

Р. Гринберг

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

Онкологический центр Фокс Чейз, Филадельфия, США

R. Greenberg

IMPACT ON TOBACCO USAGE ON ISSUES IN GENITOURINARY MALIGNANCIES

Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, USA

Злокачественные опухоли продолжают занимать второе место среди причин смерти в США, лишь немного уступая сердечно-сосудистым заболеваниям (23 и 29% соответственно). В 2005 г. в США на долю злокачественных опухолей мочеполовой системы приходилось около 40% всех новых случаев злокачественных опухолей у мужчин и 5% у женщин. По оценкам, в 2005 г. в США более 500 000 человек умерли от злокачественных опухолей, причем примерно 20% смертей обусловлены опухолями мочеполовой системы.

Среди всех злокачественных опухолей мочеполовой системы наиболее тесно связан с курением рак мочевого пузыря. В 1955 г. Holsti впервые показал, что воздействие табачных смол на слизистую ротовой полости приводит к повышению риска папиллярных опухолей мочевого пузыря у мышей. В настоящее время установлено, что нитрозамины и полициклические ароматические углеводороды, присутствующие в сигаретном дыме, являются канцерогенами и вызывают различные опухоли мочеполовой системы. Появляется все больше данных о том, что риск онкологических заболеваний зависит от генетического полиморфизма, который определяет метаболизм или активацию канцерогенов. Эти процессы регулируют различные ферменты, в том числе цитохром P450, глутатион-S-трансфераза и N-ацетилтрансфераза. Имеются данные, указывающие на то, что риск злокачественных опухолей может быть дозозависимым и может снижаться после отказа от курения. Гиперметилирование является по крайней мере одним из механизмов подавления экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста, что, по данным Онкологического центра Фокс Чейз, повышает риск рака мочевого пузыря, а также рака почки и предстательной железы.

Интересно отметить, что, по моим данным, у больных, которые продолжают курить во время внутривезикулярной химиотерапии или иммунотерапии по поводу рецидива неинвазивного рака мочевого пузыря, эффективность лечения ниже, чем у больных, бросивших курить до лечения. У больных, которые бросают курить во время лечения, но возобновляют курение после лечения, выше вероятность рецидива рака мочевого пузыря.

Cancer continues to be the second leading cause of death in the United States, just slightly behind heart disease, 23% and 29% respectively. In 2005, in the USA, genitourinary malignancies comprised approximately 40% of all new cases of cancer in men and 5% in women. The 2005 estimated cancer deaths from these cancers were 20% of the over 500,000 deaths directly related to cancer.

The genitourinary malignancy most closely associated with a tobacco related etiology has been urothelial carcinoma of the bladder. In 1955, Holsti was first to report tobacco tar applied to the oral mucosa of mice lead to an increase in the development of papillary bladder tumors. We now know that nitrosamines and polycyclic aromatic hydrocarbons are carcinogens present in cigarette smoke that can cause various cancers in the genitourinary tract. There is now emerging and consistent data that the risk of cancer may be modified by genetic polymorphism which may either affect detoxification or carcinogenic activation. These pathways are modified through various cellular enzymatic processes including cytochrome P450, glutathione-S-transferase and N-acetyl transferase. In addition, there appears to be a dose related response with regard to risk that may be reversible, following cessation of smoking. Hypermethylation appears to be at least one method by which there is silencing of tumor suppressor genes, which ultimately increase the risk of urothelial carcinoma of the bladder, as well as renal cell carcinoma and prostate cancer as data from Fox Chase Cancer Center indicates.

Anecdotally, it has been my experience that patients who continue to smoke throughout their intravesical chemotherapy or immunotherapy for recurrent non-invasive urothelial carcinoma of the bladder do not respond as well as those who quit prior to therapy. Those patients, who stop as I insist, but then restart smoking tobacco after treatment, if successful, are more likely to get recurrent bladder cancer.

The epidemiological history of renal cell carcinoma is far less well developed than we have seen with urothelial carcinoma of the bladder. Up until the last decade, there was virtually no data other than with rare hereditary types

Эпидемиология рака почки изучена хуже, чем эпидемиология рака мочевого пузыря. До последнего десятилетия практически не было данных о механизмах развития рака почки, за исключением редких наследственных форм заболевания. В 1994 г. датский ученый Møller Møller впервые показал, что мужчины, курившие более 40 пачек сигарет в год, входят в группу риска рака почки (отношение рисков 2,3, 95% доверительный интервал 1,1—5,1). В США первое доказательство влияния курения на развитие рака почки было получено в 1995 г. Американский фонд здравоохранения (Нью-Йорк) опубликовал доклад, в котором сообщалось, что риск этой опухоли повышен у мужчин, курящих сигареты без фильтра более 30 лет. В 1998 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в Южно-Калифорнийском университете. Проанализированы более 1200 случаев рака почки. Показано, что курение повышает риск этой опухоли на 35%, а также что 17% случаев рака почки в Лос-Анджелесе (21% у мужчин и 11% у женщин) связаны с курением. Отказ от курения в течение не менее чем 10 лет снижает риск рака почки на 30%. Интересно, что с начала нового тысячелетия на момент обращения к врачу у курильщиков чаще выявляют отдаленные метастазы. По сравнению с некурящими у курильщиков выше риск смерти и ниже безрецидивная выживаемость при раке почки в отсутствие отдаленных метастазов.

Исследование, проведенное в Канаде в 2005 г., продемонстрировало повышение риска рака почки не только у активных, но и у так называемых пассивных курильщиков, которые подвергались воздействию сигаретного дыма более 43 лет. Наконец, установлено, что риск рака почки дозозависим (зависит от числа выкуриваемых сигарет). Подтверждены данные Южно-Калифорнийского университета о существенном снижении риска рака почки у бросивших курить более 10 лет назад.

Ретроспективные исследования рака предстательной железы позволяют получить эпидемиологические данные по значительному контингенту больных, находящихся под наблюдением длительное время. В 1990 г. Национальный институт рака США опубликовал данные проспективного исследования. В нем участвовали 17 633 мужчины в возрасте 35 лет и старше, которых наблюдали в течение 20 лет. Показано статистически достоверное повышение относительно риска рака предстательной железы у курильщиков, а также у лиц, употребляющих бездымные табачные изделия (относительный риск 1,8 и 2,1 соответственно). Daniell (1995) сообщил, что у курильщиков на момент обращения к врачу чаще выявляют диссеминированный рак предстательной железы, а также ниже смертность от этой опухоли.

В 1997 г. в Мемориальном онкологическом центре Слоуна—Кеттеринга проведено исследование, в которое включены 25 436 больных злокачественными опухолями (12 447 мужчин и 12 989 женщин). Цель исследования — изучить смертность от всех причин в данной группе больных. Установлено, что выживаемость когда-либо куривших больных была ниже, чем никогда не куривших. Выявлена зависимость между длительностью курения и числом выкуриваемых сигарет и выживаемостью когда-либо куривших больных. Статистически достоверное влияние курения на выживаемость отмечено при раке слизистой рта, поджелудочной, молочной и предстательной желез. Наиболее значительные последствия куре-

of kidney cancer, to indicate any cause specific etiology for this malignancy. In 1994, Møller Møller in Denmark was the first to demonstrate that men who smoked greater than 40 pack-years had an increased risk for developing renal cell carcinoma with an odds ratio of 2.3 (95% confidence interval 1.1—5.1). The first evidence that smoking may be involved in the development of renal cancer in the United States was in 1995. The American Health Foundation in New York City reported that men who smoked unfiltered cigarettes for more than 30 years were at increased risk. However, it wasn't until 1998, when the University of Southern California (USC) reviewed over 1200 cases of renal cell carcinoma that they were able to show an overall 35% increase in the risk of RCC with 17% of the RCC in LA attributable to cigarette smoking (21% in men, 11% in women). This increased risk, could be reduced by 30% in individuals who stopped smoking cigarettes for at least 10 years. It is interesting that since the turn of the new millennium, data is now available which reveals that current smokers are more likely to have distant disease at presentation. Also, there is an increased risk of death and a worse recurrence-free survival with patients presenting without metastatic disease (Stage M0) compared to non-smokers.

In 2005, a Canadian study demonstrated not only showed an increased risk for the development of renal cell carcinoma in active smokers but also in those exposed to passive cigarette smoke (second hand smoke) for greater than 43 years, compared to those never exposed to either type of cigarette smoke. Finally, there is now data which indicates that there is a strong dose dependent increased risk associated with the number of cigarettes smoked per day and confirmation of the USC experience regarding a substantial reduction in the risk of developing RCC, for long term former smokers (> 10 years).

Retrospective studies of prostate cancer have an advantage of being able to evaluate much larger cohorts of male patients followed for longer periods of time, in order to define epidemiologic associations. In 1990, the National Cancer Institute of the United States reported on the longitudinal study of 17,633 men aged 35 years and older followed for 20 years. They reported the relative risk for the development of prostate cancer was significantly elevated among cigarette smokers as well as users of smokeless tobacco (relative risk 1.8 and 2.1 respectively). Daniell, in 1995 reported that cigarette smokers were more likely to present with metastatic prostate cancer with a decreased cancer specific mortality rate.

In 1997, Memorial Sloan—Kettering Cancer Center identified 25,436 cases of cancer (12,447 males and 12,989 females) specifically to evaluate the effect of death from all causes in these patients. Their findings concluded that patients with a history of smoking had a lower rate of survival than nonsmokers. They also noted a dose response relationship between ever smokers and cancer survival patients. The predictive effect of smoking on survival was significant for patients with oral, pancreatic, breast and prostate cancers. Yet, the strongest consequence of smoking was in breast cancer patients with a distant tumor stage at presentation and prostate cancer patients presenting with regional tumor stage. That same year, Rodriguez reviewed 3 large prospective prostate cancer studies demonstrating a modest association between current cigarette smoking and early death

ния отмечены при раке молочной и предстательной железы. У курящих больных раком молочной железы на момент обращения к врачу чаще выявляют отдаленные метастазы, а у курящих больных раком предстательной железы — регионарные. В том же году Rodriguez проанализировал результаты 3 крупных проспективных исследований. Показана умеренная зависимость между курением во время заболевания и ранней смертью от рака предстательной железы. Повышения риска ранней смерти у куривших в прошлом не выявлено.

В 1999 г. Гарвардский университет опубликовал результаты проспективного исследования, в котором участвовал 47 781 медицинский работник мужского пола (1986—1994 гг.). Установлено, что у мужчин, куривших 15 пачек сигарет в год и более в течение последних 10 лет, повышен риск диссеминированного рака предстательной железы, а также смерти от этого заболевания по сравнению с некурящими. Важно отметить, что отказ от курения в течение 10 лет устраняет различия между бывшими курильщиками и некурящими. Результаты исследования, проведенного в Канаде в 2001 г., подтвердили, что у мужчин с высоким индексом массы тела повышение риска рака предстательной железы пропорционально числу выкуриваемых сигарет и длительности курения.

Отрицательное влияние курения на результаты лечения подтвердили и данные более поздних исследований. В одном из них показано, что у курильщиков имеется тенденция к снижению безрецидивной выживаемости (определялась по уровню простатического специфического антигена) после внутритканевой лучевой терапии, заключающейся во внедрении в предстательную железу постоянных источников. Кроме того, курение повышало риск осложнений со стороны кишечника и мочевого пузыря. Осложнения со стороны мочевого пузыря включали симптомы раздражения и обструкции нижних мочевых путей, а также императивные позывы. По данным Merrick, у курильщиков рак предстательной железы возникает в более молодом возрасте, чем у некурящих. Среди больных, получавших дистанционную лучевую терапию, у курильщиков отмечалось более выраженное местное распространение опухолей, а также чаще наблюдались рецидивы, чем у бросивших курить и никогда не куривших. У курильщиков также наблюдалась тенденция к снижению выживаемости, определяемой опухолью, и статистически достоверное снижение общей выживаемости. Показано, что результаты лечения у бросивших курить приближаются к таковым у некурящих, поэтому автор предлагает настоятельно рекомендовать больным бросить курить во время лучевой терапии.

Ретроспективный анализ у больных гормонорезистентным раком предстательной железы, наблюдавшихся в клинике Западного университета (Кливленд, Огайо), показал, что медиана времени до развития резистентности к гормонотерапии у курящих, бросивших курить и некурящих составила 11, 23 и 35 мес соответственно ($p = 0,00001$). По данным этого анализа, отсутствие курения в анамнезе является независимым фактором, свидетельствующим о большей продолжительности жизни при гормонорезистентном раке предстательной железы. Авторы пришли к заключению, что у больных распространенным раком предстательной железы, которым проводят андрогенную блокаду, курение независимо и дозозависимо влияет на

from prostate cancer. There was no apparent risk to former smokers.

In 1999, Harvard University reported on a prospective study of 47,781 male health professionals from 1986 through 1994. Men who had smoked 15 or more pack-years of cigarettes within the preceding 10 years were at a higher risk of distant metastatic prostate cancer as well as fatal prostate cancer compared to nonsmokers. Yet, importantly, within 10 years of quitting, the excess risk among smokers is eliminated. In 2001, a Canadian study again was able to demonstrate an increased risk associated with prostate cancer development and ever smoking daily proportional to amount of cigarettes smoked daily and duration of smoking history, among men with a high body mass index.

More recent studies have also begun to demonstrate the negative effect of smoking on the effective outcome of treatment. One study looking at biochemical outcomes following permanent prostate brachytherapy, demonstrated a trend toward poorer biochemical progression free survival in current smokers. In addition, tobacco consumption has been correlated with deleterious effects on post brachytherapy late bowel and bladder function. Bladder symptoms included irritative and obstructive voiding symptoms as well as urge related incontinence. Also noted in the study by Merrick, was the confirmation that smokers were diagnosed at an earlier age than nonsmokers. In patients treated with external beam radiation therapy, current smokers present with more advanced local tumors, and have poorer local control of their cancers than former smokers and nonsmokers. Current smokers also have a trend toward worse cause specific survival and significantly worse overall survival. The data shows that the outcome for former smokers is close to nonsmokers and the authors of that paper suggested encouraging all patients to stop smoking during their external beam radiation therapy.

Retrospective analysis of patients who developed hormone refractory prostate cancer treated at Case Western University in Cleveland, Ohio demonstrated provocative data which revealed the median time to hormone refractory prostate cancer was 11, 23, and 35 months in patients with current, former and never smoked tobacco history ($p = 0.00001$). In their data analysis of this cohort, a history of never smoking was an independent variable predictive of longer survival once clinical hormone refractory prostate cancer developed. Their conclusion was that tobacco use independently correlates with time to hormone refractory prostate cancer and survival in a dose dependent fashion in patients with advanced prostate cancer on androgen deprivation therapy.

Lastly, there appears to be a clinical association in men who have either urothelial carcinoma of the bladder or prostate cancer with a much higher incidence of developing the other tumor. Interesting data out of UCLA once again demonstrates that glutathione S-transferase genetic polymorphism may play an important role in the development of prostate cancer as was noted earlier with its noted causal effect in developing urothelial carcinoma of the bladder. Individuals with these less effective genotypes are less able to detoxify carcinogenic products of smoking, with a higher odds ratio for prostate cancer of 4.09

сроки развития резистентности к гормонотерапии и продолжительность жизни.

И наконец, показано, что у мужчин, больных раком мочевого пузыря или предстательной железы, повышен риск метастатических опухолей. Интересные данные получены в Калифорнийском университете. Они подтверждают, что генетический полиморфизм глутатион-S-трансферазы играет важную роль в развитии рака предстательной железы. Ранее было доказано, что он играет роль в развитии рака мочевого пузыря. Лица с менее «эффективным» генотипом обладают более низкой способностью к детоксикации канцерогенов, поступающих в организм при курении, и имеют более высокий риск рака предстательной железы (отношение рисков 4,09,

(95% CI = 1.25-13.35). Tobacco use is clearly the most preventable cause of genitourinary malignancies and as clinicians we must convey the importance of smoking cessation to our patients as well as hopefully educating future generations never to start using any tobacco products.

95% доверительный интервал 1,25—13,35). Очевидно, что курение является наиболее легко устранимой причиной злокачественных опухолей мочеполовой системы и мы, клиницисты, должны донести идею необходимости отказа от курения до наших пациентов, а также предупреждать начало курения среди молодежи.