

KOURENÍ A ZHOUBNÉ BUJENÍ

SMOKING AND CANCER

HRUBÁ, D.

ÚSTAV PREVENTIVNÍHO LÉKAŘSTVÍ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA MU BRNO

Souhrn: Od 50. let máme nezvratné důkazy o kauzálním působení kouření na vznik četných zhoubných nádorů. Výsledky epidemiologických studií jsou potvrzovány novými poznatky o mechanismu chemicky indukované a podporované karcinogeneze. Řada nových biochemických a genotoxických metod umožňuje hodnotit velikost expozice aktivních i pasivních kuřáků a poskytuje důkazy, že biologicky aktivní chemické látky pronikají i do vzdálených tkání a orgánů. Poznatky o biologické transformaci xenobiotik z tabákového kouře dokládají, že řada z nich může být v organismu dále biologicky aktivována na potentnější mutageny a karcinogeny. Na metabolické transformaci se podílejí četné enzymy, jejich indukovatelnost je m.j. podmíněna geneticky. Genetický polymorfismus je jednou ze základních příčin rozdílné vnímavosti lidí k následkům kouření. Kouření je hlavní jednotlivou preventabilní příčinou zhoubného bujení. Motivace kuřáků k zanechání kouření by mělo být rutinní součástí práce každého lékaře.

Klíčová slova: kouření - karcinogeneze - metabolická aktivace

Summary: Since the fifties of the last century, there is a conclusive evidence of the causal effect of smoking in the development of cancer. Results from epidemiology studies are further confirmed by the new knowledge about the mechanism of chemically induced and promoted carcinogenesis. Various new biochemical and genotoxic methods make possible to evaluate the extent of exposure in active and passive smokers and bring evidence that biologically active chemical compounds may penetrate into the more distant tissues and organs and damage them. Knowledge of the biological transformation of xenobiotics from the tobacco smoke proves that many of them can be further biologically activated into more potent mutagens and carcinogens. Metabolic transformation involves many enzymes and their inducibility is genetically determined. Genetic polymorphism is one of the basic reasons for the different vulnerability to the effects of smoking among individuals. Smoking is the most important single preventable cause of cancer. Smokers' motivation to quit smoking should be a routine part of any physician's medical practice.

Key words: smoking - carcinogenesis - metabolic activation

Kouření je hlavní jednotlivou preventabilní příčinou zhoubného bujení: podle odborných hodnocení v posledních dvou dekadách přispívá 30 % k úmrtnosti na rakovinu (8) a má klíčovou úlohu ve stoupající incidenci zhoubných nádorů (9). Epidemiologické studie ze 40. a 50. let prokázaly, že kouření je odpovědné za dramatický nárůst úmrtnosti na rakovinu plic (7, 41). Poté tisíce vědeckých výzkumů potvrdily tyto výsledky a objevily další důkazy o tom, že kouření je příčinou mnoha dalších typů rakoviny. V r. 1986 byl tabákový kouř zařazen v seznamu IARC mezi prokázané humánní karcinogeny (15). Tabákový kouř vyvolává zhoubné bujení jak ve tkáních, s nimiž je v přímém kontaktu, tak v orgánech vzdálených. U všech nádorů s kauzálním vztahem ke kouření byly zjištěny vztahy mezi dávkou a účinkem, a snížení rizika po zanechání kouření (tab. 1, 2).

Velikost rizika je ovlivněna typem tabáku, množstvím tabáku vykouřeného za den, dobou kouření, způsobem inhalace kouře a individuální vnímavostí. Pokud ženy kouří stejně jako muži, nejsou v relativním riziku mezi pohlavími rozdíly (38).

Účinky kouření mohou potencovat další faktory jako ionizující záření, asbest, alkohol (30). **Alkohol výrazně zvyšuje karcinogenní účinky cigaretového kouře u rakoviny v dutině ústní, hltanu, hrtanu a jícnu (3).**

Epidemiologie **nádorů plic** se několik desítek let soustřeďovala na muže, u nichž je úmrtnost na tento druh rakoviny několik desítek let nejvyšší. U amerických žen, mezi nimiž se epidemie kuřáctví rozšířila dříve než mezi ženami v Evropě (v období druhé světové války), trend úmrtnosti na rakovinu plic trvale stoupá a od r. 1987 je rakovina plic nejčastější příčinou smrti na zhoubné nádory také v této populaci. Zatímco ve 30. letech byl v USA počet úmrtí na rakovinu plic 2,5/100 000 žen, v 60. letech 5/100 tisíc žen, v r. 1990 už více než 30/100 000 žen, tedy prakticky stejný jako u mužů (2).

Řada autorů popisuje, že za obdobných podmínek expozice kouření je relativní riziko rakoviny plic u žen 2-3 krát vyšší než u mužů (12, 27), zatímco jiní zjistili pravý opak (34).

Kontroverzní výsledky mohou být důsledkem nesprávně hodnocené vnitřní expozice, možnými rozdíly v spolupůsobení ostatních rizikových faktorů (environmentálních, profesních,

Tab. 1: Relativní riziko nádorů, které mají kauzální vztah ke kouření
NK = nekuřáci, EXK = bývalí kuřáci, K = kuřáci

NÁDOR	NK	EXK	K (cig/den)			Dýmka Doutník	
			1-9	10-19	20-39	>40	
PLÍCE	1,0	5,0	4,6	11,5	22,4	30,0	7,0
HLTAN	1,0	2,5	2,5	5,4	9,9	13,0	3,5
JÍCEN	1,0	2,0	1,8	3,4	5,9	7,7	3,0
HRTAN	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
ÚSTA A JAZYK	1,0	2,0	1,6	2,9	4,9	6,3	3,5
SLINIVKA BŘIŠNÍ	1,0	1,0	1,2	1,6	2,1	2,5	1,0
MOČOVY MĚCHÝŘ	1,0	1,5	1,5	2,5	4,0	5,0	1,5
LEDVINY	1,0	1,0	1,2	1,5	1,9	2,2	1,0

Tab. 2: Atributivní riziko (AR) kouření pro úmrtnost na vybrané zhoubné nádory

NÁDOR	AR	AR/1 CIG/DEN
PLÍCE	85-95 %	0,73
HLTAN	60-70 %	0,30
JÍCEN	40-60 %	0,17
HRTAN	40-50 %	0,13
ÚSTA A JAZYK	40-50 %	0,13
SLINIVKA BŘIŠNÍ	10-30 %	0,04
MOČOVY MĚCHÝŘ A TRUBICE	30-60 %	0,10
LEDVINY	10-15 %	0,03

plicních onemocnění v anamnéze). Určitý vliv mohou mít i pohlavní hormony - estrogény - o nichž se soudí, že působí v promoční fázi procesu karcinogeneze. Tuto hypotézu podporuje vyšší zastoupení adenokarcinomatозních typů plicní rakoviny u žen (35 % vs. 29 % u mužů), zatímco u mužů dominuje squamocelulární typ (31 % vs. 21 % u žen). Estrogény jsou uznávaným rizikovým faktorem pro adenokarcinomy prsu, dělohy a vaječníků.

Vliv kouření na až pětinasobné zvýšení výskytu rakoviny **močového měchýře** byl opakovaně prokázán v různých zemích ve studiích, které standardizovaly ostatní možné rizikové faktory (profesní, socioekonomické, infekční)(42). Kromě vztahů dávky - účinku bylo relativní riziko vyšší u lidí, kteří začali pravidelně kouřit v pubertálním věku (21).

V posledních letech byly publikovány výsledky výzkumů, které nově naznačují vztah kouření k dalším typům zhoubných nádorů (tab. 3). U **primárního hepatocelulárního karcinomu** byly vlivy kouření prokázány opakovaně, i když studium komplikuje mnoho matoucích faktorů, které se u kuřáků obvykle vyskytují častěji (konzum alkoholu, virová hepatitis B, aflatoxiny), případně metastázy z jiných nádorů (15).

Etiologie nádorů **slinivky břišní** je stále ještě málo známa, ale

Tab. 3: Relativní riziko nádorů, u nichž se předpokládá, že mají vztah ke kouření

NK = nekuřáci, K = kuřáci

NÁDOR	NK	K
RTY	1,0	2,0
JÁTRA	1,0	1,5
ŽALUDEK	1,0	1,5
LEUKEMIE	1,0	1,3
DĚLOŽNÍ ČÍPEK	1,0	2,0

kouření cigaret je nejčastěji citovaný rizikový faktor: vztah byl prokázán ve 29 publikovaných studiích, tedy ve většině prací, které se touto problematikou zabývaly. Přestože vztahy mezi dávkou a účinkem jsou opakovaně jen velmi volné, pro možnou kauzální souvislost svědčí fakt, že relativní riziko se významně snižuje u lidí, kteří zanechali kouření (31) a že se podařilo tento nádor vyvolat experimentálně u hlodavců podáním specifických tabákových nitrosaminů (28).

Mnoho badatelů popsalo pozitivní vztahy kouření ke **kolorektálnímu nádorům** u mužů (např. 24). V rozsáhlé prospektivní studii zahrnující téměř 250 tisíc amerických veteránů vietnamské války autoři potvrdili, že kouření je odpovědné za 16 % úmrtí pro karcinomy tlustého střeva a 22 % úmrtí pro rakovinu konečníku. Výsledky vykazovaly zřetelné vztahy mezi dávkou a účinkem a zvýšené riziko se vyskytlo i u uživatelů žvýkacího tabáku, kuřáků dýmky a doutníků (in 11). Později se potvrdilo, že kouření ovlivňuje riziko vzniku tohoto nádoru u žen stejným způsobem, ale má delší dobu latence (minimálně 35 let): už u středně silných kuřáček je incidence dvakrát vyšší než u nekuřících žen (11). Již v r. 1977 vyslovil Winkelstein (39) hypotézu o kauzálním vztahu kouření ke **karcinomu děložního čípku** na základě vysoké korelace mezi geografickým výskytem tohoto nádoru a karcinomu plic, který naznačuje možnou expozici stejným faktorům v životním prostředí. Také histologická shodnost buněčného typu nádoru (squamocelulárního) tuto hypotézu podporovala. Následné epidemiologické studie tento předpoklad potvrdily (32) a vliv kouření byl prokázán i po standardizaci počtu sexuálních partnerů a přítomnosti infekce vyvolané humánními papilomaviry (HPV) (26, 40).

Bylo prokázáno, že nikotin se selektivně koncentruje v cervikální tkáni a jeho koncentrace v mukosním sekretu dosahují hodnot až 1000 ng/ml (ve srovnání s 15-50 ng/ml v krevním séru). Za těchto podmínek dochází ke zvýšení

proliferace všech typů cervikálních buněk, které při současně působícím zánetu vyvolaném HPV jsou vnímavější pro následně malígní degenerativní změny (36).

Rakovina prsu je nejčastějším zhoubným nádorem žen v mnoha rozvinutých zemích. Velké změny v incidenci rakoviny prsu v průběhu krátké doby a výsledky studií u migrující populace svědčí o tom, že výskyt tohoto nádoru je silně ovlivňován faktory zevního prostředí (19). Známé rizikové faktory - hereditární výskyt a reprodukční poměry ovlivňující celoživotní expozici endogenním estrogenům - vysvětlují jen asi 30 % případů (18).

Jedním z možných rizikových faktorů Ca prsu je **kouření**. V r. 1982 vyslovil *Mac Mahon* hypotézu, že kouření může snižovat vznik nádorů prsu. Tato hypotéza byla založena na dvou premisách: že rakovina prsu souvisí s hormonální hladinou estrogenů, přičemž kouření cigaret má antiestrogenní účinky (in 14).

V r.1986 byla publikována a obhajována zcela opačná hypotéza o přímém karcinogenním působení tabákového kouře na tkáň prsu: karcinogeny přítomné v tabákovém kouři mohou převyšovat případný protektivní antiestrogenní účinek kouření (14). V epidemiologických studiích, které popsaly pozitivní vztahy mezi kouřením a rakovinou prsu, se zvýšení incidence tohoto nádoru u kuřáček pohybovalo mezi 23 - 30 % v porovnání s nekuřáčkami. Vztahy se ovšem ukázaly průkaznější po dodatečném vyloučení pasivních kuřáček z kontrolní, kouření neexponované skupiny, přičemž pozitivní vztah byl nalezen i mezi pasivní expozicí kouření a výskytem rakoviny prsu (22). Zatím jen omezený počet těchto studií sledoval věk začátku kouření postižených žen, přičemž jejich výsledky naznačily, že riziko vzniku nádorového onemocnění prsu je vyšší u žen, které začaly pravidelně kouřit v období dospívání, kdy epitel tkáně prsní žlázy proliferuje (17, 25, 29). Několik studií z počátku 90.let popisuje kouření ve vztahu k **rakovině penisu** (4). V Indii, kde je tento druh nádoru relativně čtenější (2,9 na 100.000 obyvatel), našli zvýšené riziko squamocelulárního karcinomu nejen u kuřáků, ale rovněž u uživatelů tzv. bezdýmého tabáku (šňupacího, žvýkacího). Nalezené epidemiologické souvislosti vysvětlují účinky specifických tabákových nitrosaminů vylučovaných močí a jejich možné akumulaci ve smegmatu, inhibičním účinkem nikotinu na apoptosu a celkovou imunosupresi vyvolanou cigaretovým kouřem (13).

K obecně uznávaným rizikovým faktorům **leukemie** patří kromě ionizujícího záření, některých léků a průmyslových chemikálií i kouření, které zvyšuje incidenci zejména myeloidních typů (10). Za hlavní příčinu tohoto vztahu je pokládán benzen, který kuřáci nejen vdechují, ale i emitují do svého okolí.

Aktivní kuřák vdechující tzv. **hlavní proud tabákového kouře** je exponován většinou prokázaných humánních karcinogenů zařazených do seznamů IARC a EPA: 4-aminobifenyl, arsen, benzen, benzidin, benzo/a/pyren, berylium, kadmium, chrom, 2-naftylamin, nikl, specifické nitrosaminy, polonium 210, polycyklické aromatické uhlovodíky, vinyl chlorid (33).

Tyto chemické látky jsou emitovány také do „vedlejšího“ **proudu cigaretového kouře**, který vzniká doutnáním zapáleného konce cigarety a je obohacován zbytky vydechovanými kuřákem. Koncentrace karcinogenů ve vedlejší proudě bývá až několiknásobně vyšší než v proudě hlavním, neboť směs vzniká nedokonalým spalováním při nízké teplotě.

U mnoha z citovaných chemických látek dochází při jejich **metabolické transformaci** ke zvýšení mutagenních a karcinogenních účinků. Mnoho škodlivých následků kouření je vyvoláno oxidativním poškozením cílových tkání a orgánů jednak působením oxidantů přítomných v cigaretovém kouři, ale také aktivací fagocytů, které produkují kyslíkové radikály (23).

Oxidanty z cigaretového kouře vytvářejí čtené kovalentní vazby s DNA. V současné době se k hodnocení zvýšeného genotoxického rizika aktivních i pasivních kuřáků používá

stanovení DNA adduktů benzo(a)pyrenu (v plicích), nitrosaminů, 4-aminobifenyly, 2-naftylaminu (v krvi, tkáni močového měchýře, děložního čípku) (35). Jsou již i důkazy o vyšší vnímavosti mladých osob ke karcinogenním následkům kouření: kouření během dospívání může vyvolávat změny, které vedou ke vzniku vyššího počtu perzistujících adduktů DNA (37). Tyto důkazy vysvětlují výsledky epidemiologických studií, které dokumentují vyšší relativní riziko zhoubných nádorů u osob, které začaly kouřit před dosažením plné biologické zralosti.

Metabolickou transformaci ovlivňují genetické rozdíly ve schopnosti aktivace enzymů, které katalyzují první a druhou fázi metabolismu xenobiotik. Genetický polymorfismus je v současné době nejvíce prozkoumán pro některé geny určující aktivaci enzymů cytochromu P 450, zapojených do I.fáze metabolismu polycyklických aromatických uhlovodíků (např. CYP1A1, CYP2D6)(5, 17). Ve druhé fázi genetický polymorfismus modifikuje vnímavost k účinkům polycyklických aromatických uhlovodíků (glutathion-S-transferáza) a aromatických aminů (N-acetyl transferáza 2)(1). Vztahy mezi **genetickým polymorfismem** a kouřením se ukázaly jako velmi významné pro velikost rizika rozvoje rakoviny plic, (5, 35) močového měchýře (6), tlustého střeva (16, 20), prsu (1).

Závěr

Omezit a postupně zcela vyloučit kouření ze životního stylu je neúčinnější intervencí pro snížení nemocnosti a úmrtnosti na zhoubné nádory. Druhy nádorů, které patří v současné době k nejčastějším, by se opět staly výjimečnými případy. Přesvědčit lidi, aby přestali kouřit, není snadný úkol. Navzdory tomu, že je všeobecně známo, že kouření vyvolává obávanou rakovinu plic i jiné formy zhoubných nádorů, že kuřáci mají častěji i další vážné zdravotní problémy, epidemie kuřáctví se šíří. Velmi znepokojivé jsou posuny začátků pravidelného kouření do stále nižších věkových skupin populace a hrozivý nárůst prevalence kouřících dívek a mladých žen. Na děti a mládež se cíleně zaměřuje přímá i nepřímá reklama tabákového průmyslu.

Lékaři mají v procesu redukce epidemie tabakismu výjimečnou a nezastupitelnou úlohu: zjišťovat kuřáctví, motivovat každého kuřáka k rozhodnutí zanechat kouření a doplnit radu cíleným poukázáním na možnost individuální vnímavosti k tragickým následkům kouření na základě jeho rodinné a osobní anamnézy a zdravotního stavu. Vzhledem k prokázané vyšší úrovni oxidativního stresu kuřáků by mělo být samozřejmostí i rutinní doporučení vyššího přívodu přirozených zdrojů antioxidantů, t.j. ovoce a zeleniny. Přirozená autorita a společenská prestiž lékařů význam porady umocní, kuřáctví lékaře ji naopak zneváží.

Literatura

1. Ambrosene, Ch. B., Freudenheim, Jo, L., Graham, S. aj.: Cigarette smoking, N-Acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *JAMA*, 276, 1996, s. 1494-1501
2. Baldini, E. H., Strauss, G. M.: Women and lung cancer. *Chest*, 112, 1997, s. 229S-234S
3. Baron, A. E., Franceschi, S., Barra, S., Talamini, R., La Vecchia, C.: A comparison of the joint effects of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2, 1993, s. 519-523
4. Bosch, F. X., Cardis, E.: Cancer incidence correlations: genital, urinary and some tobacco-related cancers. *Int J Cancer*, 46, 1990, s. 178-184
5. Bouchardy, Ch., Benhamou, S., Dayer, P.: The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res*, 56, 1996, s. 251-253
6. Cartwright, R. A., Glashan, R. W., Rogers, H. J. aj.: Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis. *Lancet* 2, 1982, s. 842-845
7. Doll, R., Hill, A. B.: Smoking and carcinoma of the lung. *Br Med J*, ii 1950, s. 739-748
8. Doll, R., Peto, R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 88, 1981, s. 1193-1308
9. Doll, R., Peto, R., Wheatley, K., Gray, R., Sutherland, I.: Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *Br Med J*, 309, 1994, s. 901-911
10. Doll, R.: Cancer weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52, 1996, s. 35-49
11. Giovannucci, E., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. aj.: A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. Women. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1994, s. 192-199
12. Harris, R. E., Zang, E. A., Anderson, J. I. aj.: Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol*, 22, 1993, s. 592-599
13. Harish, K., Ravi, R.: The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol*, 75, 1995, s. 375-377
14. Hiatt, R. A., Fireman, B. H.: Smoking, menopause, and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 76, 1986, s.833-838
15. IARC: Tobacco smoking. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol 30, Lyon, 1986,
16. Ilett, K. F., David B. M., Detchon, P. aj.: Acetylation phenotype in colorectal carcinoma. *Cancer Res*, 47, 1987, s. 1466-1469
17. Ishibe, N., Hankinson, S. E., Colditz, G. A. aj.: Cigarette smoking, Cytochrome P 450 1A1 polymorphisms, and breast cancer risk in the Nurses' Health Study. *J Cancer Res*, 58, 1998, s. 667-671
18. Kelsey, J. F., Berkowitz, G. S.: Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*, 48, 1988, s. 5615-5623
19. Kelsey, J. F., Horn-Ross, P. L.: Breast Cancer: magnitude of the problem and descriptive epidemiology. *Epidem. Rev.*, 15, 1993, s. 7-16
20. Lang, N. P.: Acetylation as an indicator of risk. *Environ Health Persp.*, 105, 1997, s. 763-766
21. Momas, I., Daures, J. P., Festy, B. aj.: Bladder cancer and black tobacco cigarette smoking. *Europ J Epidemiol*, 10, 1994, s. 599-604
22. Morabia, A., Bernstein, M., Hetzler, S., Khatchatrin, N.: Relation of breast cancer with passive and active exposure to tobacco smoke. *Am J Epidemiol*, 143, 1996, s. 918-928
23. Morrow, J. D., Frei, B., Longmire, A. W. aj.: Increase in circulating products of lipid peroxidation (F2-isoprostanes) in smokers. *New Engl J Med*, 332, 1995, s. 1198-1203
24. Olsen, J., Kronborg, O.: Coffee, tobacco and alcohol as risk factors for cancer and adenoma of the large intestine. *Int J Epidemiol*, 22, 1993, s. 398-402
25. Palmer, J. R., Rosenberg, L.: Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol Rev.*, 15, 1993, s. 145-156
26. Phillips, A. N., Smith, G. D.: Cigarette smoking as a potential cause of cervical cancer. *Int J Epidemiol*, 23, 1994, s. 42-49
27. Risch, H. A., Howe, G. R., Jain, M. aj.: Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol*, 138, 1993, s. 281-293
28. Rivenson, A., Hoffmann, D., Prokopczyk, B.: Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F 344 rats by tobacco-specific and Areca-derived N-nitrosamines. *Cancer Res*, 48, 1988, s.6912-6917
29. Russo, J., Tay, L. K., Russo, I. H.: Differentiation of the mammary gland and susceptibility to carcinogens. *Breast Cancer Res Treat*, 2, 1982, s. 5-73
30. Saracci, R.: The interactions of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev*, 1987, 9, s. 175-193
31. Silverman, D. T., Dunn, J. A., Hoover, R. N. et al.: Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst*, 86, 1994,(20), s.1510-1516
32. Slaterry, M. L., Robinson, L. M., Schuman, K. L. aj.:Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA*, 261, 1989, s. 1593-1644
33. Smith, C. J., Livingston, S. D., Doolittle, D. J.: An international literature survey of „IARC group I Carcinogens“ reported in mainstream cigarette smoke. *Food and Chemical Toxicol*, 35, 1997, s. 1107-1130
34. Surgeon General Report: Reducing the health consequences of smoking: 25 year of progress. DHHS Publications, No (CDC) 89-8411, 1989
35. Vineis, P., Caporaso, N.: Tobacco and cancer: Epidemiology and the laboratory. *Environ Health Perspect*, 103, 1995, s. 156-160
36. Waggoner, S. E., Wang, X.: Effect of nicotine on proliferation of normal, malignant and human papillomavirus-transformed human cervical cells. *Gynecologic Oncology*, 55, 1994, s. 91-95
37. Wiencke, J. K., Thurston, S. W., Kelsey, K. T. aj.: Early age at smoking initiation and tobacco carcinogen DNA damage in the lung. *J Natl Cancer Inst*, 91, 1999 (7), s. 614-619
38. Williams, A., Samet, J.: Lung cancer and cigarette smoking. In: Samet, J. (ed): *Epidemiology of lung cancer*. New York, 1994, s. 71-108
39. Winkelstein, W. Jr.: Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidemiol*, 106, 1977, s. 257-259
40. Winkelstein, W., Jr.: Smoking and cervical cancer - current status: A review. *Am J Epidemiol*, 131, 1990, s. 945-957
41. Wynder, E. L., Graham, E. A.: Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. A study of six hundred and eighty-four proved cases. *J Am Med Assoc*, 143, 1950, s. 329-346
42. Wynder, E. L., Augustine, A., Kabat, G. C.: Effect of the type of cigarette smoke on bladder cancer risk. *Cancer*, 61, 1988, s. 622-627