

*Д.Г. Заридзе, А.Ф. Мукерия*

## Влияние курения на прогноз заболевания у онкологических больных

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ, Москва

Курение не только повышает риск развития злокачественных новообразований (ЗНО), но и влияет на прогноз заболевания, выживаемость и смертность онкологических больных. Доказана связь между курением онкологических больных и повышенным риском смерти от всех причин и от онкологических причин. Смертность растет с ростом интенсивности курения, т.е. количеством сигарет, выкуриваемых в день. Курение ассоциировано с худшей общей и онкологической выживаемостью. Отмечен статистически достоверный тренд между интенсивностью курения и выживаемостью: каждая дополнительная условная единица потребления сигарет (пачка/год) приводит к снижению общей выживаемости на 1% ( $p = 0.002$ ). Подтверждена связь между курением сигарет и риском развития вторых первичных опухолей. Курение повышает вероятность побочных эффектов противоопухолевой терапии, как лекарственной, так и лучевой, и снижает эффективность лечения. Отказ от курения приводит к значительному улучшению прогноза заболевания онкологического больного. Научные данные об отрицательном влиянии курения на прогноз онкологических больных имеют важное клиническое значение. Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные методы для отказа от курения. Последнее крайне важно с учетом того, что частота курения среди онкологических больных намного выше, чем в популяции.

**Ключевые слова:** курение, онкологические больные, прогноз, смертность, выживаемость

Перечень злокачественных новообразований (ЗНО) человека, для которых доказана причинная связь с курением, включает 15 форм: рак губы, полости рта, глотки, гортани, легкого, плоскоклеточный рак пищевода, аденокарцинома пищевода, рак желудка, рак мочевого пузыря, почечноклеточный рак, рак почечной лоханки, рак печени, колоректальный рак, рак шейки матки, миелолейкоз [15].

За последние десятилетия в большинстве развитых стран значительно снизилась распро-

страненность курения, что привело к снижению заболеваемости раком легкого и, соответственно, смертности от него. Также снизилась заболеваемость и смертность от других ЗНО, связанных с курением [36]. Тем не менее, дальнейшее снижение потребления табака остается одной из ключевых задач противораковой борьбы, без решения которой дальнейшее улучшение показателей заболеваемости и смертности от ЗНО представляется сомнительным.

Курение не только повышает риск развития ЗНО, но и влияет на прогноз заболевания, выживаемость и смертность онкологических больных. Прогресс в ранней диагностике и лечении способствовал улучшению выживаемости онкологических больных, а при некоторых ЗНО и полному их излечению. В мире насчитываются миллионы бывших онкологических больных, т.е. лиц, находящихся в ремиссии или полностью излеченных от рака. Например, в России насчитывается 2 миллиона онкологических пациентов, которые считаются излеченными от рака, т.е. живут после постановки диагноза более 5 лет [1]. Именно поэтому вопрос о потенциальном воздействии курения на здоровье онкологических больных и лиц, перенесших это заболевание (cancer survivors), весьма актуален.

Несмотря на имеющиеся обширные научные данные в области табачного канцерогенеза и эффективности профилактики табакокурения, которые регулярно обновляются, наши знания о влиянии курения на выживаемость и прогноз онкологических больных, на риск прогрессирования заболевания и эффективность лечения пока недостаточны. В представленном обзоре мы попытались проанализировать и суммировать имеющиеся литературные данные о влиянии курения на прогноз онкологических больных.

Первые данные об отрицательном влиянии курения на прогноз и выживаемость онкологических больных появились почти 40 лет назад. В 1980 году были опубликованы результаты проспективного исследования 3500 пациентов с первичным диагнозом «рак губы» на основании данных Ракового регистра Финляндии. Цель исследования заключалась в изучении роли ряда гипотетических факторов, повышающих риск развития у этих пациентов вторых (третьих) первичных

опухолей. Было установлено, что риск развития рака губы, легкого и гортани в качестве второй опухоли значительно повышен у курящих пациентов с первичным диагнозом рака губы [4]. На следующий год в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA) были представлены результаты исследования, в котором в группе 112 больных с мелкоклеточным раком легкого (МРЛ) изучалось прогностическое значение курения [17]. Все участники исследования были разделены на 3 группы в зависимости от статуса курения на момент постановки диагноза: отказавшиеся от курения до постановки диагноза, отказавшиеся от курения на момент постановки диагноза и продолжающие курить. Наилучшие показатели выживаемости были отмечены в группе больных, отказавшихся от курения до постановки диагноза. Максимальный срок безрецидивной выживаемости в группе продолжавших курить составил 96 недель, в то время как аналогичный показатель у пациентов, которые отказались от курения до постановки диагноза и на момент постановки диагноза, составлял от 220 до 103 недель после начала лечения соответственно. Таким образом, продолжение курения во время лечения пациентов с МРЛ связано с ухудшением прогноза, в то время как отказ от курения даже на момент постановки диагноза положительно влиял на выживаемость пациентов. В дальнейшем результаты, полученные в первых работах, были подтверждены для многих ЗНО исследованиями, проведенными в различных странах.

В 2014 году главный санитарный врач (Surgeon general) США представил в Белом доме очередной отчет «Последствия курения для здоровья – 50 лет прогресса», посвященный 50-летию американской кампании по борьбе с курением [32]. В документе впервые официально были затронуты вопросы влияния курения на прогноз, выживаемость и смертность пациентов с диагнозом ЗНО и лиц, переживших это заболевание. В разделе «Неблагоприятные исходы у онкологических пациентов и у лиц, переживших это заболевание» (Adverse Health Outcomes in Cancer Patients and Survivors) приводятся результаты исследований, в которых изучалось влияние курения на смертность от всех причин, общую выживаемость, онкологическую выживаемость, т.е. выживаемость, связанную с основным заболеванием, в данном случае, с той или иной формой рака (cancer specific survival). Также представлены данные о влиянии курения на риск прогрессирования заболевания, развития вторых опухолей, эффективность лечения, резистентность к лечению и его возможную токсичность и осложнения. Результаты исследований, на основании которых были сделаны выводы от-

чета 2014 года главного санитарного врача США, были опубликованы в различных (в основном англоязычных) научных рецензируемых журналах за период с 1990 года по 2012 год и отобраны в базе данных MEDLINE. Статьи, использованные в отчете Главного санитарного врача США (2014) [32], цитируются нами со ссылкой на отчет без упоминания первоисточника.

### **Влияние курения сигарет на смертность и выживаемость у онкологических больных**

Данные о смертности и выживаемости дополняют друг друга с точки зрения оценки жизненного статуса. Однако в некоторых исследованиях эти две конечные точки рассматриваются отдельно. Всего было проанализировано 159 различных эпидемиологических исследований, в которых изучалась связь между курением и общей смертностью и выживаемостью. Эти исследования отличались друг от друга по размеру и составу онкологических больных, длительности наблюдения и включали разные формы ЗНО. В большинстве этих исследований, несмотря на перечисленные выше различия в дизайне, выявлена связь между курением и повышенным риском смерти от всех причин (87% или в 139 из 159 исследований). В 62% (99/159) курение статистически достоверно повышало риск смерти от всех причин. Как и можно было ожидать, величины риска также отличались. Однако в 83 исследованиях смертность от всех причин у курящих была как минимум на 50% выше, чем у некурящих. В 35 исследованиях, в которых смертность от всех причин изучалась отдельно у больных, куривших в прошлом и продолжающих курить, медиана относительного риска смерти от всех причин была равна 1,2 у куривших в прошлом и 1,51 — у продолжающих курить [32].

В исследованиях, в которых было возможно оценить зависимость риска от дозы (интенсивности) курения, смертность от всех причин росла с ростом количества сигарет, выкуриваемых в день. Во всех приведенных исследованиях данные об интенсивности курения были представлены в трех категориях. Медиана ОР — ов для средней и высшей категории по отношению к самой низкой категории курения (ОР=1,0) была равна 1,48 и 1,75 соответственно. ОР смерти от всех причин был наименьший у больных, которые никогда не курили, и наивысший — у тех больных, которые продолжали курить. ОР у больных, бросивших курить, был между этими двумя показателями. Последнее наблюдение предполагает, что отказ от курения удлиняет продолжительность жизни у онкологических больных [32].

В некоторых исследованиях представлен анализ, который дает возможность оценить влияние отказа от курения у онкологических больных на смертность от всех причин. Показано, что у больных, отказавшихся от курения после постановки онкологического диагноза, статистически достоверно снижен риск смерти, по сравнению с больными, которые продолжали курить [32].

Из 62 исследований, в которых изучалась связь между статусом курения и общей выживаемостью, 48 (77%) показали, что курение сигарет ассоциировано с худшей выживаемостью после постановки диагноза. В 26 из 62 (42%) исследований результаты были статистически достоверны. В 4 исследованиях, в которых ОР риск был рассчитан для куривших в прошлом и для больных, продолжавших курить, медиана выживаемости для этих категорий больных была на 19% и 31% ниже, по сравнению с никогда не курившими пациентами. Отмечен статистически достоверный тренд между интенсивностью курения и выживаемостью. Так, каждая дополнительная единица потребления сигарет (пачка/год) приводит к снижению общей выживаемости на 1% ( $p = 0,002$ ). Отказ от курения сопровождается улучшением общей выживаемости. Так, в когорте больных раком полости рта и гортани отказ от курения был связан с лучшей выживаемостью через 3 и 5 лет, соответственно, после постановки диагноза рака [32].

Мета-анализ работ, включавших больных с ранними стадиями рака легкого, показал, что у больных НМКРЛ, которые продолжали курить, риск смерти от всех причин в 3 раза выше ( $RR = 2,94$ ; 95% CI, 1,15–7,54), а риск развития рецидивов почти в два раза выше ( $OR = 1,86$ , 95% ДИ 1,01 – 3,41), чем у больных, бросивших курить после постановки диагноза. Статистически достоверное удвоение риска смерти от всех причин, связанное с продолжением курения после постановки диагноза, отмечено и при мелкоклеточном раке легкого (МКР) ( $OR = 1,86$ ; 95% ДИ, 1,33–2,59). Курение также значительно повышало риск развития вторых первичных опухолей ( $OR = 4,31$ , 95% ДИ 1,09 – 16,98) и рецидивов ( $OR = 1,26$ , 95% ДИ 1,06 – 1,50) при ранних формах мелкоклеточного рака. Статистическое моделирование полученных данных с использованием таблиц дожития показало, что 5-летняя выживаемость больных ранними формами НМРЛ в возрасте старше 65 лет, которые отказались от курения, равна 77%, в то время как 5-летняя выживаемость аналогичных больных, которые продолжают курить, не превышает 33%. Пятилетняя выживаемость некурящих больных МКРЛ равна 63%, в то время, как только 29% аналогичных больных, которые продолжают курить, живут более 5 лет. Таким образом, отказ

от курения после постановки диагноза раннего НМКРЛ и МКРЛ улучшает прогноз заболевания. На основании модели с использованием таблиц дожития можно сделать вывод, что количество предупрежденных смертей больше, чем можно было ожидать в результате снижения сердечно-легочной смертности после отказа от курения. Из этого следует, что большая часть сохраненных жизней — это проявление снижения агрессивности опухолевого роста и прогрессии опухоли. Соответственно, рекомендации, направленные на отказ от курения, принесут онкологическим больным значительную пользу и, в случае отказа от курения, продлят им жизнь [32].

Из 58 исследований, в которых изучалось влияние курения сигарет на специфическую онкологическую смертность (cancer-specific mortality) и специфическую онкологическую выживаемость (cancer-specific survival), в 46 (79%) была выявлена связь между курением и специфической для изучаемой формы рака смертностью, из которых в 59% ассоциация была статистически достоверна. Медиана рисков смерти от рака куривших в прошлом и продолжавших курить была 1,03 и 1,61 соответственно. В трех исследованиях риск смерти от рака увеличивался в зависимости от интенсивности курения. В 9 из 15 исследований была выявлена связь между курением и ухудшением онкологической выживаемости [32].

### **Курение сигарет и риск развития вторых опухолей у онкологических больных**

Результаты 26 исследований, посвященных изучению причин развития вторых опухолей у онкологических больных, подтвердили связь между курением и повышенным риском развития вторых первичных опухолей у онкологических больных. Не удивительно, что эта ассоциация была наиболее выражена для рака легкого и других форм рака, причинной которых является курение. Эти формы рака наиболее часто диагностируются как вторые первичные опухоли у онкологических больных. Например, ОР рака легкого как второй первичной опухоли был в 6 – 24 раза выше у куривших в прошлом, по сравнению с никогда не курившими больными. Похожие результаты были получены в исследованиях, в которых изучался риск развития вторых первичных опухолей, у больных с другими табакозависимыми опухолями. Анализ исследований показал, что риск вторых первичных опухолей выше для форм рака, причиной которых является курение, таких как опухоли органов головы и шеи, рак пищевода и рак мочевого пузыря. Однако курение у онкологических больных связано и с развитием вторых

первичных опухолей, этиологическая связь с курением которых не доказана. Например, в 5 исследованиях, в которых был изучен риск развития вторых первичных опухолей, этиологически не связанных с курением, медиана ОР для куривших в прошлом и продолжавших курить была 1,20 и 2,20 соответственно, по сравнению с никогда не курившими больными. В четырех исследованиях отмечена дозовая зависимость ОР развития вторых первичных опухолей от интенсивности курения [8, 16, 29, 46]. Отмечен синергизм между воздействием лучевой терапии и курением: риск вторых первичных опухолей был выше у курящих онкологических больных, которые получали лучевую терапию, чем у курящих больных, которые лучевую терапию не получали. В эпидемиологическом исследовании методом случай-контроль проводилось сравнение больных раком молочной железы, у которых был диагностирован рак легкого как вторая первичная опухоль, с больными раком молочной железы, у которых не было вторых опухолей (контрольная группа). У курящих женщин, которым лучевая терапия не проводилась, риск развития рака легкого был повышен в 6 раз, по сравнению с женщинами, отказавшимися от курения (ОР=6,0, 95% CI, 3,6–10,1). В то же время, у курящих женщин, которым лучевая терапия проводилась, ОР был равен 9,0 (95% CI, 5,1–15,9). В другом исследовании методом случай-контроль изучался риск развития рака легкого у больных лимфомой Ходжкина. Риск был выше у больных, выкуривавших одну пачку сигарет в день, по сравнению с некурящими. Дополнительный вклад в риск развития рака легкого был обусловлен лучевой терапией и химиотерапией. В исследовании риска рака мочевого пузыря у больных раком предстательной железы было показано, что риск в 2 раза выше у курящих больных, по сравнению с некурящими. Лучевая терапия у курящих больных раком предстательной железы повышала риск развития рака мочевого пузыря в 3,6 раза [32].

#### **Влияние курения на риск рецидивов и ответ на лечение у онкологических больных**

Из 51 исследований, в которых изучалась связь курения с риском развития рецидивов, в 82% (42/51) риск у курящих был повышен на 20%; в 53% исследований связь между курением и риском рецидивов была статистически достоверна. В 11 исследованиях, где ОР был рассчитан для отказавшихся от курения и продолжающих курить, медиана ОР была равна 1,15 и 1,42 соответственно. Из трех работ, в которых представлены данные о влиянии интенсивности курения на риск, в двух отмечен доза-зависи-

мый эффект. ОР достоверно увеличивался с ростом количества выкуриваемых в день сигарет. Отказ от курения приводит к снижению риска рецидивов. Так риск рецидивов рака мочевого пузыря был снижен у больных, отказавшихся от курения, по сравнению с теми пациентами, которые продолжали курить (ОР= 0,71, 95% CI, 0,48–1,05) [32].

Курение влияет и на ответ онкологических больных на лечение, включая показатель выживаемости без прогрессирования, метастазирование, локальный контроль и прогрессирование заболевания. Из 16 исследований, включенных в отчет главного санитарного врача США и в которых изучалось влияния статуса курения на перечисленные выше исходы (или конечные точки), в 17% (13/18) курение статистически достоверно повышало риск неблагоприятных исходов. В одном исследовании было показано, что у больных с опухолями органов головы и шеи курение статистически достоверно снижает показатель выживаемости без прогрессирования. Отмечен доза-зависимый эффект снижения выживаемости: дополнительная пачка сигарет / в год приводит к снижению выживаемости без прогрессирования на 1% (95% CI, 1,00–1,01;  $p = 0,002$ ) [32].

#### **Влияние курения на токсичность противоопухолевой терапии**

Из 82 работ в 94% (77/82) курение повышало вероятность побочных эффектов противоопухолевой терапии. В 66 из 82 статей, посвященных этой проблеме, ассоциация между курением и выраженностью и частотой побочных проявлений противоопухолевой терапии была статистически достоверна. В 43 из 49 исследований у онкологических больных, которые продолжали курить, была выявлена статистически достоверная связь между курением и токсическими проявлениями терапии. Риск токсических проявлений лучевой терапии и госпитализация в связи с этими осложнениями был на 30% выше у больных, которые продолжали курить, по сравнению с отказавшимися от курения пациентами (ОР = 1,3; 95% CI — 1,0–1,7). Отказ от курения сопровождается снижением уровня осложнений и улучшением процесса заживления ран после хирургического лечения опухолей органов головы и шеи. Положительный эффект связан с увеличением длительности срока от момента отказа от курения до операции. Представляет интерес наблюдение о краткосрочном влиянии временного отказа от курения на частоту развития мукозита. У больных, которые получали лучевую терапию утром, после вынужденного отказа от курения во время ночного сна, заболеваемость

мукозитом составляла 43%, а у больных, которые получали лучевую терапию во второй половине дня – 76% ( $p=0,025$ ) [32].

После публикации отчета главного санитарного врача США в 2014 году были проведены исследования, которые не только подтвердили, но и значительно расширили объем наших знаний об отрицательном влиянии курения на прогноз заболевания у онкологических больных. Далее будет представлен анализ работ, опубликованных после 2012 года. Начнем со статей о влиянии курения на показатели смертности и выживаемости больных с табакозависимыми опухолями, такими как опухоли органов головы и шеи, легкого и мочевого пузыря.

В исследование, в котором изучалась связь статуса курения на момент постановки диагноза с прогнозом заболевания при опухолях органов головы и шеи, было включено 5 652 пациента из Национального ракового регистра Ирландии [28]. Анализ проводился с учетом статуса курения, локализации опухоли и метода лечения. Прослеживание продолжалось в течение 5 лет. В группе продолжающих курить пациентов риск смерти от рака был повышен на 30% (95% ДИ 1,21-1,53). Статистически значимые показатели повышенного риска онкологической смертности были характерны для курящих пациентов с опухолями ротовой полости, глотки и гортани, особенно для тех, кому было проведено хирургическое лечение ( $P= 0,01$ ).

Platek et al. (2016) сообщили об ухудшении прогноза, связанного с продолжением курения после постановки диагноза, на примере 120 пациентов с опухолями ротоглотки, которым было проведено химиолучевое лечение [27]. Продолжение курения после постановки диагноза повышало риск смерти от рака в 4–7 раз по сравнению с теми, кто отказался от курения или не курил вообще. Корректировка проводилась по полу, возрасту и стадии опухолевого процесса. Корректировка по HPV-статусу также не повлияла на результаты.

Ретроспективный анализ 500 пациентов с плоскоклеточным раком органов головы и шеи на основании данных ракового регистра клиники университета в Сент-Луисе, штат Миссури, США, показал значительное ухудшение прогноза у курящих пациентов по сравнению с некурящими [26]. В группе курящих на момент постановки диагноза, а это более 55% из всей прослеживаемой когорты, средний показатель выживаемости не превышал 89 мес., в то время как в группе тех, кто на момент постановки диагноза относил себя к некурящим, аналогичный показатель составлял 208 мес.

Курение ухудшает результаты хирургического лечения у пациентов с плоскоклеточным раком

полости рта, гортани и глотки, связанные со статусом курения во время лечения.

У прооперированных пациентов, которые продолжали курить или отказались от курения незадолго до начала лечения, наблюдалось более агрессивное проявление различных осложнений, на основании которых производилась оценка эффективности и результатов лечения. Так, например, кашель, проблемы с глотанием и речью у них встречались чаще и протекали гораздо тяжелее, чем в группе никогда не куривших или давно отказавшихся от курения ( $P \leq 0,04$ ) [31].

Ferketich et al. изучили влияние статуса курения на выживаемость 4200 пациентов с диагнозом НМРЛ, информация о которых была получена из базы данных Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network's NSCLC Database Project) [12]. Больные были разделены на никогда не куривших, курящих, отказавшихся от курения от 1 до 12 мес. и более 12 мес. до постановки диагноза. У никогда не куривших пациентов с I, II и III стадиями заболевания показатели выживаемости были лучше по сравнению с курящими ( $OR= 0,47$ , 95% ДИ 0,26–0,85 и  $OR= 0,51$ , 95% ДИ 0,38–0,68 соответственно).

Jaruntich et al. представили результаты анализа влияния статуса курения после постановки диагноза на выживаемость/смертность пациентов с диагнозами рак легкого и колоректальный рак [16]. В анализ были включены 5,575 пациентов из исследовательской базы данных, содержащей сведения о более, чем 10 000 человек с впервые установленными диагнозами злокачественной опухоли легкого и толстой кишки из различных регионов США (Cancer Care Outcomes Research and Surveillance, CanCORS). Статус курения пациентов был представлен следующими 5 категориями: 1. никогда не курившие; 2. отказались от курения более 5 лет до постановки диагноза; 3. отказались от курения за 1-5 лет до постановки диагноза; 4. отказавшиеся от курения менее 1 года до постановки диагноза; 5. продолжающие курить. Сравнивая группы пациентов в зависимости от статуса курения, времени, прошедшего после отказа от курения до постановки диагноза и типа опухоли, авторы исследования установили, что у никогда не куривших пациентов как с диагнозом рака легкого, так и колоректального рака, показатели смертности были ниже, чем у тех, кто продолжал курить: ( $OR= 0,71$  95% ДИ 0,57–0,89) и ( $OR= 0,79$ , 95% ДИ 0,64–0,99) соответственно. Отказ от курения незадолго до постановки диагноза не повлиял на показатели выживаемости/смертности.

В мета-анализ были включены 12 500 пациентов с колоректальным раком из 14 когортных исследований, в которых была произведена

оценка роли курения для общей выживаемости и специфической для онкологического диагноза выживаемостью [25]. Средняя продолжительность прослеживания составляла 5 лет после постановки диагноза. Статистический анализ показал ухудшение общей выживаемости на 12% (ОР=1,12; 95% ДИ 1,04–1,20) у пациентов, которые курили в прошлом и 29% (ОР=1,29; 95% ДИ 1,04–1,60) у пациентов, которые продолжали курить на момент постановки диагноза по сравнению с некурящими. Отказ от курения по сравнению с продолжением курения сопровождался улучшением как общей выживаемости (ОР=0,78; 95% ДИ 0,69–0,88), так и специфической для колоректального рака выживаемости (ОР=0,76; 95% ДИ 0,67–0,85). Длительность периода отказа от курения до постановки диагноза на показатели общей выживаемости не повлияла.

Прослеживание больных светлоклеточным раком почки (медиана прослеживания 4,5 года), которым была проведена частичная или радикальная нефрэктомия, показало, что более высокий показатель курения (20 пачек/год) ассоциируется с повышенным риском наличия распространённой стадии заболевания (ОР=1,43, 95% ДИ 1,02–2,00). Риск смерти от неонкологических причин был в два раза выше у курящих по сравнению с никогда не курившими больными (ОР 1,93, 95% ДИ 1,29–2,88). Однако курение не влияло на специфическую для рака почки смертность. Таким образом, установлено отрицательное влияние курения на общую выживаемость больных светлоклеточным раком почки [8]. Прослеживание 3 179 больных с почечноклеточным раком, которым была проведена частичная или радикальная нефрэктомия, показало, что риск развития второй первичной табакзависимой опухоли у продолжавших курить более 20 сигарет в день был в 5,33 раз выше (95% ДИ, 2,55–11,1), чем у некурящих пациентов [30].

Курение отрицательно влияет на общую выживаемость больных и метастатическим почечно-клеточным раком, которым была проведена циторедуктивная операция. У курильщиков общая выживаемость была статистически достоверно ниже, чем у бросивших курить и некурящих (P=0,004). Статус курения статистически достоверно влиял на общую выживаемость как при однофакторном (ОР=1,45; 95% ДИ 1,16–1,82; p < 0,001), так и многофакторном анализе (ОР=1,46, 95% ДИ 1,16–1,84, p=0,002), с учетом клинических и патологических факторов, могущих оказать влияние на общую выживаемость. Интенсивность курения (более 20 сигарет в день) и длительность курения (более 20 лет) были независимыми прогностическими факто-

рами для показателя общей выживаемости. Необходимо подчеркнуть, что даже у больных с распространенным (метастатическим) почечно-клеточным раком курение влияет на их общую выживаемость [10].

Курение влияет и на прогноз ЗНО, этиологическая связь которых с курением не доказана. В рандомизированном исследовании 1 242 больных раком молочной железы, в котором изучался эффект адьювантной химиотерапии, было выявлено, что у некурящих женщин показатель общей безрецидивной выживаемости лучше, чем у когда-либо куривших женщин, однако, разница в выживаемости была статистически недостоверна (p=0,098). Тем не менее, многофакторный анализ показал, что к факторам, которые ассоциировались с лучшим показателем безрецидивной выживаемости, относится и статус курения (P=0,021). Авторы рекомендуют врачам, лечащим женщин с диагнозом рака молочной железы, обратить пристальное внимание пациентов на необходимость отказа от курения [2].

Аналитический обзор 12 ретроспективных и когортных исследований, опубликованных между 2004 г и 2014 г., посвященный связи между курением и прогнозом рака простаты, показал, что курение ухудшает практически все параметры прогноза, включая местную распространенность опухоли (pT3 или Глисон >7), гормонорезистентность, частоту биохимического рецидива и смертность от рака простаты [6].

В 2018 году опубликованы две работы, посвященные влиянию курения на прогноз рака предстательной железы. В первую были включены мужчины с диагнозом неметастатического рака предстательной железы [13]. Набор больных проходил с 1994 по 2012 год. Когорта прослеживалась до 2014 года, включительно. Данные о статусе курения были собраны при включении пациентов в исследования и обновлялись каждые два года. В анализ были включены 9781 пациента, о которых имелась информация об их статусе курения до постановки диагноза рака и 9111 случаев с данными о статусе курения после постановки диагноза. Когорта больных прослеживалась до 2014 года. В конце наблюдения было зарегистрировано 672 смертей среди пациентов, в отношении которых имелась информация о статусе курения перед постановкой диагноза рака и 554 смертей среди пациентов с данными о статусе курения после диагноза рака. Многофакторный анализ с включением стадии заболевания и показателя шкалы Глисона показал, что курение как до постановки диагноза (ОР=1,51, 95% ДИ 1,06–2,13), так и после (ОР=1,71, 95% ДИ 1,09–2,67) повышает риск смерти от рака простаты. Риск смерти от рака простаты также был повышен у больных,

которые бросили курить за 20 лет до постановки диагноза, однако показатель риска был меньше (OR=1,29; 95% ДИ 1,04-1,61). Таким образом, в представленном крупном проспективном исследовании получены несомненные доказательства связи между курением до и после постановки диагноза и смертностью от рака предстательной железы [13].

В работе, в которой участвовали 5 медицинских центров, изучалось влияние статуса курения на развитие биохимического рецидива и метастазирование у больных с рецидивным раком предстательной железы, которым была произведена радикальная простатэктомия спасения (salvage radical prostatectomy). Все участники исследования были разделены на группы в зависимости от статуса курения. Оценка прогноза производилась на основании кумулятивной дозы курения. У пациентов с максимальной кумулятивной дозой наблюдалось наиболее агрессивное течение заболевания (коэффициент по шкале Глисона  $\geq 8$  ( $P = 0,01$ ) и повышенный риск экстракапсулярного распространения опухоли ( $P = 0,04$ ). Статус курения, кумулятивная доза, длительность и интенсивность курения статистически достоверно коррелировали со свободной от рецидивов выживаемостью ( $P < 0,001$ ) и свободной от метастазов выживаемостью ( $P = 0,03$ ). Высокая кумулятивная доза курения, как до операции, так и после операции, повышала риск смерти от рака предстательной железы (OR=2,23;  $P = 0,001$  и OR=1,64;  $P = 0,04$  соответственно) независимо от других клинических и патологических факторов [22].

Хотелось бы обратиться к опубликованной в 2003 году статье, в которой автор отмечает, что многие онкологи недооценивают эффект взаимодействия курения с противоопухолевой терапией [7]. Авторы статьи призывают к более детальному и глубокому исследованию влияния статуса курения на хирургические, радиологические и особенно химиотерапевтические методы лечения онкологических больных, подчеркивая, что очень часто отказ от курения имеет большее влияние на выживаемость, чем химиотерапия. В дальнейшем данные о возможном снижении эффективности лечения, связанном со статусом курения онкологических пациентов, были с разной степенью вероятности подтверждены в ряде исследований.

В 2014 году O'Malley с коллегами представили обзор статей, посвященных влиянию курения на метаболизм и эффективность противоопухолевых препаратов при раке легкого. Исходя из специфических характеристик и химиотерапевтического индекса нескольких препаратов, наиболее часто применяющихся для системной терапии этой формы опухоли, авторы заключи-

ли, что курение может оказывать значительное влияние на такие важнейшие качества препаратов, как его клиренс, скорость доставки, уровень концентрации в плазме крови, токсичность и, соответственно, эффективность. Так, информация о статусе курения пациентов как до начала лечения, и особенно, на момент его проведения, имеет немаловажное значение при назначении соответствующего лечения для получения максимального ответа и предотвращения его возможных осложнений [24].

Аналитический обзор опубликованных работ, посвященных влиянию курения на эффективность терапии, подтверждает наличие выраженного отрицательного эффекта курения на эффективность химиотерапии и лучевой терапии у онкологических больных [35]. В 82% или в 22 из 27 исследований отмечено статистически достоверное отрицательное влияние курения на эффективность терапии. У курящих онкологических больных, которые получали химиотерапию или лучевую терапию, была выше общая и онкологическая смертность, а показатели выживаемости были достоверно ниже, чем у некурящих больных. Большая часть включенных в обзор работ посвящена эффективности химиотерапии у больных НМРЛ в зависимости от статуса курения (10 статей). В обзор также были включены 6 статей по раку предстательной железы, 4 статьи по опухолям органов головы и шеи, 3 статьи по раку молочной железы и по одной статье по раку шейки матки, колоректальному раку и лимфоме Ходжкина. На основании своих результатов авторы статьи считают необходимым консультирование онкологических больных в отношении отказа от курения и ссылаются на рекомендации, которыми необходимо пользоваться онкологам для контроля курения у онкологических больных.

Обзор работ, опубликованных с 1990 по 2012 год и проанализированных в отчете главного санитарного врача США, и работ, опубликованных с 2013 года по 2018 год и проанализированных авторами представленного обзора, позволил сделать следующие научно-обоснованные выводы: а) курение ухудшает прогноз у онкологических больных; отказ от курения улучшает прогноз; б) курение повышает риск смерти от всех причин и от онкологических причин у больных с табакoзависимыми ЗНО (легкого, головы и шеи, мочевого пузыря, шейки матки, толстой кишки) и людей, перенесших эти заболевания; в) курение повышает риск развития вторых табакoзависимых опухолей, например, рака легкого, у пациентов с диагнозом «рак» и людей, перенесших это заболевание; г) курение повышает риск смерти от всех причин и от онкологических заболеваний у больных с ЗНО, этиологи-

ческая связь которых с курением не доказана (предстательной железы, молочной железы) и людей, перенесших эти заболевания; д) курение отрицательно влияет на результаты лечения и ухудшает выживаемость онкологических больных, получающих химио- и лучевую терапию; е) курение повышает риск развития рецидивов, диссеминации опухоли и усиливает токсичность противоопухолевой терапии.

Согласно Shields всего лишь 50% врачей-онкологов в США рекомендуют своим пациентам отказаться от курения, причем большинство из них не предоставляет необходимой информации о том, как это сделать [29]. По данным дескриптивного исследования, выполненного в одной из клиник в Португалии, из 22% пациентов с диагнозом рак мочевого пузыря, отказавшихся от курения после постановки диагноза, только лишь один получил действенные рекомендации и помощь в отказе от курения [23].

Как показали результаты исследований, проведенных в последние годы, 18-27% американцев с онкологическим диагнозом в анамнезе продолжают курить [9, 19, 31, 34]. Учитывая неблагоприятное влияние курения как на сам процесс лечения онкологического пациента, так и на его результаты, перед врачами и медицинской общественностью встала необходимость создания своего рода стандарта оказания помощи и поддержки пациентов для отказа от курения с четкими рекомендациями и обозначенными целями. В связи с этим в США разработаны новые клинические рекомендации: Отказ от курения для онкологических пациентов (New NCCN Guidelines: Smoking Cessation for Patients With Cancer) [29]. Авторы Рекомендаций предлагают клиницистам, в первую очередь, оп ределить статус курения конкретного пациента, оценить индивидуальный риск возврата к табакокурению и, соответственно, правильно выбрать методику отказа от курения из существующего спектра. Для врачей – онкологов отказ от курения пациентов должен стать одним из главных приоритетов в процессе их лечения [5, 11, 18, 20, 21].

Научные данные об отрицательном влиянии курения на прогноз онкологических больных имеют важное клиническое значение. Отказ от курения в любое время, на любом этапе лечения приведет к значительному улучшению прогноза заболевания онкологического больного. Например, риск смерти может быть снижен на 30-40%, если пациент откажется от курения на момент постановки диагноза ЗНО. Для некоторых форм рака польза отказа от курения может быть равнозначной, или даже превосходить значение современной противоопухолевой терапии [33]. Программа лечения онкологических больных должна включать научно обоснованные ме-

тоды для отказа от курения. Последнее крайне важно с учетом того, что частота курения среди онкологических больных намного выше, чем в популяции [14, 33].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – С. 236.
2. Abdel-Rahman O., Cheung W.Y. Impact of smoking history on the outcomes of women with early-stage breast cancer: a secondary analysis of a randomized study // *Med. Oncol.* – 2018. – Vol. 35(5). – P. 1-7.
3. Alberg A.J., Shopland D.R., Cummings K.M. The 2014 Surgeon General's Report: Commemorating the 50th Anniversary of the 1964 Report of the Advisory Committee to the US Surgeon General and Updating the Evidence on the Health Consequences of Cigarette Smoking // *American Journal of Epidemiology.* – 2014. – Vol. 179(4). – P. 403-412.
4. Baker S.R. Risk factors in multiple carcinomas of the lip // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* (1979). – 1980. – Vol. 88(3). – P. 248-251.
5. Chang S.L., Lo C.H., Peng H.L. et al. Factors associated with continued smoking after treatment of oral cavity cancer: An age and survival time-matched study // *J. Adv. Nurs.* – 2018. – Vol. 74(4). – P. 926-934.
6. De Nunzio C., Andriole G.L., Thompson I.M. Jr., Freedland S.J. Smoking and Prostate Cancer: A Systematic Review // *Eur. Urol. Focus.* – 2015. –Vol. 1(1). – P. 28-38.
7. Dresler C.M. Is it more important to quit smoking than which chemotherapy is used? // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 39(2). – P. 119-124.
8. Ehdaie B., Furberg H., Zabor E.C. et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial carcinoma // *BJU Int.* – 2013. – Vol. 111(4). – P. 589-595.
9. Ehrenzeller MF, Mayer DK., Goldstein A. Smoking Prevalence and Management Among Cancer Survivors // *Oncol. Nurs. Forum.* – 2018. – Vol. 45(1). – P. 55-68.
10. Fajkovic H., Shariat SF, Klatte T. et al. Impact of smoking status on survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma // *World J. Urol.* – 2016. – Vol. 34(10). – P. 1411-1419.
11. Fankhauser C.D., Mostafid H. Prevention of bladder cancer incidence and recurrence: nutrition and lifestyle // *Curr. Opin. Urol.* – 2018. – Vol. 28(1). – P. 88-92.
12. Ferketich AK., Niland JC., Mamet R. et al. Smoking status and survival in the national comprehensive cancer network non-small cell lung cancer cohort // *Cancer.* – 2013. –Vol. 119(4). – P. 847-53.
13. Foerster B., Pozo C., Abufaraj M. et al. Association of Smoking Status With Recurrence, Metastasis, and Mortality Among Patients With Localized Prostate Cancer Undergoing Prostatectomy or Radiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Oncol.* – 2018. – Vol. 4(7). – P. 953-961.
14. Hanna N., Mulshine J., Wollins DS. et al. Tobacco cessation and control a decade later: American society of clinical oncology policy statement up-date // *J. Clin. Oncol.* – 2013. –Vol. 31. – P. 3147-3157.



15. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans // A Review of Human Carcinogens. Part E: Personal Habits and Indoor Combustions. – Vol. 100E. – Lyon, France: IARC Press; 2012.
16. Japuntich S.J., Kumar P., Pendergast J. et al. Smoking status and survival among a national cohort of lung and colorectal cancer patients // *Nicotine Tob. Res.* – 2018. – P. 1-28.
17. Johnston-Early A., Cohen M.H., Minna J.D. et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association // *JAMA.* – 1980. – Vol. 244(19). – P. 2175-2179.
18. Kaiser E.G., Prochaska J.J., Kendra M.S. Tobacco Cessation in Oncology Care // *Oncology.* – 2018. – Vol. 95(3). – P. 129-137.
19. Kim H., Kim M.H., Park Y.S. et al. Factors That Predict Persistent Smoking of Cancer Survivors // *J. Korean Med Sci.* – 2015. – Vol. 30(7). – P. 853-859.
20. Kwan M.L., Garren B., Nielsen M.E., Tang L. Lifestyle and nutritional modifiable factors in the prevention and treatment of bladder cancer // *Urol. Oncol.* – 2018. – P. 1-7.
21. Latimer K.M. Lung Cancer: Smoking Cessation // *FP Essent.* – 2018. – Vol. 464. – P. 11-16.
22. Mari A., Abufaraj M., Foerster B. et al. Oncologic Effect of Cumulative Smoking Exposure in Patients Treated With Salvage Radical Prostatectomy for Radiation-recurrent Prostate Cancer // *Clin. Genitourin. Cancer.* – 2018 – Vol. 16(3). – P. 1-9.
23. Mota P., Sousa PM., Botelho F. et al. Smoking Cessation after Bladder Cancer Diagnosis // *Acta. Med. Port.* – 2018. – Vol. 31(2). – P. 101-108.
24. O'Malley M., King A.N., Conte M. et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2014. – Vol. 9(7). – P. 917-926.
25. Ord ez-Mena J.M., Walter V., Schttker B. et al. Impact of prediagnostic smoking and smoking cessation on colorectal cancer prognosis: a meta-analysis of individual patient data from cohorts within the CHANCES consortium // *Ann Oncol.* – 2018. – Vol. 29(2). – P. 472-483.
26. Osazuwa-Peters N., Adjei Boakye E., Chen B.Y. et al. Association Between Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Survival, Smoking at Diagnosis, and Marital Status // *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* – 2017. – P. 43-50.
27. Platek A.J., Jayaprakash V., Merzianu M. et al. Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation // *Laryngoscope.* – 2016. – Vol. 126(12). – P. 2733-2738.
28. Sharp L., McDevitt J., Carsin A.E. et al. Smoking at diagnosis is an independent prognostic factor for cancer-specific survival in head and neck cancer: findings from a large, population-based study // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol. 23(11). – P. 2579-2590.
29. Shields PG. New NCCN Guidelines: Smoking Cessation for Patients With Cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2015. – Vol. 13. – P. 643-645.
30. Shiels M.S., Gibson T., Sampson J. et al. Cigarette smoking prior to first cancer and risk of second smoking-associated cancers among survivors of bladder, kidney, head and neck, and stage I lung cancers // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32(35). – P. 3989-3995.
31. Sterba K.R., Garrett-Mayer E., Carpenter M.J. et al. Smoking status and symptom burden in surgical head and neck cancer patients // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127(1). – P. 127-133.
32. Surgeon General Report on Smoking and Health: 50-years of Progress/ <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>.
33. Toll B.A., Brandon T.H., Gritz E.R. et al. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 1941-1948.
34. Wang Z., McLoone P., Morrison D.S. Diet, exercise, obesity, smoking and alcohol consumption in cancer survivors and the general population: a comparative study of 16282 individuals // *Br. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 112(3). – P. 572-575.
35. Warren G.W., Sobus S., Gritz E.R. The biological and clinical effects of smoking by patients with cancer and strategies to implement evidence-based tobacco cessation support // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15(12). – P. 1-23.
36. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025, first edition. Geneva: World Health Organization.

Поступила в редакцию 05.12.2018 г.

*D.G. Zaridze, A.F. Mukeriya*

### **Effects of smoking on the disease prognosis in cancer patients**

The Federal Government Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Smoking not only increases the risk of the development of malignant tumors (MT), but affects the disease prognosis, mortality and survivability of cancer patients. The link between the smoking of cancer patients and increased risk of death by all diseases and oncological causes has been established. Mortality increases with the growth of the smoking intensity, i.e. the number of cigarettes, smoked per day. Smoking is associated with the worst general and oncological survivability. The statistically trend-line between the smoking intensity and survivability was observed: each additional unit of cigarette consumption (pack/year) leads to the Overall Survival Reduction by 1% ( $p = 0.002$ ). The link between smoking and the risk of developing second primary tumors has been confirmed. Smoking increases the likelihood of side effects of the antitumor therapy both drug therapy and radiation therapy and reduces the treatment efficacy. The smoking cessation leads to a significant improvement in the prognosis of a cancer patient. Scientific data on the negative effect of smoking on the prognosis of cancer patients have a major clinical importance. The treatment program for cancer patients should include science-based methods for the smoking cessation. The latter is fundamentally important, taking into account that the smoking frequency among cancer patients is much higher than in the population.

Key words: smoking, cancer patients, prognosis, mortality, survivability