких относятся хронический кашель, хрипы, кровохарканье, потеря веса и аппетита, одышка, озноб без причины, повторяющиеся ОРЗ типа бронхита или пневмонии и боли в грудной клетке.

До двадцатого века рак легких был чрезвычайно редкой болезнью

К 1898 году в мировой медицинской литературе сообщалось всего о 140 случаях этой болезни². Еще в первые десятилетия XX века врачи созывали посмотреть на этот вид рака, полагая, что больше у них такого шанса не будет. В 1912 году первый обзор по этой теме был подготовлен на основании 374 случаев рака легких Исааком Адлером, который отметил, что злокачественные новообразования в легких относятся к «самым редким формам» рака, но болезнь обнаруживает заметный рост. Это было подтверждено в 1923 году на ежегодной конференции Германской ассоциации патологии. Работа немецких патологоанатомов была известна своей скрупулезностью, так как многие города Германии требовали проведения вскрытия для установления причин смерти, и случаи рака тщательно учитывались. Поэтому очень трудно было утверждать, что наблюдавшаяся эпидемия рака легких является просто ошибкой диагноза. Тогда же началось выдвижение различных гипотез о причинах данного явления, к числу которых относили загрязнение воздуха, выхлопные газы машин, рост числа рентгеновских исследований и даже подверженность действию ядовитых газов во время Первой мировой войны. Установление связи между курением сигарет и раком осложнялось большим временным интервалом (20 лет и более) между началом курения и возникновением симптомов. Тем не менее, еще в 1912 году Адлер, по-видимому, одним из первых предположил, что сигареты могут быть причиной эпидемии рака легких. В 1920-х годах предположение о связи этой болезни с табаком высказывали многие исследователи, но первый количественный анализ в поддержку этой гипотезы провел врач из Дрездена Фриц Ликинт, который в 1929 году показал, что больные раком легких гораздо чаще являются курильщиками. В 1939 году врач из Кельна Франц Германн Мюллер провел первое в мире эпидемиологическое исследование взаимосвязи курения с раком легких по принципу случай-контроль и пришел к выводу, что табак является главной причиной эпидемии. Проведенные немного позднее исследования в Кракове, Иене и Вене дали немецким исследователям основание считать взаимосвязь курения с раком легких «хорошо установленной и неоспоримой». К сожалению, ввиду того, что эти исследования были проведены в нацистской Германии, они были незаслуженно забыты. И лишь в начале 1960-х годов, когда американские и британские ученые пришли к аналогичным выводам, связь курения с раком легких стала общепризнанной.

Знаменитое исследование британских врачей (см. Главу 7) первоначально направлялось на исследование причин рака легких, распространенность которого в Великобритании была выше, чем в любой другой стране мира. Теперь очевидно, что такая распространенность рака была связана с тем, что в Великобритании курило 80% мужчин и 40% женщин. Первоначально авторы усматривали причину создавшейся ситуации в воздействии асфальта. Однако они были последовательны в своем исследовании и признали связь курения с развитием рака легких³.

В настоящее время рак легкого стал наиболее часто диагностируемым видом рака во всем мире

От рака легкого умирает в мире больше людей, чем от какого-либо другого вида рака, и во многих странах более 90% этих смертей обусловлено курением. Среди причин смерти, связанных с курением, рак легких находится на третьем месте после сердечно-сосудистых заболеваний и хронической обструктивной болезни легких. По оценкам глобальной смертности из-за курения, ущерб общественному здоровью от этих заболеваний составил в 2000 году 850 тысяч смертей⁴.

В 2002 году 19% (среди мужчин - 28%) всех смертей от рака в Украине относились на счет рака легких, что делает его наиболее распространенной формой рака.

В Красноярском крае из 9 тысяч официально зарегистрированных больных с разными видами злокачественных образований порядка полутора тысяч в 2002 году составили пациенты, страдающие раком легкого. По данным 2002 года, этот вид раковых заболеваний лидировал и по Красноярску, и по краю, и по России. При этом порядка 90% от числа страдающих раком легкого являются курильщиками со стажем.

Рак легких чаще встречается в развитых странах, чем в развивающихся. Это связано с тем, что рак легких в среднем развивается довольно поздно, и для его значительной распространенности необходима большая средняя продолжительность жизни. Распространенность его среди мужчин обычно выше, чем среди женщин. Рак легких имеет высокий уровень летальных исходов, так что уровни заболеваемости и смертности почти эквивалентны. Несмотря на совершенствование хирургических методов, применение лучевой терапии и комплексной химиотерапии, вероятность выживания при раке легких за прошедшие 40 лет существенно не изменилась.

Курение является наиболее заметной причиной рака легких во всем мире

Недавно проведенные исследования⁵ показали, что табачный дым повреждает очень важный ген TP53, который не позволяет развиваться раковым опухолям. Воздушное загрязнение ароматическими углеводородами, испускаемыми автомашинами, двигательными установками и промышленными источниками, также считается фактором риска рака легких, хотя общий вклад различных видов загрязнения воздуха незначителен по

сравнению с курением. Некоторые промышленные загрязнители (например, радон и асбест) усиливают воздействие курения на развитие рака легких.

Развитие рака легкого является многоэтапным процессом, который протекает в течение многих лет, иногда нескольких десятилетий.⁶ При курении клетки дыхательного эпителия, которыми покрыты бронхи и бронхиолы, непрерывно подвергаются воздействию канцерогенов. Кроме того, клетки также повреждаются при контакте с мельчайшими продолжающимися гореть частичками вдыхаемого табачного дыма. Эпидемиологические данные вполне согласуются с гипотезой многошагового процесса. Риск рака легких (и других вызванных табаком злокачественных новообразований) начинает повышаться после нескольких десятилетий курения, увеличиваясь экспоненциально при возрастании стажа курения.

Риск развития рака легких зависит от дозы и длительности курения: больший стаж и высокое потребление увеличивают вероятность развития болезни. Курящие люди имеют в десять раз большую вероятность умереть от рака легких, чем некурящие, а заядлые курильщики - в 15-25 раз большую, чем некурящие⁷. Тенденции смертности от рака легкого во многих странах обнаруживают корреляцию с тенденциями курения. В целом, наблюдается приблизительно 20-30-летняя задержка между повышением распространенности курения и повышением уровней рака легких. Поколения с высокими уровнями курения продолжают иметь высокие уровни рака легкого, когда начинают стареть. Только недавно в США, Великобритании и некоторых других странах начало происходить снижение смертности от рака легких, особенно среди мужчин. Хотя другие причины рака легких также были определены, воздействие фактора курения на уровни рака легких для населения в целом значительно превосходит действие всех остальных причин.

Взаимосвязь между количеством выкуренных сигарет и относительным риском рака легких обеспечивает доказательство в поддержку причинной обусловленности. Показатели смертности увеличиваются пропорционально продолжительности курения: удвоение продолжительности курения с 10 до 20 лет увеличивает вероятность развития рака легких в 16 раз, если ежедневное количество выкуренных сигарет является равным.

Исследование, проводившееся более 10 лет среди 75 тысяч семей в российских городах Барнауле, Владивостоке, Томске и Тюмени⁸, показало статистически достоверное повышение риска развития рака легкого среди курящих мужчин с относительным риском (ОР), равным 4,66. Показатель ОР повышался с увеличением количества выкуриваемых в день сигарет. Так, например, у мужчин в возрасте 35-69 лет, куривших от 1 до 19 сигарет в день, ОР рака легкого был равен 2,52, у куривших 20 сигарет в день - 4,97, а у мужчин, которые курили более 20 сигарет в день, ОР был равен 10,22. Аналогичная связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и риском развития рака легкого наблюдалась и у мужчин в возрасте 70 лет и старше. Риск

развития рака легкого был статистически достоверно выше у мужчин, которые бросили курить 5-19 лет назад, а вот у тех, кто бросил курить более 20 лет назад, он был почти таким же, как и среди никогда не куривших.

Лица, начавшие курить в молодом возрасте, имеют повышенный риск развития рака легкого. Недавние американские исследования⁹ обнаружили, что курение в подростковом возрасте вызывает необратимые генетические изменения в легких и навсегда увеличивает риск развития рака легкого, даже если человек впоследствии бросает курить. Результаты изучения бывших курильщиков, больных раком легкого, показали, что те, кто начал курить в возрасте моложе 15 лет, имели вдвое больше мутаций клетки, чем те, кто начинали курить после 20 лет.

Недавние исследования заставляют предполагать, что относительный риск развития рака легких среди курящих женщин, если учитывается интенсивность курения, выше, чем среди курящих мужчин. Это в особенности касается некоторых гистологических форм рака.

Эпидемиологические данные нашли подтверждение со стороны биохимических и генетических исследований.¹¹ Повышенный риск воздействия курения на женщин может объясняться, в частности, ролью эстрогенов, которые оказывают и прямое, и косвенное воздействие на легкие, и участвуют в канцерогенезе в легких.¹² Предполагается, что в этом процессе участвуют эстрогенные рецепторы. Биохимические исследования указывают, что как альфа, так и бета эстрогенных рецепторов больше содержится в легочной ткани женщин, чем мужчин, а в опухолевой легочной ткани у женщин их достоверно больше, чем в здоровой ткани. У мужчин же таких различий не наблюдается.¹⁴ Вероятно, эстрогенные рецепторы, получая химические сигналы от эстрогенов, которых в женском организме содержится больше, чем в мужском, влияют на внутреннюю биохимию клетки. В результате повышается вероятность таких процессов, как образование ДНК с измененной структурой, нарушение восстановления структуры ДНК, повышение частоты генных мутаций.¹⁵ Вопрос о том, является ли большая уязвимость курящих женщин для рака легких по сравнению с мужчинами присущей всем возможным популяциям, пока остается открытым, поскольку некоторые эпидемиологические исследования не подтвердили закономерность, установленную в США.¹⁶

Прекращение курения благоприятно для снижения риска всех важнейших видов рака легкого

Американский национальный доклад по раку 2004 года¹⁷ констатирует, что заболеваемость раком легких среди женщин начала снижаться после десятилетий роста (с 1930 по 1997 год смертность от рака легких среди женщин США возросла на 600%¹⁵), подталкиваемого курением. Уровни смертности от всех видов рака снижаются в США на 1,1% в год, начиная в 1993 году, а уровни распространенности главного убийцы - рака легкого - снижаются на 2% в год, начиная с 1998 года, спустя многие годы после того, как подобное снижение началось среди американский мужчин. При

этом уровень смертности от рака легкого среди женщин практически не изменяется с 1995 года, сообщается в докладе. Поскольку курение распространилось среди мужчин намного раньше, чем среди женщин, развивающийся вследствие этого рак легких порастил мужчин раньше, чем женщин. Но мужчины в большей степени стали прекращать курить, чем женщины. Рак легких остается ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований среди американцев обоих полов. Но он начал медленно снижаться среди американских мужчин с начала 1990-х годов, и этот же процесс теперь ожидается среди женщин.

Точно так же, как заболеваемость злокачественными опухолями увеличивается не сразу, а через 20-30 лет после роста распространенности курения, снижение заболеваемости раком легкого происходит позднее, чем снижение распространенности курения в тех странах, где удалось достичь такого снижения.

Анализ гистологических форм новообразований¹⁸ показывает, что хотя курение причинно влияет на все основные формы рака легких, количественные характеристики данной связи различаются для разных видов рака. В наибольшей степени курение влияет на развитие плоскоклеточного и мелкоклеточного рака (и эти виды рака чаще встречаются у женщин, чем может быть обусловлена их большая чувствительность к развитию рака легкого на фоне курения), но меньше – на крупноклеточный и аденокарциному. Наиболее интенсивное курение (более 30 сигарет в день) повышало риск возникновения аденокарциномы в 4,1 раза и риск мелкоклеточного рака в 18,3 раза. Наибольшая продолжительность курения (более 40 лет) увеличивала риск аденокарциномы в 3,8 раза, а мелкоклеточного рака в 38,6 раза.

Эти различия в относительных рисках для разных гистологических форм рака могут быть связаны с тем, что исторически наиболее распространенной формой являлся плоскоклеточный рак, но за последние десятилетия соотношение частоты аденокарциномы и плоскоклеточного рака, составлявшее 1:18 изменилось до 1:2-1:4. Рост распространенности аденокарциномы связывают с изменением химии сигарет и появлением так называемых «легких» сигарет.¹⁹

Среди разных видов рака прекращение курения наиболее благоприятно в отношении мелкоклеточного и плоскоклеточного рака. Снижение риска оказалось менее выраженным в отношении крупноклеточного рака и аденокарциномы. Оказалось, что прекращение курения дает наибольший выигрыш для женщин и курильщиков, отличающихся очень высокой интенсивностью курения.²⁰

Прекращение курения уменьшает риск рака легких, но у бывших курильщиков этот риск выше, чем у некурящих

Согласно оценкам, через 10 лет после прекращения курения риск рака легких снижается, но только наполовину. Это может

быть свидетельством того, что курение может оказывать на организм как обратимое, так и необратимое влияние

Известно, что в человеческих генах закодировано огромное количество информации о возможных биохимических реакциях организма. Большинство этих генов находится в спящем состоянии, и проявляет свое действие лишь при специфических воздействиях окружающей среды.

Так, курение изменяет активность ряда генов в клетках слизистой оболочки дыхательных путей, и, как показывают лабораторные исследования эпителиальных клеток бронхального дерева, полученных во время бронхоскопии, некоторые из этих изменений не возвращаются к нормальному состоянию после прекращения курения. Именно этим может объясняться повышенный риск рака легкого у бывших курильщиков.

Как установили исследователи из Бостонского медицинского колледжа²¹, у курильщиков по сравнению с никогда не курившими людьми наблюдаются отличия в активности 97 генов. У людей, которые прекратили курить, по меньшей мере, за два года до проведения исследования, проявления генов напоминали картину никогда не куривших людей. У тех же, кто перестал курить в недавнем прошлом, гены работали скорее так, как у курильщиков.

Исследователи обнаружили, что состояние 13 генов не возвращается к нормальному состоянию даже через 20-30 лет после прекращения курения. Среди этих генов оказались именно те, которые отвечают за подавление роста опухолей, но их активность после воздействия курения стала хронически пониженной, а также те, которые при активизации становятся «онкогенными», и их активность у бывших курильщиков была хронически повышенной.

Авторы исследования считают, что именно измененная активность этих генов может быть причиной того, что некоторые типы клеток получают возможности для преимущественного роста, и это может обуславливать повышенный риск развития опухолей дыхательных путей, даже спустя годы после прекращения курения. Результаты данного исследования еще раз свидетельствуют о том, что прекращение курения имеет смысл, и что чем раньше оно происходит, тем лучше. Однако одновременно исследование указывает на то, что курение может оставлять в организме необратимые последствия, а потому лучше никогда не начинать курить.

9.2 Связь курения с возникновением злокачественных образований в других органах

Существует ряд видов злокачественных новообразований тех или иных органов, связь которых с курением довольно определенно установлена. Это, кроме рака легкого, рак гортани, ряда органов головы и шеи, мочевого пузыря, пищевода, поджелудочной железы, желудка и почек.

В обзоре, сделанном специалистами Американского Общества Рака²², констатируется, что в США курение, в особенности изготовленных промышленным способом сигарет, обуславливает **большинство случаев** рака легких, ротоглотки, гортани и пищевода, **одну треть заболеваний** раком поджелудочной железы, почек, мочевого пузыря, шейки матки.

Некоторые виды рака развиваются на фоне курения с большей частотой, чем при его отсутствии. Это миелоидная лейкемия, рак придаточных пазух носа, рак печени, желчного пузыря, тонкого кишечника, шейки матки, надпочечников, а также злокачественные опухоли детского возраста.

В отношении некоторых других видов рака одни исследователи сообщают об отсутствии связи, а другие о ее наличии. Это относится, например, к раку толстого кишечника, в отношении которого одни исследователи не обнаруживают связи с курением, а другие отмечают связь, характеризующуюся большим латентным периодом, чем у других органов. Многие авторы достаточно длительное время констатировали отсутствие связи между курением и раком молочной железы, но теперь эта связь становится все более обнаруживаемой.

9.3 Рак органов головы и шеи

Ряд органов, рассматриваемых ниже, объединяется, по разным классификациям, либо в «органы головы и шеи», либо в «дыхательно-пищеварительный тракт». К этой группе органов относят ротоглотку, глотку, гортань, пищевод. Для развития рака всех этих органов важным является влияние алкоголя и табака, которые усиливают действие друг друга.

Немецкие авторы²³ показали, что если суммарная доза курения 60 пачко-лет с учетом контролируемого потребления алкоголя увеличивает риск опухолей головы и шеи в 23,4 раза, а потребление более 100 граммов этанола в день при контроле уровня курения повышает риск в 21,4 раза, то совместное действие 75 граммов в день и 50 пачко-лет увеличивает риск рака в 146,2 раза. Напомним, что показатель «пачко-годы» вычисляется как количество пачек сигарет, выкуриваемых в день, умноженное на количество лет курения.

Мета-анализ разнообразных исследований о влиянии алкоголя и табака на развитие злокачественных новообразований головы и шеи, показал, что наиболее существенным является вклад табака в развитие рака гортани, а вклад алкоголя – в развитие рака глотки.²⁴

По данным уже упоминавшегося исследования⁸ в 4 российских городах, статистически достоверное повышение риска, связанного с курением, отмечено для рака полости рта, глотки и гортани у мужчин: Относительный риск у мужчин в возрасте 35–69 лет, куривших до конца жизни (последние 5 лет), равен 5,95, а у более пожилых мужчин – 2,72. В обеих возрастных группах выявлена связь между количеством сигарет, выкуриваемых в день, и риском развития рака полости рта, глотки и гортани. Статистически достоверное

повышение риска сохранялось и у бросивших курить 5–19 лет назад.

9.3.1 Рак гортани

Имеются многочисленные исследования, показавшие, что риск этого вида рака увеличивается с количеством и продолжительностью курения и падает при успешном прекращении курения. Согласно оценкам, 82% случаев раковых образований гортани в США обусловлено курением. Действие курения и алкоголя взаимно усиливают друг друга, причем риск не просто складывается, а умножается²⁵. Проведенное в Южной Европе длительное исследование показало, что приблизительно 90% рака гортани можно было бы предотвратить, если избегать потребления алкоголя и табака²⁶.

Как показало проведенное в Польше исследование²⁷, прекращение курения существенно снижало риск рака гортани.

9.4. Рак ротовой полости

Первыми признаками рака ротовой полости обычно являются белые пятна, обнаруживаемые на приеме у стоматолога. В США диагноз рака ротовой полости ставится 18 тысячам людей ежегодно.²⁸ Одной из отличительных черт злокачественных опухолей ротовой полости является то, что они с трудом поддаются лечению. За несколько десятилетий развития онкологии вероятность выживания пациентов с данным видом рака существенно не выросла. По данным Американского общества рака, лишь чуть больше половины больных остаются жить в течение пяти лет после выявления рака. А те, кто выживают после оперативного удаления пораженных опухолью тканей, испытывают трудности из-за деформаций лица.

По данным исследований, у курильщиков риск рака ротовой полости в 2–5 раз выше, чем у некурящих. Риск возрастает с увеличением интенсивности и стажа курения. Эпидемиологические исследования показывают, что, у прекративших курения величина риска снижается, но требуется много лет, чтобы величина риска достигла уровня некурящих²⁹.

Рак ротовой полости включает злокачественные новообразования губы, языка, слизистой ротовой полости.

9.4.1 Рак губы

Основными факторами риска возникновения рака губы считаются воздействие солнечных лучей и табака.³⁰ Большинство исследований показало, что курение действительно является фактором риска. Ясно, что в процессе канцерогенеза участвуют и другие факторы, поскольку огромное число людей курят, но рак губы возникает относительно не часто. Тем не менее, явное большинство (примерно 80%) больных раком губы постоянно курят.^{31,32}

9.4.2 Рак слизистой оболочки полости рта

Рак на слизистой оболочке полости рта в подавляющем большинстве случаев связан с табачным дымом. Согласно оценкам, в США курение обуславливает 91% случаев рака ротовой полости среди мужчин и 59% – среди женщин³³. Согласно данным немецких исследователей, те, кто выкурил более 60 пачко-лет, имели в 23,6 раза больший риск развития рака слизистой полости рта, чем некурящие, когда влияние алкоголя было учтено.³⁴

9.4.3 Рак языка

Во многих странах наблюдается рост заболеваемости раком языка. Исследование, проведенное в Пекине, Китай,³⁵ обнаружило более высокий риск у нынешних (2,73) и бывших (2,24) курильщиков, рост риска с увеличением длительности и интенсивности курения и снижение его после отказа от курения.

Курение также является причиной никотинового лейкокератоза языка, известного также под названием “язык курильщика”³⁶. Это гомогенная лейкоплакия с полусферическими вдавлениями, поражающая передние 2/3 спинки языка. Заболевание возникает исключительно у курящих и, вероятно всего, связано с воздействием смол и высокой температуры дыма. Лейкоплакии рассматриваются в качестве предраковых заболеваний.

В исследованиях, проведенных в таких разных странах, как США, Бразилия, Франция, Китай и Индия, выявлено повышение риска рака при увеличении количества выкуренных сигарет.

Курение и потребление алкоголя повышают риск рака ротовой полости

Курение и алкоголь взаимно усиливают риск рака ротовой полости. Совместное действие регулярного курения (более 40 сигарет в день) и потребления алкоголя (более 100 грамм водки в день) приводит к повышению риска рака ротовой полости в 35 раз. Прекращение курения ведет к быстрому снижению риска рака, при этом среди людей, бросивших курить более 10 лет назад, риск снижается почти до уровня некурящих.³⁷

Интересно, что среди мормонов, которые не употребляют алкогольные напитки и не курят, рак полости рта практически не встречается.³⁰

Потребление бездымного табака также повышает риск рака полости рта

В ряде стран мира существует миф о том, что жевательный табак якобы является средством, очищающим и укрепляющим зубы. В мире есть примеры того, когда бездымный табак представляется на рынке в качестве безопасной альтернативы, как это происходит, например, со шведским снусом.^{38,39} Однако факты свидетельствуют, что потребление жевательного табака может вызывать рак таких органов, как губы, щеки, язык, десны, глотка, гортань, пищевод.

Хотя для большинства стран нашего региона данная проблема не является актуальной, и в них не существует предпосылок в традиционной культуре к употреблению бездымного табака, кроме того, его производство и потребление запрещено законодательно, но в Центрально-Азиатских странах табак также потребляется в виде так называемого «наса» («насвая» или «насыбая»). Особой проблемой является то, что потребление этого вида табака рассматривается населением в качестве более безопасного или менее заметного, чем курение, и даже в качестве средства прекращения курения. Более того, потребление данного наркотика не регулируется законодательно. Все эти вопросы требуют пристального внимания.

По данным узбекских онкологов, 80% пациентов с раком ротовой полости потребляли насыбай.

Курение изменяет свойства слюны и делает ее дополнительным фактором риска рака

Слюна человека содержит антиоксиданты – вещества, которые защищают организм человека от рака. Но исследователи обнаружили, что табачный дым разрушает молекулы антиоксидантов и превращает слюну в смесь опасных химических веществ. Подвергнутая воздействию табачного дыма слюна не только теряет свои защитные свойства, но даже становится опасной и способствующей разрушению клеток слизистой оболочки ротовой полости.

В лабораторных условиях изучалось воздействие табачного дыма в отдельности и слюны, подвергшейся воздействию табачного дыма, на культуру клеток. Клетки, подвергнутые воздействию смеси дыма со слюной, обнаружили больше повреждений, и они нарастали со временем воздействия.⁴⁰

9.5 Рак органов пищеварения

9.5.1 Рак пищевода

Рак пищевода – это патология с чрезвычайной географической вариабельностью, считающаяся болезнью бедных. Ее распространенность варьирует от 3 на 100 000 населения в западных странах до 140 на 100 000 в странах Центральной Азии. Потребление алкоголя и курение табака считаются ведущими факторами этиологии данного заболевания.⁴¹

Многочисленные научные публикации⁴² констатируют рост заболеваемости аденокарциномой пищевода в США и странах Западной Европы за последние 30 лет. При этом заболеваемость традиционно более распространенным плоскоклеточным раком связывают с влиянием табака и алкоголя, а для аденокарциномы такая связь не очевидна⁴³, и предполагается ее связь с растущей распространенностью ожирения.⁴⁴

Повышенный риск рака пищевода у курильщиков, очевидно, обусловлен действием канцерогенных веществ на слизистую пищевода при заглатывании слюны, содержащей частички, выходящие при

очищении легких. Рак пищевода является наиболее распространенным видом «не-дыхательного» рака, связанного с курением. Риск повышается с увеличением продолжительности курения и уменьшается через 10 лет после прекращения курения. Международное агентство исследования рака (IARC)⁴⁵ выявило сильную взаимосвязь между риском рака пищевода и количеством выкуренных сигарет, при этом риск у курящих женщин был несколько ниже, чем для курящих мужчин. Только у мужчин было выявлено статистически значимое уменьшение риска при прекращении курения: через 5 лет риск снижался на 50%.

В российских городах⁸ выраженное и статистически достоверное повышение риска развития рака пищевода отмечено у мужчин, куривших на момент смерти. Также отмечена связь между количеством выкуриваемых в день сигарет и относительным риском рака пищевода.

Исследование, проведенное на Тайване,⁴⁶ обнаружило рост риска развития рака пищевода в верхней и средней его трети в 2,49 раза у курильщиков по сравнению с некурящими.

Исследование по принципу случай-контроль, проведенное в Италии⁴⁷, дало количественные оценки взаимосвязи курения и риска плоскоклеточного рака пищевода. Курение более 25 сигарет в день повышало риск в 7 раз, продолжительность курения 35 или более лет также повышала риск в 6,4 раза. После прекращения курения через десять лет риск снижался в 1,5 раза. Авторы также констатируют выраженное влияние потребления алкоголя на риск рака пищевода, но, в отличие от курения, для алкоголя не имела значения длительность или время начала его потребления, а только интенсивность.

Исследование⁴⁵, проведенное на основании данных из Южной Америки, показало, что интенсивное потребление как алкоголя, так и табака в отдельности повышает риск плоскоклеточного рака пищевода, хотя умеренное потребление не дает заметного повышения риска. Совместное же интенсивное потребление повышало риск в 12 раз для мужчин и в 19 раз для женщин. Исследователи также отметили особую опасность темных сортов табака.

Французские авторы⁴⁸, уделившие особое внимание типу табачных изделий, констатировали особенно высокий риск плоскоклеточного рака, связанный с крепким табаком, особенно темных сортов, самокрутками и сигаретами без фильтра. При этом они обнаружили, что курение самокруток приводит к повышению риска рака нижней трети пищевода, а крепких сигарет – верхней.

Испанские авторы⁴⁹ констатировали эффективное снижение риска рака пищевода после отказа от табака и алкоголя одновременно, независимо от предыдущих уровней потребления. Через 5-9 лет риск снижался на 70%, приближаясь к уровням, характерным для некурящих и непьющих. При этом отказ только от алкоголя не давал надежного снижения риска, если не сопровождался отказом от курения.

9.5.2 Рак желудка

Рак желудка занимает в мире второе место по распространенности среди онкологических заболеваний. Факторы окружающей среды являются одной из основных причин заболевания. Предполагалось, что существенная роль принадлежит курению. Для точного подтверждения этого факта был проведен мета-анализ по данным 40 исследований. Установлено, что у курящих рак желудка встречается в 1,5-1,6 раза чаще по сравнению с некурящими. У мужчин риск развития данной патологии выше. При сопоставлении этих данных с мировой распространенностью рака желудка оказалось, что у 11% больных (80 тысяч новых случаев в год во всем мире) курение является основной причиной рака желудка.⁵⁰

Согласно данным из Швеции⁴³, аденокарцинома кардиальной части желудка у заядлых курильщиков развивается в 4,2 раза чаще, чем у некурящих.

Европейское перспективное исследование по вопросам рака и питания, проводившееся в 10 Европейских странах,⁵¹ оценило возможность существования причинно-следственной связи между курением и раком желудка и пришло к выводу о ее наличии. Для когда-либо куривших по сравнению с никогда не курившими относительный риск составил 1,45, курение во время проведения исследования повышало риск рака желудка у мужчин в 1,73 раза, а у женщин в 1,87 раз. Риск увеличивался с ростом длительности и интенсивности курения и существенно снижался через 10 лет после прекращения курения. Исследование также пришло к выводу, что связанный с курением рак желудка с большей вероятностью развивается в верхней, кардиальной части желудка, чем в нижней, дистальной части. В данной когорте 17,6 % рака желудка может быть отнесено за счет курения.

Проведенное в Уругвае исследование также показало благотворное воздействие прекращения курения: у бывших курильщиков через 15 лет риск рака пищевода снижался почти до уровня никогда не куривших людей.⁵²

9.5.3 Рак печени

Гепатоцеллюлярная карцинома, то есть рак печеночных клеток, является одним из наиболее распространенных в мире и приводящих к значительному количеству смертей видов рака.⁵³ Другой вид рака печени – холангиокарцинома, то есть рак, развивающийся из клеток желчевыводящих путей, менее распространен и в меньшей степени связывается с потреблением табака.

Исследование связи между курением и раком печени в Китае, где рак и цирроз печени являются распространенными причинами смерти,⁵⁴ установило, что риск курильщика умереть от рака печени на 36% выше, чем у некурящих. За счет курения при этом можно негнест 18% случаев рака печени. Риск был выше для тех, кто курил сигареты, по сравнению с другими видами табачных изделий, для ежедневных курильщиков, для тех, кто выкуривал 20 или более сигарет в день. Исследование показало, что в настоящее

время в Китае табак является причиной 50000 смертей от рака печени в год, главным образом среди мужчин, страдающих хроническим вирусным гепатитом В.

Исследование, проведенное в Греции⁵⁵, напротив, показало, что взаимосвязь между курением и риском развития гепатоцеллюлярной карциномы более отчетливо проявляется среди индивидов, не инфицированных вирусами гепатита В или С. В этом же исследовании было показано, что сочетание высоких уровней потребления табака и алкоголя создавало особенно высокий риск (он повышался в 9,6 раза), то есть происходило более чем умножение эффектов.

У курильщиков рецидивы рака печени происходят вдвое чаще

Исследование, проведенное в Японии⁵⁶, показало, что у тех, кто выкуривает более 10 сигарет в день, вероятность рецидива рака печени почти вдвое выше, чем у некурящих. Исследование было проведено в отношении 131 пациента, которые считались излечившимися от рака печени в период с 1991 по 2002 годы. У 73 из этих пациентов был обнаружен рецидив рака, и у них были собраны данные в отношении пола, возраста, методов лечения и образа жизни, чтобы выяснить причины рецидивирования. Оказалось, что у тех, кто выкуривал более 10 сигарет в день, риск рецидива был в 1,8 раза выше, чем у некурящих.

Курение существенно повышает смертность от рака печени

По сравнению с никогда не курившими больными гепатоцеллюлярной карциномой, настоящие и бывшие курильщики имеют уровень смертности в 2-4 раза выше. Чем позднее происходило прекращение курения, тем выше был риск. Увеличение кумулятивной дозы сигарет повышало относительный риск до 11 раз по сравнению с никогда не курившими.⁵⁷

По данным исследования в российских городах Барнауле, Владивостоке, Томске и Тюмени,⁸ курение статистически достоверно повышает риск смерти от рака печени и желчного пузыря у мужчин старше 70 лет. Отмечена также дозозависимая связь между количеством сигарет, выкуриваемых в день, и относительным риском.

9.5.4 Рак желчного пузыря

Рак желчного пузыря, напротив, относится к одному из немногих типов рака, которые чаще встречаются среди женщин. Исследование, проведенное в Индии⁵⁸, обнаружило, что риск рака желчного пузыря повышается как при курении, так и при жевании табака. Фактически исследователи выделяют всего три фактора риска рака желчного пузыря – женский пол, камни в желчном пузыре и курение.⁵⁹

9.5.5 Рак поджелудочной железы

Злокачественные новообразования поджелудочной железы из-за местоположения этого органа не проявляются клинически при начальных стадиях болезни. Шансы

заболевшего на выживание невелики, имеющиеся методики лечения неэффективны. Курение является единственным четко установленным фактором риска. Опрос 526 пациентов, страдавших раком поджелудочной железы, и 2153 человек из контрольной группы в возрасте 30-79 лет⁶⁰ показал, что у курильщиков риск рака поджелудочной железы был на 70% выше по сравнению с некурящими. Среди людей, бросивших курить более 10 лет назад, наблюдалось 30% снижение риска, у тех же, кто бросил курить менее 10 лет назад, снижения риска не выявлено.

Исследование, проведенное в Италии⁶¹, установило увеличение риска возникновения рака поджелудочной железы у курильщиков в 2,36 раза и достоверный рост риска с увеличением суммарного количества выкуренных сигарет. Через 15 лет после прекращения курения риск снижался до уровня риска никогда не куривших людей, независимо от того, сколько сигарет было выкурено до прекращения курения. В ходе этого же исследования была обнаружена связь рака поджелудочной железы с сахарным диабетом (относительный риск составил в среднем 2,89), и особенно с недавно выявленным сахарным диабетом (4,76). Известно, что курение заметно повышает риск развития сахарного диабета, а потому может также косвенно способствовать развитию рака поджелудочной железы. (О связи между курением и диабетом см. в главе 15).

Исследование, проведенное в Канаде и нацеленное на оценку возможной роли пассивного курения в развитии рака поджелудочной железы, обнаружило, что на самом деле существует причинно-следственная связь между активным курением и этим видом патологии: риск возрастал с увеличением длительности и интенсивности курения, а также суммарной дозы выкуренных сигарет. При этом подверженность пассивному курению может маскировать влияние активного курения.⁶²

Одна из гипотез⁶³, касающаяся этиологии рака поджелудочной железы, состоит в том, что в ткани поджелудочной железы накапливается кадмий, который приводит к генетическим изменениям в клетках этого органа, проявляющимся в злокачественном росте. В пользу данной гипотезы свидетельствуют более высокие показатели распространенности рака поджелудочной железы в эндемичных местностях, где содержание кадмия в окружающей среде повышено, и у работников производств, где используется кадмий. Поскольку курение является одним из ведущих источников кадмия, данный механизм может отвечать за более частое развитие рака поджелудочной железы у курильщиков.

9.5.6 Рак кишечника

Ряд проведенных в США исследований^{64,65,66} показали, что курение повышает риск рака кишечника. С учетом прочих факторов смертность от рака кишечника является наибольшей у тех, кто продолжает курить, снижается у бывших курильщиков и является наименьшей у тех, кто никогда не курил. Величина относительного риска составляет порядка 1,3 для мужчин и 1,4 для женщин.

Исследование живущих в Гонконге китайцев⁶⁷ дало аналогичные величины риска, а по данным долговременного исследования шведских близнецов длительное интенсивное курение приводит к повышению риска развития рака кишечника в 3 раза⁶⁸. Согласно оценкам, порядка 12% смертей от этого вида рака в США обусловлены курением.

Рак тонкой кишки

Проведенное в нескольких странах Европы исследование рака тонкого кишечника обнаружило, что у курильщиков риск этого вида рака как минимум вдвое выше, чем у некурящих, и этот риск возрастает по мере повышения интенсивности курения⁶⁹.

Рак толстой кишки

Проведенное в США исследование⁷⁰ показало, что при курении более пачки сигарет в день риск рака толстой кишки возрастает в 2 раза. У тех, кто прекратил курить, повышенный риск этого вида рака сохранялся даже через 10 лет после прекращения курения.

Аноректальный рак

В ходе проведенного в скандинавских странах исследования⁷¹ было обнаружено, что регулярно курящие женщины предклимактерического периода имеют в 5 раз больший риск анального рака, то есть рака заднего прохода – ануса, и прямой кишки, по сравнению с теми, кто никогда не курил. Установлено увеличение риска на 6,7% с увеличением суммарной дозы выкуренных сигарет на каждый «пачко-год».

Проведенное в США исследование показывает, что, вне зависимости от возраста и других факторов риска, у курящих мужчин и женщин риск анального рака повышается почти в 4 раза⁷².

9.6 Рак мочевыделительного тракта в целом

Данные 43 эпидемиологических исследований свидетельствуют⁷³, что риск рака мочевыводящих путей в целом у курильщиков в 3,33 раза, а у бывших курильщиков в 1,98 раза выше, чем у некурящих. Влияние продолжительности и интенсивности курения доказывает причинную связь между курением и раком этой локализации. Риск оказывается тем выше, чем раньше было начато курение, и снижается после его прекращения. Авторы мета-анализа оценили, что в Европейских странах половина случаев рака мочевыводящих путей среди мужчин и одна треть случаев среди женщин обусловлена курением.

9.6.1 Рак почек

Международное агентство исследования рака рассмотрело данные по поводу курения и рака почки и пришло к заключению, что курение является важной причиной развития его отдельных типов. С тех пор множество исследований выявили повышенный риск аденокарциномы почки у курильщиков. Кроме того, в табачном дыме были обнаружены Н-нитрозодиметиламины, которые, как показали

исследования на животных, вызывают развитие рака почки.

Оценка эффекта прекращения курения на риск развития карциномы почки⁷⁴ показала, что у тех, кто прекратил курить 30 лет назад, риск этого вида рака снижается на 50%, на меньших сроках прекращения курения исследователи не обнаружили заметного снижения риска рака почки.

9.6.2 Рак почечных лоханок и мочеточников

Проведенное в США в 1983-1986 годах исследование показало, что у курильщиков риск рака почечной лоханки и мочеточника возрастает в 3 раза, а у тех, кто курит более 45 лет – в 7 раз⁷⁵. При этом через 10 лет после прекращения курения риск снижается на 60-70%. По оценкам, 70% этого вида рака у мужчин и 37% у женщин вызвано курением.

9.6.3 Рак мочевого пузыря

Результаты проведенных в США широкомасштабных исследований привели к выводу, что 50% заболеваний раком мочевого пузыря у мужчин и треть у женщин обусловлено курением⁷⁶.

Мета-анализ, или объединенный анализ 11 исследований, охватывающих данные о 2600 случаях рака мочевого пузыря у мужчин и о 5524 участниках контрольной группы⁷⁷, показал наличие взаимосвязи между количеством выкуриваемых сигарет и уровнем риска: у тех, кто курит 15-20 сигарет в день, риск увеличивается в 4,5 раза.

Аналогичный мета-анализ⁷⁸, использовавший данные 11 исследований о 685 случаях рака мочевого пузыря у женщин и 2416 участниц контрольной группы, показал, что риск этого вида рака растет по мере увеличения стажа курения. У женщин, куривших менее 10 лет, риск повышался почти в 2 раза, а у куривших более 40 лет – более чем в 4 раза.

Как у мужчин, так и у женщин через 1-4 года после прекращения курения риск уменьшался на 30%, и в течение последующих 25 лет наблюдалось дальнейшее уменьшение риска. Однако даже через 25 лет уровень риска не снижался до уровня никогда не куривших.

Большое когортное исследование, охватившее 120 852 человек, было проведено в Нидерландах.⁷⁹ Оно установило, что, по сравнению с никогда не курившими, риск рака мочевого пузыря у бывших курильщиков увеличивается в 2,1 раза, а у нынешних курильщиков – в 3,3. С каждым годом курения риск развития рака мочевого пузыря возрастает в среднем в 1,03 раза, то есть на 3%, а с каждыми десятью сигаретами в день – в 1,3 раза.

Интересное исследование было проведено в Москве в конце 80-х – 90-х годах.⁸⁰ Исследование проводилось по принципу случай-контроль. Риск заболевания раком мочевого пузыря для курильщиков оказался в 4,2 раза выше по сравнению с никогда не курившими и в 3,5 раза выше по сравнению с курившими когда-либо. При этом, чем больше табака выкуривал человек, тем выше становился риск. При сравнении различных

табачных изделий обнаружилось, что наибольший риск испытывали те, кто курил папиросы (7,4) или махорку (5,8). Наличие фильтра снижало риск в два раза, но он, тем не менее, превышал риск для некурящих в два с лишним раза. Наиболее опасным для возникновения рака мочевого пузыря оказалось начало курения в возрасте от 17 до 22 лет. Оно увеличивало риск в 5,2 раза по сравнению с некурящими. Более позднее начало курения создавало заметный, но меньший риск. Прекращение курения давало существенные преимущества, и через 10 лет некурения риск был лишь на 20% выше, чем у никогда не куривших. Исследователи сделали вывод, что предупреждение курения и его прекращение являются наиболее действенными подходами к профилактике рака мочевого пузыря.

Специфическим канцерогеном для мочевого пузыря является 4-аминобифенил, который также входит в состав табачного дыма.

9.7 Рак репродуктивных органов

9.7.1 Рак шейки матки

Во многих исследованиях было обнаружено, что рак шейки матки связан с курением. Однако исследователи пока не могут четко решить, является ли такое взаимоотношение причинным, из-за влияния других факторов, таких как количество половых партнеров. В поддержку гипотезы о том, что курение может увеличивать риск этого заболевания, говорит то, что в цервикальной слизи курильщиц были обнаружены изменения, которые не обнаруживаются у некурящих. Риск серьезного изменения слизистой шейки, которое тоже может вызвать рак, также увеличен у курильщиц.

Существуют два основных гистологических варианта злокачественных новообразований шейки матки: плоскоклеточный рак, который является наиболее распространенным, и аденокарцинома, распространенность которой увеличилась в последние годы. Мета-анализ результатов опубликованных исследований, которые охватили в общей сложности 910 случаев аденокарциномы и 5649 случаев плоскоклеточного рака, показал, что хотя многие другие факторы риска могут совпадать у этих видов опухолей, но в отношении курения они различаются. Курение достоверно повышает риск плоскоклеточного рака, увеличивая его в 1,47 раза, но не влияет на риск аденокарциномы шейки матки.⁸¹

С одной стороны, продукты метаболизма компонентов табачного дыма могут индуцировать мутации, способствуя процессу канцерогенеза.⁸² С другой стороны, производные никотина, обнаруженные в цервикальной слизи, способны уменьшать число клеток Лангерганса в шейке матки, что приводит к персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ)⁸³, который также может быть причастен к развитию опухолевого роста. Таким образом, присутствующие в табачном дыме канцерогены могут действовать на разных этапах изолированно или в сочетании с ВПЧ.

Поскольку в 95% случаев рака шейки матки обнаруживается вирус папилломатоза, то его рассматривают в качестве важного фактора риска. Однако присутствие этого вируса не всегда приводит к злокачественному росту. Авторы мета-анализа⁸⁴ считают, что причиной рака является результат взаимодействия между вирусом и канцерогенами смолы табачного дыма. Мета-анализ, который учитывал одновременно с курительным статусом также и присутствие вируса папилломатоза и гистологическую форму рака шейки матки, пришел к выводу, что курение способствует увеличению риска плоскоклеточного рака у ВПЧ-позитивных женщин, при этом нынешние курильщицы имеют в среднем относительный риск, равный 2,3, а бывшие курильщицы - 1,8.⁸⁵

9.7.2 Рак яичников

Риск рака яичников также возрастает у курящих женщин.

Исследования⁸⁶ связывают с курением рост риска развития муцинозного рака яичников (относительный риск 1,9), но не других форм рака. Показана связь относительного риска с кумулятивной дозой курения.

В когортном исследовании⁸⁷ с участием 89935 женщин, прошедших скрининг на рак молочной железы, было обнаружено примерно двукратное увеличение риска эпителиального рака яичников среди женщин, куривших в течение нескольких десятилетий. Если продолжительность курения составляла более 40 лет, то риск возрастал в среднем в 2,5 раза. Для муцинозных опухолей аналогичное увеличение риска достигалось при меньшей продолжительности курения.

Исследование по принципу случай-контроль⁸⁸ с участием 442 женщин с раком яичников обнаружило, что по сравнению с никогда не курившими женщинами нынешние курильщицы имеют относительный риск 1,1, а бывшие 1,3. Такое кажущееся увеличение риска отмечено в ранние сроки после прекращения курения для ряда заболеваний. Оно фактически может означать, что прекращение курения у определенной части обследованной группы произошло после ухудшения состояния здоровья. Более сильная связь с курением была обнаружена среди больных с муцинозными опухолями (1,77). Именно для этих опухолей было обнаружено возрастание риска с увеличением интенсивности, продолжительности и суммарной дозы курения, что является признаком причинно-следственной связи.

Следующее исследование⁸⁹ было направлено исключительно на муцинозный вид опухолей яичников и учитывало все случаи в 4 городах США с 1976 по 2001 год. Относительный риск составил 1,5 для женщин, которые курили менее одной пачки в день, и 2,9 для тех, кто курил больше пачки в день. Риск для бывших курильщиц опять-таки оказался выше (2,5), чем для нынешних курильщиц (1,4). Увеличение риска в 2,5 раза для женщин, выкуривших 15 пачко-лет, не наблюдалось при большей кумулятивной дозе.

В Австралийском исследовании относительный риск муцинозного рака яичника

для нынешних курильщиц составил 3,2, а для бывших 2,3.⁹⁰

9.7.3 Рак эндометрия

Эндометрий – это внутренняя слизистая оболочка матки. Рак эндометрия связан с внутренними и внешними источниками эстрогенов и возникает чаще всего у женщин пост-менопаузального возраста, которые принимают заместительные эстрогены. Рак эндометрия также нередко развивается у женщин с эстроген-продуцирующей раковой опухолью яичника или с поликистозом яичников, который также оказывается источником эстрогенов. Женщины с ожирением, которое также часто сопровождается повышенными уровнями эстрогенов, также чаще становятся жертвами данного вида рака. В США возросла заболеваемость этим видом рака в 1970 годы, а затем вновь снизилась.⁹¹

Исследование, проведенное в Китае⁹², где население не находится под выраженным влиянием экзогенных эстрогенов, показало те же факторы риска, которые действуют в других странах. Риск рака эндометрия возрастал у женщин, у которых не было ни одной беременности, при ожирении, на фоне поздней менопаузы, при наличии болезней желчного пузыря, поликистозе яичников, менструальном синдроме и потреблении незрелых гормональных препаратов.

В отличие от других видов злокачественных опухолей в отношении данного вида рака эпидемиологические исследования показали обратную связь между курением и риском данного вида рака, прежде всего у женщин в постменопаузе. Было проведено более 20 клинических исследований по этому вопросу, в которых относительный риск оценивается в 0,5–0,8⁹³. Исключение составляет одно исследование, проведенное в Шанхае, в котором участвовало 268 женщин с раком эндометрия; их относительный риск составил 1,7% (0,9–3,0), то есть в Китае⁹² курение оказалось не защитным, а фактором риска рака эндометрия.

Причины такой взаимосвязи⁹⁴ могут состоять в том, что данная закономерность распространяется на какую-либо особую группу женщин, например, женщин возраста менопаузы или принимающих гормональные контрацептивы. Более подробно о возможном защитном действии курения на развитие этого вида рака см. Главу 22).

9.7.4 Рак молочной железы

До недавнего времени считалось, что связь между курением и раком молочной железы (РМЖ) отсутствует. Опубликованный в 2002 году мета-анализ⁹⁵ 53 исследований, охвативших 58515 женщин с раком молочной железы и 95067 женщин контрольной группы, констатировал причинное влияние алкоголя, но имевшиеся на тот момент данные не позволяли говорить о существенном влиянии курения.

Однако постепенно накапливаются данные о том, что между как активным, так и пассивным курением и РМЖ существует взаимосвязь.

Активное курение повышает риск развития рака молочной железы

Недавнее исследование, проведенное в отделении клинической эпидемиологии Немецкого Исследовательского Центра Рака⁹⁶, представило дополнительные доказательства причинно-следственной связи между активным и пассивным курением и риском РМЖ. Данные показывают, что к возрасту 50 лет у курящих немецких женщин РМЖ диагностируется на 50% чаще по сравнению с женщинами, которые никогда не курили и не подвергались действию табачного дыма. Исследователи также обнаружили, что риск РМЖ повышался по мере увеличения стажа курения, и уменьшался после того, как женщина прекращала курить. У прежних курильщиц он диагностируется на 20% чаще, чем у некурящих.

Мета-анализ⁹⁷ результатов исследований указывает на наличие слабой, но достоверной связи между курением и РМЖ, включающей дозо-зависимую связь с интенсивностью и продолжительностью курения. Фактором, усиливающим взаимосвязь, оказалось раннее начало курения. Эта закономерность в большей мере проявляется для рака, выявляемого в возрасте до наступления менопаузы.

Опубликованное в 2004 году когортное исследование калифорнийских учителей⁹⁸, в котором участвовало более 116 тысяч женщин, показало, что активное курение повышает риск развития рака молочной железы в среднем на 32%, при этом дополнительными факторами, повышающими риск, оказались большая продолжительность и интенсивность курения, раннее начало курения, начало курения не менее чем за пять лет до первой беременности, завершившейся рождением ребенка,

Пассивное курение повышает риск развития рака молочной железы

Среди женщин, которые никогда не курили, у тех, кто подвергался действию дыма сигарет более часа в день, по крайней мере, в течение года, вероятность РМЖ была больше на 60%. Сочетание активного и пассивного курения повышало риск на 80%. (подробнее в главе 24, касающейся пассивного курения)

Исследование, которое было проведено в Китае⁹⁹ среди никогда не куривших женщин, показало, что достоверное влияние на риск развития РМЖ оказывают такие факторы, как воздействие табачного дыма в детстве (до 10 лет) (ОР=1,24), в юности (10–15 лет) (ОР=1,15) и во взрослом возрасте как дома (ОР=4,07), так и на работе (ОР=1,27). Уровень риска зависел от количества курильщиков дома в детстве и на работе.

Курение повышает смертность на фоне уже развившегося рака молочной железы

Курящие женщины, если у них развился рак молочной железы, умирают от него с большей вероятностью, чем некурящие.

Эпидемиологические исследования указывают на наличие связи между курением и метастазами рака молочной железы в легкие.

В ходе исследования на животных ставилась цель изучить взаимосвязь между подверженностью табачному дыму и метастазами в легких в экспериментальной модели метастазирующего рака молочной железы у мышей. Животные опытной группы подвергались воздействию дыма сигарет в специальных камерах в концентрациях, близких тем, которые воздействуют на активных курильщиков. Контрольная группа животных подвергалась воздействию фильтрованного воздуха.

Через неделю после начала такого воздействия опытным животным были введены опухолевые клетки линии 4526 в одной из трех концентраций: 50, 100 или 150 тысяч клеток на 100 мкл. Через три недели мыши были убиты для оценки числа и размеров легочных метастазов. При каждой концентрации опухолевых клеток количество метастазов в легких тех животных, которые подвергались воздействию табачного дыма, более чем в два раза превышало количество метастазов в легких тех мышей, которые дышали фильтрованным воздухом.

Данное исследование показывает, что воздействие табачного дыма увеличивает вероятность метастазирования, и это может быть механизмом, обуславливающим более высокую смертность при раке молочной железы среди курящих женщин.¹⁰⁰

9.7.5 Рак яичек

В последние десятилетия отмечается значительный рост заболеваемости раком яичек.

Эпидемиологические исследования¹⁰¹ указывают, что риск этого вида рака возрастает с увеличением кумулятивной дозы курения. Относительный риск составляет 1,96 у тех, кто выкурил 12-24 пачко-лет, 2,31 при большей кумулятивной дозе курения, 3,18 при длительности курения более 21 года. При этом отказ от курения не приводит к снижению риска, возраст начала курения также не оказывает влияния на риск рака яичек.

Другие исследования¹⁰² связывают эпидемию рака яичек с курением матерей нынешних мужчин во время беременности. Данная гипотеза возникла на основе наблюдений,^{103,104} что мужчины, родившиеся в 1939-45 годах в Дании, где одна из наиболее высоких в Европе распространенность курения среди женщин, имеют меньшую распространенность рака яичек. Это явление связали с меньшей доступностью сигарет женщинам в Европейских странах в годы второй мировой войны. Соответственно, распространенность рака легкого среди женщин, которым в годы войны было 25 лет, меньше, чем в соседних возрастных группах.

Подтверждением данной гипотезы служит тот факт, что распространенность рака яичек среди сыновей женщин, заболевших раком легких, достоверно выше, чем в популяции в целом.¹⁰⁵

9.7.6 Рак пениса

Проведенное в Индии¹⁰⁶ и Швеции¹⁰⁷ исследования показали, что как курение, так и

потребление бездымного табака существенно повышают риск рака пениса.

9.7.7 Рак простаты

Хотя в данный момент связь между курением и раком предстательной железы не является доказанной, отдельные исследования показывают существование такой связи. Исследование, проведенное в США среди мужчин среднего возраста, показало, что у курильщиков по сравнению с некурящими риск возрастает в 1,4 раза и имеется связь между кумулятивной дозой выкуренных сигарет и риском рака простаты. Для тех, кто выкурил более 40 пачко-лет, риск возрастал в 1,6 раза, и связь оказывалась более сильной (2,0) при более агрессивных формах рака.¹⁰⁸

Общепринятым же считается тот факт, что курение ухудшает прогноз при раке простаты. В частности, повышается вероятность развития более запущенной формы заболевания. Исследователи¹⁰⁹ обнаружили, что среди мужчин моложе 55 лет, у которых простата была удалена из-за рака, у курильщиков запущенная форма болезни была диагностирована в три раза чаще, чем у некурящих. Показательно, что чем больше был стаж курения перед операцией и чем больше была кумулятивная доза курения в течение 10 лет, предшествующих операции, тем больше была вероятность развития рака простаты, отличающегося более высоким риском.

Исследование¹¹⁰, посвященное оценке влияния настоящего или прошлого курения на степень распространенности рака в момент установления диагноза, обнаружило, что именно для рака простаты курение оказывает наибольшее влияние на степень его метастазирования в другие органы.

Другое исследование¹¹¹ оценило время до развития нечувствительности к гормональной терапии и время выживания на терапии андрогенами у больных с раком простаты. В обоих случаях наилучшие показатели имели никогда не курившие, наихудшие – курильщики, а бывшие курильщики занимали промежуточное положение.

Канадские исследователи¹¹² обнаружили, что курильщики заболевают раком простаты в более молодом возрасте и имеют формы рака, отличающиеся более высокой злокачественностью. Биохимические показатели во время болезни у курильщиков были хуже, чем у некурящих или бывших курильщиков.

9.8 Злокачественные опухоли детского возраста

Эта информация представлена в главе 21, касающейся влияния курения родителей на здоровье будущих детей.

9.9 Лейкемия

Курение может привести к повреждению кроветворных клеток и изменению статуса иммунной системы, повышая риск развития лейкемии.

Связь между курением и лейкемией была установлена в конце 1980-х годов. Было обнаружено, что смертность курильщиков от этого заболевания на 50% выше, чем некурящих. На 60% более высоким оказался риск в отношении моноцитарного и миелоидного лейкоза. Курение обуславливает 24% смертей вследствие миелоидной лейкемии.

Изучение в течение 16 лет смертности среди 248000 американских ветеранов, из которых 723 умерло от лейкемии, показало существенное увеличение риска лейкемии в связи с курением, при этом наблюдалась взаимосвязь риска с количеством выкуренных сигарет¹¹³. Согласно расчетам, риск для тех, кто продолжает курить, составляет 1,53, а для тех, кто бросил – 1,39.

После изучения данных о 800 пациентах, страдающих лейкозом, ученые из северной части Англии пришли к выводу, что до 10 процентов случаев этого тяжелого заболевания может быть обусловлено курением¹¹⁴. Исследователи считают, что наибольшему риску заболеть лейкозом подвергаются те, кто продолжал курить на протяжении 10 лет и более. Они также подсчитали, что только в Британии курение становится причиной около 200 случаев заболевания лейкозом в год. Но есть и хорошие новости. Исследование показало, что риск заболевания снижается для некурящего человека уровня после десяти лет отказа от курения.

Согласно докладу Главного Врача США 2004 года, получены убедительные доказательства того, что курение повышает риск возникновения острого миелоидного лейкоза.

9.10 Рак кожи

9.10.1 Плоскоклеточный рак

Установлена достоверная связь между курением и риском возникновения плоскоклеточного рака. По сравнению с некурящими этот риск наиболее высокий у постоянно курящих (относительный риск равен 2,01), в меньшей степени он присутствует у бросивших курить (1,62).¹¹⁵ Риск возрастает с увеличением количества выкуриваемых сигарет и продолжительности курения.

9.10.2 Меланома

Данные о причинном влиянии курения на развитие меланомы отсутствуют. Однако у курильщиков при первичном обращении по поводу меланомы с большей вероятностью обнаруживали метастазы, чем у некурящих. При обследовании 2583 больных меланомой среди мужчин выявили метастазы у 22,9% курящих и куривших в прошлом, и только у 11,2% некурящих.¹¹⁶ Среди женщин эти показатели составили 12,6 и 5,8% соответственно. У лиц обоего пола зависимость между курением и метастазированием была линейной: с ростом количества ежедневно выкуриваемых сигарет возрастала вероятность обнаружения метастазов при постановке диагноза.

Вероятность смерти от меланомы в 2 раза выше среди курящих, чем среди некурящих, – 34% против 15%.¹¹⁷ Установлено, что курение является одним из статистически достоверных критериев, позволяющим предсказать гибель больных с первой стадией меланомы.

9.11 Злокачественные опухоли эндокринных органов

9.11.1 Злокачественные опухоли надпочечников

Рак надпочечников является довольно редким видом рака. 26-летнее исследование американских ветеранов показало, что, по сравнению с некурящими, у курильщиков риск развития этого вида рака в 5 раз больше, причем при увеличении интенсивности курения риск возрастает¹¹⁸.

9.11.2 Злокачественные опухоли щитовидной железы

Щитовидная железа считается одним из немногих органов, рак которой у курильщиков встречается реже, чем у некурящих.¹¹⁹ (О других заболеваниях щитовидной железы, связанных с курением, см. в главе 17 в разделе об аутоиммунных заболеваниях).

9.12 Курение повышает риск метастазирования

Даже для тех видов рака, которые считаются этиологически не связанными с курением, было показано¹¹⁰, что настоящее или прошлое курение влияет на степень распространенности рака в момент установления диагноза, например, рак легких у курильщиков с большей вероятностью имел метастазы в такие органы, как головной мозг, костный мозг, надпочечники и перикард. Для других видов рака у курильщиков была показана большая степень локального или регионального злокачественного роста.

9.13 Прекращение курения существенно снижает риск рака и облегчает его лечение

Для обобщения данных о влиянии курения на развитие злокачественных новообразований Всемирная организация здравоохранения в 2002 году поставила задачу группе из 29 экспертов из 12 стран оценить риск возникновения рака. Проведенный этой группой анализ является наиболее всесторонней оценкой опасностей курения из когда-либо проведенных. Было изучено более 3000 научных работ, проведенных начиная с 1986 года. Эксперты пришли к выводу, что табак намного опаснее, чем считалось ранее, вне зависимости от того, курит ли человек сам или вдыхает выпущенный кем-то дым. Одним из тревожащих результатов стало то, что табачный дым вызывает злокачественное перерождение в намного большем числе органов, чем ранее считалось. Давно известно, что курение является причиной рака легкого, полости рта, пищевода, мочевого пузыря.

Теперь показано, что оно также вызывает лейкемию и раковые образования желудка, печени, молочной железы, пениса, ануса, поджелудочной железы, шейки матки и почек. Курение также способствует развитию более агрессивных форм рака.

Относительный риск возникновения большинства вызванных курением раковых новообразований снижается после успешного прекращения курения. Уровень и скорость такого снижения различны для разных новообразований, но наибольшее снижение риска наблюдается в течение приблизительно пяти лет после освобождения от курения. Такое снижение является серьезным доводом в поддержку того, что курение причинно обуславливает рак (и другие заболевания).

Кроме того, что прекращение курения снижает риск возникновения рака в будущем, в последние годы были опубликованы исследования, показывающие, что прекращение курения имеет смысл и в тех случаях, когда рак уже развился и был диагностирован, поскольку успешность лечения и выживаемость больных повышались в том случае, если пациенты отказывались от курения.

Ни сокращение количества выкуриваемых сигарет, ни переход на сигареты с низким содержанием смолы не снижает риска развития рака

Идею снижения вреда курения табака, то есть идею о том, что существует некий безопасный (или менее опасный) способ курения, продолжает поддерживать множество курильщиков, которые не хотят или не могут бросить курить, и табачные компании, которые благодаря этому продолжают получать свою прибыль.

Но два опубликованных в недавнее время исследования добавляют доказательств того, что прекращение курения является единственным способом сокращения риска, обусловленного табаком.

Первое из них¹²⁰ было посвящено сопоставлению риска развития рака легкого у курильщиков сигарет с высоким, обычным и пониженным содержанием смол. Исследователи обнаружили, что сигареты с низким и очень низким содержанием смол не были менее вредными, чем сигареты с обычным или средним уровнем смол.

Были проанализированы данные, касающиеся почти одного миллиона мужчин и женщин (некурящих, бывших курильщиков и нынешних курильщиков), участников Второго Исследования по Профилактике Рака.

Как и ожидалось, люди, которые не курили, имели практически нулевой риск рака легких. Те, кто курил сигареты с высоким содержанием смол (это обычно были сигареты без фильтра), имели наибольший риск. Если сравнивать его с риском курильщиков обычных сигарет, то он составил 1,44 для мужчин и 1,64 для женщин. Но риск развития рака легких у тех людей, которые курили сигареты с низким или очень низким содержанием смол, был неотличим от риска тех, кто курил сигареты с обычным содержанием смол.

Люди, которые курят сигареты с пониженным содержанием смол, не обязательно сокращают количество поступающих в организм химических веществ, поскольку они склонны глубже затягиваться, дольше задерживать дым в легких, делать более частые затяжки, чем курильщики сигарет с обычным содержанием смол. Они также выкуривают больше сигарет и, осознанно или нет, закрывают пальцами вентиляционные отверстия в фильтре сигарет, предназначенные для разбавления дыма воздухом (более подробную информацию см. в Главе 6).

Компенсаторное курительное поведение, по-видимому, также является объяснением результатов второго исследования, изучившего влияния курения меньшего количества сигарет на уровень содержания канцерогенов в организме. Исследование¹²¹ показало, что уменьшение количества выкуриваемых сигарет не приводило к пропорциональному сокращению количества метаболитов канцерогена 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанола (NNK).

В исследовании участвовали 150 человек, которые выкуривали, в среднем, 23,7 сигарет в день. Программа включала постепенное снижение количества сигарет на фоне никотин-заместительной терапии и коротких консультаций. На каждом этапе программы исследовался уровень метаболитов NNK в моче.

Когда количество сигарет снизилось на 53%, уровень канцерогенов снизился только на 29%, 75%-ное снижение количества сигарет приводило к 37%-ному снижению канцерогенов, и даже сокращение количества сигарет до 2 сигарет, то есть на 90%, снизило концентрации канцерогенов только на 46%.

Для большинства курильщиков снижение концентрации канцерогенов было умеренным и нестабильным, иногда уровень канцерогенов вновь возрастал, хотя выкуривалось меньшее количество сигарет. И вероятным объяснением этого факта является компенсаторное курение.

В проведенных же ранее исследованиях у тех, кто полностью отказался от курения, уровень канцерогенов постепенно снижался и, в конце концов, переставал определяться.

Авторы обоих исследований указывают, что полный отказ от курения является наилучшим способом сократить опасности курения для здоровья.

9.14 Курение и общая смертность от рака

Смерти, обусловленные потреблением табака, составляют существенную часть всех смертей от рака, хотя их доля в разных странах, зависит, во-первых, от истории потребления табака в данной стране, во-вторых, от общей продолжительности жизни, так как рак в значительно большей степени поражает пожилых людей. Согласно оценкам³³, в США в 1995 году 168 тысяч или одна треть (38% среди мужчин и 23% среди женщин) смертей от рака было обусловлено активным курением сигарет, и еще от 3 до 6 тысяч смертей от рака

легкого у некурящих было вызвано пассивным курением. Во всемирном масштабе курение обуславливает 15% смертей от рака¹²², причем ожидается, что эта доля будет расти в связи с ростом распространенности курения в развивающихся странах.

В Украине и других странах СНГ наблюдается парадоксальная картина: смертность от рака легкого и ряда других видов рака снижается. Однако эта картина объясняется не столько снижением распространенности курения, сколько резким увеличением смертности в среднем возрасте, то есть люди умирают раньше, чем у них развивается рак. Как отметил директор Российского онкологического научного центра М.Давыдов¹²³: «Человек жил мало - и онкологии не было. Продолжительность жизни повысилась - онкология стала важнейшей медицинской проблемой». Соответственно при снижении продолжительности жизни смертность от рака падает.

При этом уровень смертности от вызванных табаком видов рака остается весьма высоким: по данным международных обзорных исследований¹²⁴ в 2000 году 26% смертей от рака в Украине было вызвано курением (для сравнения - в Швеции, где продолжительность жизни очень высока, но распространенность курения является одной из самых низких в мире, курение вызывает 15% смертей от рака).

Литература к главе 9

¹ Левшин В.Ф., Заридзе Д.Г. Табак и злокачественные новообразования. - *Вопросы онкологии*, 2003;49(4):391-9.

² Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic - *Nature Reviews Cancer*, Volume 1, 82-86, October 2001.

³ Doll R & Peto R. Cigarette smoking and bronchial cancer: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1978; 32:303-313.

⁴ Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003 Sep 13;362(9387):847-52.

⁵ Denissenko, M.F., Pao, A., Tang, M., Pfeifer, G.P. (1996) Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in p53. *Science*, 274, 430-432.

⁶ Burns DM. Tobacco smoking. In *Epidemiology of Lung Cancer*, 1994. Edited by J Samet. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, Inc.

⁷ US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of smoking: cancer. Report of the Surgeon General. Rockville, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Services, Office on smoking and health, 1982. DHHS publication No.(PHS)82-50179.

⁸ Заридзе Д.Г., Карпов Р.С., Киселева С.М. и др. Курение - основная причина высокой смертности россиян. *Вестник РАМН*, №9, 2002, с.40-45.

⁹ Wiencke JK, Thurston SW, Kelsey KT, et al. Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Apr 7;91(7):614-9.

¹⁰ Hirao T, Nelson HH, Ashok TD, et al. Tobacco smoke-induced DNA damage and an early age of smoking initiation induce chromosome loss at 3p21 in lung cancer. *Cancer Research*. 2001 Jan 15;61(2):612-5.

¹¹ Stabile LP, Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer. *J Genet Specif Med*. 2003;6(1):37-48. Review.

¹² Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2004 May;5(6):353-9.

¹³ Engeland A, Trends in the incidence of smoking-associated cancers in Norway, 1954-93. *International Journal of Cancer* 1996; 68:39-46.

¹⁴ Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol*. 2002 Feb 25;188(1-2):125-40.

¹⁵ Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA*. 2004 Apr 14;291(14):1763-8. Review.

¹⁶ Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol*. 2001 Aug;2(8):506-13.

¹⁷ Cancer Statistics Presentation 2004 http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_0.asp <http://www.cancer.gov/newscenter/pressreleases/ReportNation2004release>

¹⁸ Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2001 Feb-Mar;31(2-3):139-48.

¹⁹ Wynder EL, Muscat JE. The changing epidemiology of smoking and lung cancer histology. *Environ Health Perspect*. 1995 Nov;103 Suppl 8:143-8. Review.

²⁰ Khuder SA, Mutgi AB. Effect of smoking cessation on major histologic types of lung cancer. *Chest*. 2001 Nov;120(5):1577-83.

²¹ Spira A, Beane J, Shah V, et al. Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Jul 6;101(27):10143-8. Epub 2004 Jun 21.

²² Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene*. 2002 Oct 21;21(48):7307-25. Review.

²³ Maier H, Dietz A, Gewelke U, Seitz HK, Heller WD. [Tobacco- and alcohol-associated cancer risk of the upper respiratory and digestive tract] *Laryngorhinootologie*. 1990 Oct;69(10):505-11.

²⁴ Zeka A, Gore R, Kriebel D. Effects of alcohol and tobacco on aerodigestive cancer risks: a meta-regression analysis. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):897-906.

²⁵ Guenel P, Chastang JF, Luce D, Leclerc A, Brugere J. A study of the interaction of alcohol drinking and tobacco smoking among French cases of laryngeal cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1988 Dec;42(4):350-4.

²⁶ Lehmann W, Raymond L, Faggiano F, et al. Cancer of the endolarynx, epilarynx and hypopharynx in south-western Europe: assessment of tumoral origin and risk factors. *Advances in Otorhinolaryngology* 1991; 46:145-156.

²⁷ Zatonski W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J. Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 1991 Jan;2(1):3-10.

²⁸ <http://www.newsday.com/news/health/wire/sns-ap-smokeless-tobacco,0,5351454.story?coll=sns-ap-health-headlines>

²⁹ Winn DM. Tobacco use and oral disease. *Journal of Dental Education*. 2001, 65, 4: 306-312.

³⁰ Decker J, Goldstein JC. Risk factors in head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 1982 May 13; 306(19):1151-5.

³¹ Baker SR. Risk factors in multiple carcinomas of the lip. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1980 May-Jun;88(3):248-51.

³² Molnar L, Ronay P, Tapolcsanyi L. Carcinoma of the lip. Analysis of the material of 25 years. *Oncology*. 1974;29(2):101-21. Review.

³³ Shopland DR. Tobacco use and its contribution to early cancer mortality with special emphasis on cigarette smoking. *Environmental Health Perspectives*. 1995; 103, Suppl 8: 131-142.

³⁴ Maier H, Dietz A, Gewelke U, Heller WD, Weidauer H. Tobacco and alcohol and the risk of head and neck cancer. *Clin Invest*. 1992 Mar-Apr;70(3-4):320-7.

³⁵ Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case-control study. *Oral Oncol*. 1997 Mar;33(2):82-5.

³⁶ Соловьев А.М., Гомберг М.А., Аковбян В.А. Курение и патология кожи. РМЖ, Том 6 № 20, 1998 Адрес страницы в сети: <http://www.rmj.ru/rmj/t6/n20/7.htm>

³⁷ Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48:3282-3287.

- ³⁸ Sinha DN, Gupta PC, Pednekar MS. Use of tobacco as dentifrice among adolescents in India: questionnaire study. *BMJ* 2004;328: 323-4. (7 February.)
- ³⁹ Scully C, ed. ABC of oral health—oral cancer. *BMJ* 2000;321: 97-100.
- ⁴⁰ Reznick AZ, Hershkovich O, Nagler RM. Saliva—a pivotal player in the pathogenesis of oropharyngeal cancer. *British Journal of Cancer*. 2004 Jul 5;91(1):111-8.
- ⁴¹ Cortes Gonzalez R, Villaseñor Caloca R. [Esophageal cancer] *Rev Gastroenterol Mex*. 1997 Jul-Sep;62(3):149-59. Review. Spanish.
- ⁴² Bollschweiler E, Holscher AH. [Carcinoma of the esophagus—actual epidemiology in Germany] *Onkologie*. 2001 Apr;24(2):180-4. German.
- ⁴³ Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. The role of tobacco, snuff and alcohol use in the aetiology of cancer of the oesophagus and gastric cardia. *International Journal of Cancer*. 2000 Feb 1;85(3):340-6.
- ⁴⁴ Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol*. 1999 Oct;26(5 Suppl 15):2-8. Review.
- ⁴⁵ Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, et al. Independent and joint effects of tobacco smoking and alcohol drinking on the risk of esophageal cancer in men and women. *International Journal of Cancer*. 1999 Aug 27;82(5):657-64.
- ⁴⁶ Wu MT, Wu DC, Hsu HK, Kao EL, Lee JM. Relationship between site of oesophageal cancer and areca chewing and smoking in Taiwan. *British Journal of Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1202-4.
- ⁴⁷ Zamboni P, Talamini R, La Vecchia C, et al. Smoking, type of alcoholic beverage and squamous-cell oesophageal cancer in northern Italy. *International Journal of Cancer*. 2000 Apr 1;86(1):144-9.
- ⁴⁸ Launoy G, Milan C, Faivre J, Pienkowski P, Gignoux M. Tobacco type and risk of squamous cell cancer of the oesophagus in males: a French multicentre case-control study. *International Journal of Epidemiology*. 2000 Feb;29(1):36-42.
- ⁴⁹ Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control*. 2000 Oct;11(9):813-8.
- ⁵⁰ Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*. 1997 Aug 7;72(4):565-73.
- ⁵¹ Gonzalez CA, Pera G, Agudo A et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*. 2003 Nov 20; 107(4): 629-34.
- ⁵² De Stefani E, Boffetta P, Carzoglio J, Mendilaharsu S, Deneo-Pellegrini H. Tobacco smoking and alcohol drinking as risk factors for stomach cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9(3):321-9.
- ⁵³ Guyton KZ, Kensler TW. Prevention of liver cancer. *Curr Oncol Rep*. 2002 Nov; 4(6): 464-70.
- ⁵⁴ Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs. 17,000 cirrhosis deaths. *International Journal of Cancer*. 2003 Oct 20; 107(1): 106-12.
- ⁵⁵ Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *International Journal of Cancer*. 2000 Feb 15; 85(4): 498-502.
- ⁵⁶ <http://www.yomiuri.co.jp/newse/20040518wo72.htm>
- ⁵⁷ Ogimoto I, Shibata A, Kurozawa Y, et al. Risk of death due to hepatocellular carcinoma among smokers and ex-smokers. Univariate analysis of JACC study data. *Kurume Med J*. 2004;51(1):71-81.
- ⁵⁸ Pandey M, Shukla VK. Lifestyle, parity, menstrual and reproductive factors and risk of gallbladder cancer. *European Journal of Cancer Prevention*. 2003 Aug; 12(4): 269-72.
- ⁵⁹ Scott TE, Carroll M, Coglian F, Smith BF, Lamorte WW. A case-control assessment of risk factors for gallbladder carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1999 Aug; 44(8): 1619-25.
- ⁶⁰ Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, et al. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *Journal of the National Cancer Institute* 1994; 86:1510-1516.
- ⁶¹ Bonelli L, Aste H, Bovo P, et al. Exocrine pancreatic cancer, cigarette smoking, and diabetes mellitus: a case-control study in northern Italy. *Pancreas*. 2003 Aug;27(2):143-9.
- ⁶² Villeneuve PJ, Johnson KC, Mao Y, Hanley AJ; Canadian Cancer Registries Research Group. Environmental tobacco smoke and the risk of pancreatic cancer: findings from a Canadian population-based case-control study. *Canadian Journal of Public Health*. 2004 Jan-Feb;95(1):32-7.
- ⁶³ Schwartz GG, Reis IM. Is cadmium a cause of human pancreatic cancer? *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*. 2000 Feb;9(2):139-45.
- ⁶⁴ Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette smoking and colorectal cancer mortality in the cancer prevention study II. *Journal of National Cancer Institute*. 2000 Dec 6;92(23):1888-96.
- ⁶⁵ Limburg PJ, Vierkant RA, Cerhan JR, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer: long-term, subsite-specific risks in a cohort study of postmenopausal women. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003 May;1(3):202-10.
- ⁶⁶ Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR. Cigarette smoking and colorectal carcinoma mortality in a cohort with long-term follow-up. *Cancer*. 2004 Jan 15; 100(2):288-93.
- ⁶⁷ Ho JW, Lam TH, Tse CW, et al. Smoking, drinking and colorectal cancer in Hong Kong Chinese: a case-control study. *International Journal of Cancer*. 2004 Apr 20;109(4):587-97.
- ⁶⁸ Terry P, Ekblom A, Lichtenstein P, Feychting M, Wolk A. Long-term tobacco smoking and colorectal cancer in a prospective cohort study. *International Journal of Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):585-7.
- ⁶⁹ Kaerlev L, Teglbjaerg PS, Sabroe S, et al. The importance of smoking and medical history for development of small bowel carcinoid tumor: a European population-based case-control study. *Cancer Causes Control*. 2002 Feb;13(1):27-34.
- ⁷⁰ Slattery ML, Potter JD, Friedman GD, Ma KN, Edwards S. Tobacco use and colon cancer. *International Journal of Cancer*. 1997 Jan 27;70(3):259-64. Erratum in: *Int J Cancer* 1997 May 16;71(4):706.
- ⁷¹ Frisch M, Glimelius B, Wohlfahrt J, Adami HO, Melbye M. Tobacco smoking as a risk factor in anal carcinoma: an antiestrogenic mechanism? *Journal of the National Cancer Institute*. 1999 Apr 21;91(8):708-15.
- ⁷² Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer*. 2004 Jul 15;101(2):270-80.
- ⁷³ Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van den Brandt PA. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):630-9. Review.
- ⁷⁴ Parker AS, Cerhan JR, Janney CA, Lynch CF, Cantor KP. Smoking cessation and renal cell carcinoma. *Ann Epidemiol*. 2003 Apr;13(4):245-51.
- ⁷⁵ McLaughlin JK, Silverman DT, Hsing AW, et al. Cigarette smoking and cancers of the renal pelvis and ureter. *Cancer Research* 1992; 52:254-257.
- ⁷⁶ Hartge P, Silverman D, Hoover R, et al. Changing cigarette habits and bladder cancer risk: a case-control study. *Journal of the National Cancer Institute* 1987; 78:1119-1125.
- ⁷⁷ Brennan P, Bogillot O, Cordier S, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *International Journal of Cancer* 2000; 86:289-294.
- ⁷⁸ Brennan P, Bogillot O, Greiser E, et al. The contribution of cigarette smoking to bladder cancer in women (pooled European data). *Cancer Causes Control*. 2001 Jun;12(5):411-7.
- ⁷⁹ Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA. A prospective study on active and environmental tobacco smoking and bladder cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control*. 2002 Feb;13(1):83-90.
- ⁸⁰ Некрасова Л.И., Заридзе Д.Г. Курение и рак мочевого пузыря в Москве (Эпидемиологическое Исследование). - *Южно-Российский медицинский журнал*, № 2, 1998.
- ⁸¹ Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2004 May 4;90(9):1787-91.
- ⁸² Simons AM, Phillips DH, Coleman DV. Damage to DNA in cervical epithelium related to smoking tobacco. *BMJ*. 1993 May 29;306(6890):1444-8.

- ⁸³ Barton SE, Hollingworth A, Maddox PH, et al. Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. An immunopathologic study. *J Reprod Med*. 1989 Sep;34(9):613-6.
- ⁸⁴ Haverkos HW, Soon G, Steckley SL, Pickworth W. Cigarette smoking and cervical cancer: Part I: a meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2003 Mar;57(2):67-77.
- ⁸⁵ Plummer M, Herrero R, Franceschi S, et al; IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control*. 2003 Nov;14(9):805-14.
- ⁸⁶ Modugno F, Ness RB, Cottreau CM. Cigarette smoking and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*. 2002 Jul;13(4):467-71.
- ⁸⁷ Terry PD, Miller AB, Jones JG, Rohan TE. Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1157-64.
- ⁸⁸ Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer. *International Journal of Cancer*. 2004 Aug 10;111(1):124-30.
- ⁸⁹ Zhang Y, Coogan PF, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):133-9.
- ⁹⁰ Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Webb PM. Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer (Australia). *Cancer Causes Control*. 2001 Oct;12(8):713-9.
- ⁹¹ Voigt LF, Weiss NS. Epidemiology of endometrial cancer. *Cancer Treat Res*. 1989;49:1-21.
- ⁹² Shu XO, Brinton LA, Zheng W, Gao YT, Fan J, Fraumeni JF Jr. A population-based case-control study of endometrial cancer in Shanghai, China. *International Journal of Cancer*. 1991 Aug 19;49(1):38-43.
- ⁹³ Doll R. Diseases with Lower Risk in Smokers. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. Department of Health, The Stationary Office, United Kingdom (1998).
- ⁹⁴ Terry PD, Rohan TE, Franceschi S, Weiderpass E. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *Lancet Oncol*. 2002 Aug;3(8):470-80.
- ⁹⁵ Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British Journal of Cancer*. 2002 Nov 18;87(11):1234-45.
- ⁹⁶ Kropp S and Chang-Claude J. Active and Passive Smoking and Risk of Breast Cancer by Age 50 Years among German Women. *American Journal of Epidemiology*, 2002; 156:616-626.
- ⁹⁷ Khuder SA, Mutgi AB, Nugent S. Smoking and breast cancer: a meta-analysis. *Rev Environ Health*. 2001 Jul-Sep;16(4):253-61.
- ⁹⁸ Reynolds P, Hurley S, Goldberg DE, et al. Active smoking, household passive smoking, and breast cancer: evidence from the California Teachers Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Jan 7;96(1):29-37.
- ⁹⁹ Liu L, Wu K, Lin X, et al. Passive Smoking and Other Factors at Different Periods of Life and Breast Cancer Risk in Chinese Women who have Never Smoked - A Case-control Study in Chongqing, People's Republic of China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2000;1(2):131-137.
- ¹⁰⁰ Murin S, Pinkerton KE, Hubbard NE, Erickson K. The Effect of Cigarette Smoke Exposure on Pulmonary Metastatic Disease in a Murine Model of Metastatic Breast Cancer. *Chest*. 2004;125:1467-1471.
- ¹⁰¹ Srivastava A, Kreiger N. Cigarette smoking and testicular cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jan;13(1):49-54.
- ¹⁰² Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, et al. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *International Journal of Cancer*. 2004 May 10;109(6):941-4.
- ¹⁰³ Clemmesen J. Is pregnancy smoking causal to testis cancer in sons? A hypothesis. *Acta Oncol*. 1997;36(1):59-63.
- ¹⁰⁴ Clemmesen J. [Is smoking during pregnancy a cause of testicular cancer?] *Ugeskr Laeger*. 1997 Nov 10;159(46):6815-9. Review. Danish.
- ¹⁰⁵ Kaijser M, Akre O, Cnattingius S, Ekblom A. Maternal lung cancer and testicular cancer risk in the offspring. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jul;12(7):643-6.
- ¹⁰⁶ Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *British Journal of Urology*. 1995 Mar;75(3):375-7.
- ¹⁰⁷ Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 Nov 21;295(6609):1306-8.
- ¹⁰⁸ Plaskon LA, Penson DF, Vaughan TL, Stanford JL. Cigarette smoking and risk of prostate cancer in middle-aged men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Jul;12(7):604-9.
- ¹⁰⁹ Roberts WW, Platz EA, Walsh PC. Association of cigarette smoking with extraprostatic prostate cancer in young men. *Journal of Urology*. 2003 Feb;169(2):512-6; discussion 516.
- ¹¹⁰ Kobrinsky NL, Klug MG, Hokanson PJ, Sjolander DE, Burd L. Impact of smoking on cancer stage at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2003 Mar 1;21(5):907-13.
- ¹¹¹ Oefelein MG, Resnick MI. Association of tobacco use with hormone refractory disease and survival of patients with prostate cancer. *Journal of Urology*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2281-4.
- ¹¹² Pickles T, Liu M, Berthelet E, et al; PROSTATE COHORT OUTCOMES INITIATIVE. The effect of smoking on outcome following external radiation for localized prostate cancer. *Journal of Urology*. 2004 Apr;171(4):1543-6.
- ¹¹³ Kinlen LJ, Rogot E. Leukaemia and smoking habits among United States veterans. *BMJ*. 1988 Sep 10;297(6649):657-9.
- ¹¹⁴ Kane EV, Roman E, Cartwright R, Parker J, Morgan G. Tobacco and the risk of acute leukaemia in adults. *British Journal of Cancer*. 1999 Dec;81(7):1228-33.
- ¹¹⁵ Karagas MR, Stukel TA, Greenberg ER, Baron JA, Mott LA, Stern RS. Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer. Skin Cancer Prevention Study Group. *JAMA*. 1992 Jun 24;267(24):3305-10.
- ¹¹⁶ Shaw HM, Milton GW. Smoking and the development of metastases from malignant melanoma. *International Journal of Cancer*. 1981 Aug 15;28(2):153-6.
- ¹¹⁷ Koh HK, Sober AJ, Day CL Jr, Lew RA, Fitzpatrick TB. Cigarette smoking and malignant melanoma. Prognostic implications. *Cancer*. 1984 Jun 1;53(11):2570-3.
- ¹¹⁸ Chow WH, Hsing AW, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Smoking and adrenal cancer mortality among United States veterans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1996 Feb;5(2):79-80.
- ¹¹⁹ Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control*. 2003 Oct;14(8):773-85.
- ¹²⁰ Harris JE, Thun MJ, Mondul AM, Calle EE. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *BMJ*. 2004 Jan 10;328(7431):72.
- ¹²¹ Hecht SS, Murphy SE, Carmella SG, et al. Effects of reduced cigarette smoking on the uptake of a tobacco-specific lung carcinogen. *Journal of the National Cancer Institute*. 2004 Jan 21;96(2):107-15.
- ¹²² Kuper H, Adami HO, Boffetta P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. *Journal of Internal Medicine*. 2002 Jun;251(6):455-66.
- ¹²³ Давыдов Михаил: "Рак" и "смерть" - сегодня уже не синонимы. *Известия*, 18 августа 2004 года.
- ¹²⁴ Peto R. Mortality from smoking in developed countries 1950-2000, 2nd ed. Oxford, Oxford University Clinical Trial Service Unit (<http://www.otsu.ox.ac.uk/~tobacco/>)