



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)
(NCCN 腫瘍学臨床診療ガイドライン)

禁煙

2019年 第2版 — 2019年5月6日

NCCN.org

監訳：日本肺癌学会

作成：医療イノベーション推進センター



***Peter G. Shields, MD/Chair †**
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Laura Bierut, MD/Vice Chair θ Σ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Roy S. Herbst, MD, PhD/Vice Chair †
Yale Cancer Center/
Smilow Cancer Hospital

Douglas Arenberg, MD ≡
University of Michigan
Rogel Cancer Center

Neal L. Benowitz, MD ⊢ Σ
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

Paul M. Cinciripini, PhD θ
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

Bradley Collins, PhD θ
Fox Chase Cancer Center

Sean David, MD, SM, DPhil Σ ⊢
Stanford Cancer Institute

James Davis, MD ⊢
Duke Cancer Institute

Brian Hitsman, PhD θ
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

Michael T. Jaklitsch, MD ¶
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center

Margaret Lang, MSN #
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Arnold H. Levinson, PhD θ
University of Colorado
Cancer Center

Danielle E. McCarthy, PhD θ
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Elyse R. Park, PhD, MPH θ
Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jill Selzle, PA ¶
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Christine E. Sheffer, PhD θ
Roswell Park Comprehensive
Cancer Center

Sharon Spencer, MD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Tawee Tanvetyanon, MD, MPH †
Moffitt Cancer Center

Brian Tiep, MD ≡
City of Hope
National Medical Center

Hilary A. Tindle, MD, MPH ⊢
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

James Urbanic, MD §
UC San Diego
Moores Cancer Center

David Warner, MD φ
Mayo Clinic Cancer Center

Monica Webb Hooper, PhD θ
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer
Center and Cleveland Clinic Taussig
Cancer Institute

C. Will Whitlock, NP, RN # θ
Memorial Sloan Kettering
Cancer Center

Douglas E. Wood, MD ¶
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

NCCN
Jennifer Burns
Jillian Scavone, PhD

φ 麻酔学	≡ 呼吸器科学
⊢ 内科学	§ 放射線療法/放射線腫瘍学
† 腫瘍内科学	¶ 外科/腫瘍外科学
# 看護学	* 考察セッション執筆委員会
Σ 薬理学/薬理遺伝学	
θ 精神医学/心理学/行動科学	



[NCCN 禁煙委員会メンバー](#)

[ガイドライン更新の要約](#)

[禁煙ガイドラインの一般原則 \(INTRO\)](#)

[喫煙状況の初回評価と判定 \(SC-1\)](#)

[現喫煙者および過去 30 日以内に喫煙した患者 \(SC-2\)](#)

[元喫煙者および短期禁煙者 \(最後の喫煙から 30 日以上が経過した患者\) \(SC-3\)](#)

[癌患者および生存者の禁煙に対する一般的なアプローチ \(SC-4\)](#)

[禁煙に対する代替アプローチの原則 \(SC-A\)](#)

[癌患者の喫煙に伴うリスク \(SC-B\)](#)

[患者/医療従事者向けの禁煙に関する資源 \(SC-C\)](#)

[禁煙と癌手術の原則 \(SC-D\)](#)

[行動療法の原則 \(SC-E\)](#)

[禁煙のための薬物療法の原則 \(SC-F\)](#)

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

NCCN加盟施設における臨床試験のオンライン検索は[こちらから](http://nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx)：
nccn.org/clinical_trials/clinicians.aspx

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

NCCNのエビデンスとコンセンサスによるカテゴリーを参照

NCCNの望ましきによるカテゴリー：いずれの推奨も適切と考えられる。

NCCNの望ましきによるカテゴリーを参照

NCCN GUIDELINES®は、エビデンスと現在受け入れられている治療方針に対する見解についての著者らの合意を記述したものである。NCCNガイドラインを適用または参照する臨床医には、患者のケアまたは治療法の決定において、個々の臨床状況に応じた独自の医学的判断を行うことが期待される。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) は、その内容、使用、または適用に関して、意見陳述ないし保証を行うものではなく、いかなる場合においても、その適用または使用について一切責任を負わない。NCCNガイドラインの著作権はNational Comprehensive Cancer Network®にある。無断転載を禁止する。NCCNの明示の書面による許諾なく、NCCNガイドラインおよびここに含まれるイラストを複製することは、いかなる形においても禁じられている。©2019

NCCN禁煙ガイドライン2019年第1版から2019年第2版への更新内容は以下の通りである：

MS-1

- アルゴリズムの変更点を反映させるべく考察の節が更新された。

NCCN禁煙ガイドライン2018年第1版から2019年第1版への更新内容は以下の通りである：

INTRO

• 臨床的な推奨事項

- ▶ 最初の項目、最初の下位項目が変更された：「……併用ニコチン代替療法（NRT）またはおよびバレニクリン……」
- ▶ 4番目の項目が変更された：「……手術、放射線療法、全身療法、終末期ケアを含めた……」
- ▶ 最後の項目が追加された：新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨するだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者が電子タバコを使用する場合の安全性および有効性についても、十分なエビデンスはない。したがって、患者にはエビデンスに基づく禁煙法を用いるようカウンセリングを行うべきである。

- 脚注 a 短時間作用型短時間作用型ニコチン製品の一覧に鼻腔スプレーが追加された。

SC-1

- 「>」が「以上」に変更された。
- 脚注 b が変更された：「……あらゆる可燃性タバコ製品……の使用を中止するよう勧めるべきである。」

SC-2

- 「禁煙に向けた患者の準備度を評価する」が最初の列の最後の項目から次の列の「禁煙の動機づけのための個別化した話し合いに患者を参加させる」の下に移動された。
- 管理、4週間以内に禁煙を開始する準備ができているまたは過去30日以内に禁煙を開始した：最後の2つの下位項目の前に「喫煙を継続している患者：」が追加された。
- 脚注 i が変更された：「医師」から「医療従事者」に
- 脚注 j が変更された：「直ちに禁煙を試みることを推奨されるが、……薬物療法とカウンセリングで喫煙量を減らすことを考慮してもよい。」

SC-3

- 見出しが変更された：喫煙再発リスクの評価
- 評価
 - ▶ 1行目が変更された：喫煙再発の危険因子を評価して記録する
 - ▶ 6番目の項目が変更された：現時点で禁煙のための薬物療法を受けているか、他のニコチン供給機構を使用している
 - ▶ 最後の項目が追加された：禁煙して維持することに対する自信が小さい
- 管理の後の再評価が変更された：「……対面または電話/遠隔診療により」（ガイドライン全体にわたり変更）
- 脚注 m が変更された：「医療従事者は、禁煙における喫煙再発および一時的喫煙のリスクについて話し合い、指針を与え、支援することにより、禁煙の継続を勧めるべきである。元喫煙者の禁煙の維持を補助する目的でNRTを長期間用いてもよいが、ニコチン摂取の再開を回避するためにNRT以外の方法を考慮してもよい。」

SC-4

- 評価が変更された：喫煙状況と薬物療法の毒性を定期的に少なくとも以下のタイミングで対面または電話/遠隔診療で評価する」（SC-5も同様）
- 脚注 s が変更された：併用NRTまたはバレニクリンが初回の薬物療法における望ましい選択肢である。ただし、一部の患者（抑うつまたは疲労の症状がみられる患者やNRT/バレニクリンに耐えられない場合など）にはブプロピオンまたはブプロピオンNRTの併用が適切となる場合がある。

SC-5

- 見出しに以下が追加された：喫煙再発または喫煙継続
- 2列目に以下が追加された：禁煙に対する動機づけを評価
- ページ全体が大幅に改訂され、単純化された。

続く

NCCN禁煙ガイドライン2018年第1版から2019年第1版への更新内容は以下の通りである：

SC-A

- 4 番目の項目が変更された：電子タバコなどの代替アプローチを選択する患者には、禁煙を試みている間、支援を継続する。
- ENDS の下
 - 2 番目の項目が追加された：ENDS の使用はベイピング (vaping) や juuling と呼ばれることもある。
 - 3 番目の項目が変更された：新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨するだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者が電子タバコを使用する場合の安全性および有効性についても、十分なエビデンスはない。エビデンスに基づく方法を推奨しても電子タバコの使用を選択する患者に対しては、禁煙と行動カウンセリングを奨励すること。
 - 4 番目の項目が追加された：ENDS の最も有効な使用法は、特に実診療での使用実態や行動療法の追加などの因子を考慮に入れた場合、不明である。また、癌患者が ENDS を使用する場合の有効性も不明である。したがって、患者にはエビデンスに基づく禁煙法を用いるようカウンセリングを行うべきである。
 - 5 番目の項目が追加された：エビデンスに基づく方法の代わりに電子タバコを使用することはリスクが明らかでないということを患者によく説明すること。禁煙を試みる間は継続的に支援を提供すること。
- 参考文献が脚注から考察の節に移動された。

SC-B (1 of 2)

- 参考文献が追加された：Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis* 2010;8:8.

SC-D

- 最初の項目
 - 最初の下位項目が変更された：「術前薬物療法の選択肢は手術の緊急度に依存し、手術までの期間が1週間以内であるか1週間を超えるかで異なる。選択肢は以下の通り……」
 - NRT による禁煙のガイドラインには禁煙開始日を24時間以内とするケースが含まれている一方、バレニクリンによる禁煙開始日は治療開始から7日後とするのが一般的であるため、手術までの期間が7日未満の場合は、禁煙開始日を早期（8日目より前）に設定する併用NRT（望ましい、カテゴリー1）またはバレニクリン。ただし、一部の臨床状況ではバレニクリンによる禁煙の開始日を早めてもよい。
 - 手術までの期間が7日を超える場合は、禁煙開始日を8日目以降に設定する併用NRT（カテゴリー1）またはバレニクリン（カテゴリー1）

SC-D (続き)

- 2 番目の下位項目に以下が追加された：患者が周術期または術後にNRTを受けることを許容しない外科医もいる懸念がある。動物試験ではニコチンと創傷治癒不良の関連を示唆したデータもあるが、ヒトで同様の検討を行った研究はない。NRTで投与されるニコチンの量は一般的に紙巻きタバコの場合より少なく、一方で禁煙達成の可能性は約2倍に高まる。
- 最後の項目が追加された：禁煙は手術リスクを低下させるが、喫煙の継続という事実だけで患者喫煙者が癌手術を受ける機会を制限してはならない。

SC-E (1 of 2)

- 2 番目の項目が変更された：行動療法を通じて、喫煙者は問題解決技能を習得し、対処技能を習得し、支援と教育を受ける励みを得ることが出来る。
- 最初の下位項目が変更された：症状は典型的には禁煙開始後1～2週間以内に最も強くなつてから沈静化する禁煙開始から48～72時間後に最も強くなり、2～3週間持続してから沈静化する。

SC-E (2 of 2)

- 最初の項目に以下が追加された「……禁煙開始から3週間以内に行うことが推奨される（大半の喫煙者では1週間以内に喫煙再発となるため、1週間以内の実施が望ましい）。」

SC-F (1 of 2)

- SC-4/5 の変更を反映させるために表が更新された。
- 薬物療法の選択肢が望ましさを層別化された。
- 「ブプロピオン（徐放製剤）」が「ブプロピオン」に変更された。

SC-F (2 of 2)

- バレニクリン、標準用量に以下が追加された：重度の腎機能障害がある場合は、最大用量＝0.5mg、1日2回
- ブプロピオン、標準用量
 - 徐放製剤 (sustained release) と徐放製剤 (extended release) の用量が追加された。
 - 最後の項目が変更された：腎不全または肝不全がある場合は、用量または投与頻度を調節する。
- 脚注 f が変更された：バレニクリン、ブプロピオンおよびニコチン製剤については表示内容と添付文書については、National Institutes of Health のウェブサイト (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed>) を参照のこと。黒枠警告が最近更新されている可能性がある。

禁煙ガイドラインの一般原則

本ガイドラインは、癌患者を対象とした禁煙に関する推奨に焦点を置いている。禁煙は、たとえ癌と診断された後であっても、その病期や予後にかかわらず健康にとって有益であり、癌治療の成績、原発巣の再発率、二次癌の発生率に改善をもたらす。癌患者にとっては、禁煙して健康上の利益を得るのに遅すぎるということはない。喫煙とニコチン依存症は再発を繰り返す慢性疾患である。喫煙習慣のある癌患者は、高度のニコチン依存症である場合が多い。当 NCCN 委員会は、喫煙習慣のある癌患者の治療計画には全例で以下の要素を含めるよう推奨している：

- エビデンスに基づく動機づけ戦略および行動療法
- エビデンスに基づく薬物療法
- 必要に応じて再治療を行う密接なフォローアップ

臨床的な推奨事項

- 薬物療法と行動療法の併用が最も有効なアプローチであり、禁煙について最良の結果が得られる。
 - ▶ 最も有効な薬物療法は、併用ニコチン代替療法^a（NRT）またはバレニクリンの2つである。
 - ▶ 複数回のカウンセリングを行う行動療法が最も有効であり、最低でも短時間のカウンセリングを実施することが強く推奨される。補助的な手段としてクイットラインを用いてもよく、特に利用可能な資源が少ない状況で有用となる。
- 喫煙状況を患者のカルテに記載すべきである。患者のカルテを定期的に更新して、喫煙状況の変化、禁煙の試み、および採用した介入を記録すべきである。
- 禁煙において喫煙再発や短期的な一時的喫煙はよくみられることであり、管理可能である。医療従事者はこの点について話し合うとともに、指針を与え、支援することにより、禁煙の継続を勧めるべきである。一時的喫煙は、必ずしも代替法を試みることの適応ではない。同じ治療法を複数回試みることで長期の禁煙を達成できる場合もある。
- 禁煙は癌治療の不可欠の要素として提案し、手術、放射線療法、全身療法、終末期ケアを含めた一連の癌治療全体を通して継続すべきである。終末期ケアの過程で禁煙を促進する最善のアプローチを検討する際には、患者の希望と価値観を重視すべきである。
- 新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨するだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者が電子タバコを使用する場合の安全性および有効性についても、十分なエビデンスはない。したがって、患者にはエビデンスに基づく禁煙法を用いるようカウンセリングを行うべきである。

^a 併用NRT＝ニコチンパッチ＋喫煙欲求に対する短時間作用型のニコチン製剤（トローチ、ガム、インヘラー、鼻腔スプレー）

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

喫煙状況の評価および判定^b

初回評価^c

喫煙状況

癌患者では全例で喫煙状況の評価する^{c,d,e}：

- 紙巻タバコの喫煙経験があるか？
- 現時点で紙巻タバコの喫煙習慣があるか？
または過去 30 日間で 1 回でも喫煙したか？

現喫煙者および過去 30 日以内に喫煙した患者

[現喫煙者の評価を参照 \(SC-2\)](#)

元喫煙者および短期禁煙者
(最後の喫煙から 30 日以上が経過した患者)

[元喫煙者の評価を参照 \(SC-3\)](#)

長期禁煙者
(最後の喫煙から 1 年以上経過した患者)

禁煙を継続しあらゆる可燃性製品を使用しないよう勧める^b

非喫煙者

^b 本ガイドラインの推奨は紙巻きタバコの禁煙を対象としている。癌患者には、あらゆる可燃性タバコ製品（葉巻、水ギセルなど）および無煙タバコ製品の使用を中止するよう勧めるべきである。電子タバコに関する情報については、[禁煙に対する代替アプローチの原則 \(SC-A\) を参照のこと](#)。

^c 喫煙状況の初回評価と判定は、医師、看護師、医療助手、保健教育担当者、その他の専任スタッフなど、医療チームのいずれのメンバーが実施してもよい。

^d 喫煙状況を患者のカルテに記載し、来院ごとに（喫煙歴が遠い過去のものである患者ではより低い頻度で）評価を繰り返す。

^e 喫煙習慣のある癌患者には、癌の予後にかかわらず、全例で禁煙を提案すべきである。[癌患者の喫煙に伴うリスク \(SC-B\) を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

現喫煙者および過去 30 日以内に喫煙した患者

評価^f

以下の事項を評価して患者のカルテに記載する：

- ニコチン依存度：
 - ▶ 現在の 1 日当たりの喫煙量はどれくらいか？過去 3 カ月間の典型的な 1 日当たりの喫煙量はどれくらいか？
 - ▶ 朝目覚めてから最初に喫煙するまでの時間はどれくらいか？（例えば 5 分間など、[考察](#)を参照）
 - ▶ 紙巻きタバコ以外のタバコ/ニコチン製品を使用しているか？使用している場合、その量はどれくらいか？（例えば、パイプ、葉巻、嗅ぎタバコ、電子タバコ）
- 禁煙歴：
 - ▶ 喫煙せずにいられた最長期間はどれくらいか？
 - ▶ 最後に禁煙を試みたのはいつか？
 - ▶ これまでに禁煙の助けになるものを使用したか？使用した場合、それは何か？
 - ◇ 何も使用しなかった
 - ◇ 薬剤^g（バレンクリン、ブプロピオン、ニコチン製剤など）
 - ◇ 支援団体
 - ◇ 行動療法
 - ◇ クイットライン、ウェブサイト、スマートフォンアプリまたはその他のメディア
 - ◇ 電子タバコ^h
 - ◇ その他
 - ▶ 以前の禁煙の試みが失敗したのはなぜか？（例えば、副作用、費用、喫煙欲求の持続、効果がない）
- 世帯内の家族の喫煙状況

禁煙の動機づけのための個別化した話し合いに患者を参加させるⁱ

- 喫煙のリスクと禁煙の有益性を再確認する（[SC-B 参照](#)）
- 患者に教育資料を提供する（[SC-C 参照](#)）
- 禁煙に向けた患者の準備度を評価する^{ij}

4 週間以内に禁煙を開始する準備ができているⁱまたは過去 30 日以内に禁煙を開始した

4 週間以内に禁煙を開始する準備ができていないⁱ

管理

- 以下の事項に基づいて個別化した禁煙計画を策定または強化する：
 - ▶ 評価^k
 - ▶ 禁煙治療の選択肢（[SC-4 参照](#)）
- 喫煙再発のリスクについて話し合う^m
- 喫煙を継続している患者：
 - ▶ できるだけ早く禁煙開始日を設定する
 - ▶ 癌手術の予定がある場合は、できるだけ早く禁煙を開始するよう勧める^l

禁煙治療を開始する（[SC-4 参照](#)）

- 妨げになる要因や患者の懸念を評価して対処する
- 禁煙開始日を近い将来に設定することを目標として、喫煙量を減らすことを考慮する^j
 - ▶ 1 日当たりの喫煙量を減らすために直ちに薬物療法を開始するよう勧めるⁿ

来院ごとに禁煙に対する準備度を再評価する

^f 肺癌スクリーニングに関する推奨については、[NCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照](#)のこと。

^g 以前禁煙を試みた際に使用した薬剤の種類と用量を記録する。

^h 現時点では、癌患者の禁煙において電子ニコチン供給システム（電子タバコ）の使用を支持するだけの十分なエビデンスは得られていない。

ⁱ 医師と医療チームのメンバーは、禁煙の潜在的な有益性について個々の患者と話し合うべきである。禁煙の準備ができているかどうかは、医療従事者と患者の双方で判断する。

^j 直ちに禁煙を試みるのが推奨されるが、将来の禁煙開始日（1～3 カ月以内）に喫煙をやめることを目標とし、薬物療法とカウンセリングで喫煙量を減らすことを考慮してもよい。

^k 臨床的な必要に応じて、重度のニコチン依存があるか過去に禁煙に失敗したことがある患者では、治療の期間、強度およびサーベイランスに対する調整を考慮してもよい。

^l 禁煙期間が長いほど手術成績は良好となるが、癌切除の適切なタイミングを逃してはならない。[禁煙と癌手術の原則（SC-D）を参照のこと。](#)

^m 医療従事者は、禁煙における喫煙再発および一時的喫煙のリスクについて話し合い、指針を与え、支援することにより、禁煙の継続を勧めるべきである。元喫煙者の禁煙の維持を補助する目的で NRT を長期間用いてもよいが、ニコチン摂取の再開を回避するために NRT 以外の方法を考慮してもよい。[行動療法の原則（SC-E）を参照のこと。](#)

ⁿ [禁煙のための薬物療法の原則（SC-F）を参照のこと。](#)

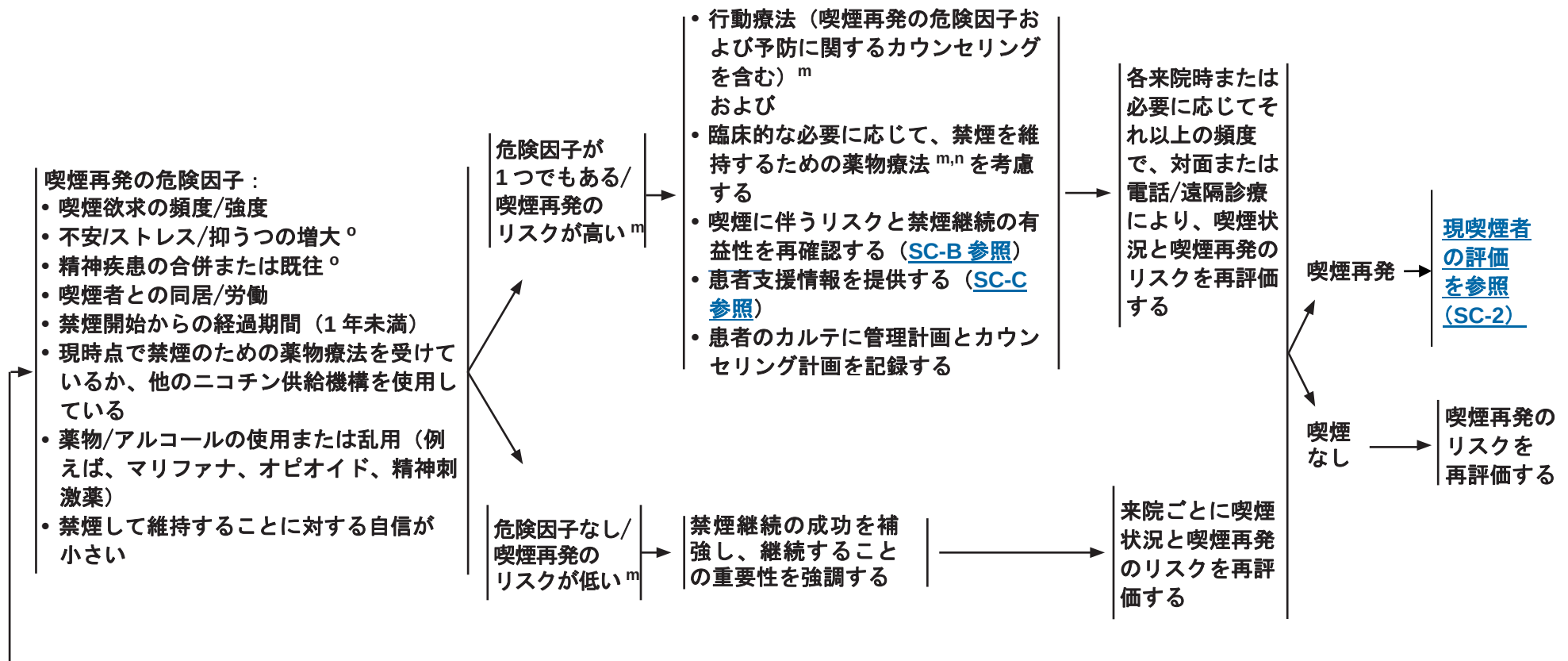
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

元喫煙者および短期禁煙者（最後の喫煙から 30 日以上が経過した患者）

喫煙再発リスクの評価

管理



^m 医療従事者は、禁煙における喫煙再発および一時的喫煙のリスクについて話し合い、指針を与え、支援することにより、禁煙の継続を勧めるべきである。元喫煙者の禁煙の維持を補助する目的でNRTを長期間用いてもよいが、ニコチン摂取の再開を回避するためにNRT以外の方法を考慮してもよい。[行動療法の原則 \(SC-E\) を参照のこと。](#)

ⁿ [禁煙のための薬物療法の原則 \(SC-F\) を参照のこと。](#)

^o 精神医学的な併存症を管理するために専門医に紹介する。

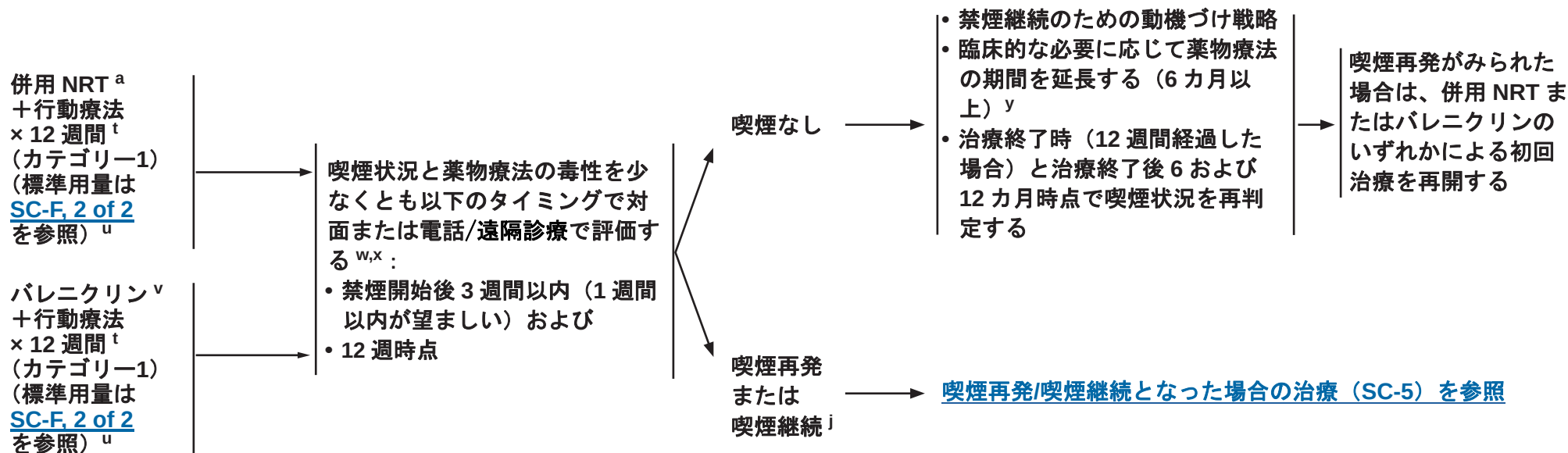
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

癌患者および生存者の禁煙に対する一般的なアプローチ

初回治療^{n,p,q,r,s}

評価/フォローアップ



^a 併用 NRT=ニコチンパッチ+短時間作用型ニコチン製剤 (トローチ、ガム、インヘラー、鼻腔スプレー)

^j 直ちに禁煙を試みるのが推奨されるが、将来の禁煙開始日 (1~3 カ月以内) に喫煙をやめることを目標とし、薬物療法とカウンセリングで喫煙量を減らすことを考慮してもよい。

ⁿ [禁煙のための薬物療法の原則 \(SC-F\) を参照のこと。](#)

^p [行動療法の原則 \(SC-E\) を参照のこと。](#)

^q 電子タバコの使用と代替療法 (例えば、催眠術、鍼治療、栄養補助食品) については、有効性に関するデータが不足している。禁煙達成の遅れを回避するため、エビデンスに基づく禁煙方法を採用するよう奨励すべきである。禁煙に対する代替アプローチの原則 (SC-A) を参照のこと。

^r 禁煙を試みている患者は、マリファナを始めとする喫煙再発と関連のある物質を使用させないように指導する。

^s 併用 NRT またはバレンクリンが初回の薬物療法における望ましい選択肢である。ただし、一部の患者 (抑うつまたは疲労の症状がみられる患者や NRT/バレンクリンに耐えられない場合など) にはブプロピオンまたはブプロピオン/NRT の併用が適切となる場合がある。

^t 12 週間で最低 4 回は個人/集団療法を行うのが望ましいが、少なくとも短時間のカウンセリングは必須である。行動療法の原則 (SC-E) を参照のこと。

^u 患者支援プログラムが利用できる場合がある。

^v 悪心はバレンクリンのよくみられる副作用であり、癌患者 (特に化学療法を受けている患者) では管理が必要になる場合がある。

^w ニコチン離脱症状は、典型的には禁煙開始後 2 週間以内に最も強くなる。一時的喫煙があっても治療を継続するよう勧めること。

^x 必要に応じて行動療法の頻度を調整し、望ましくない副作用が現れた場合、または喫煙再発のリスクが高いのではと疑われる場合は、薬物療法の用量を調整する。

^y バレンクリンは、禁煙継続を目的として最長 1 年間使用することができる。

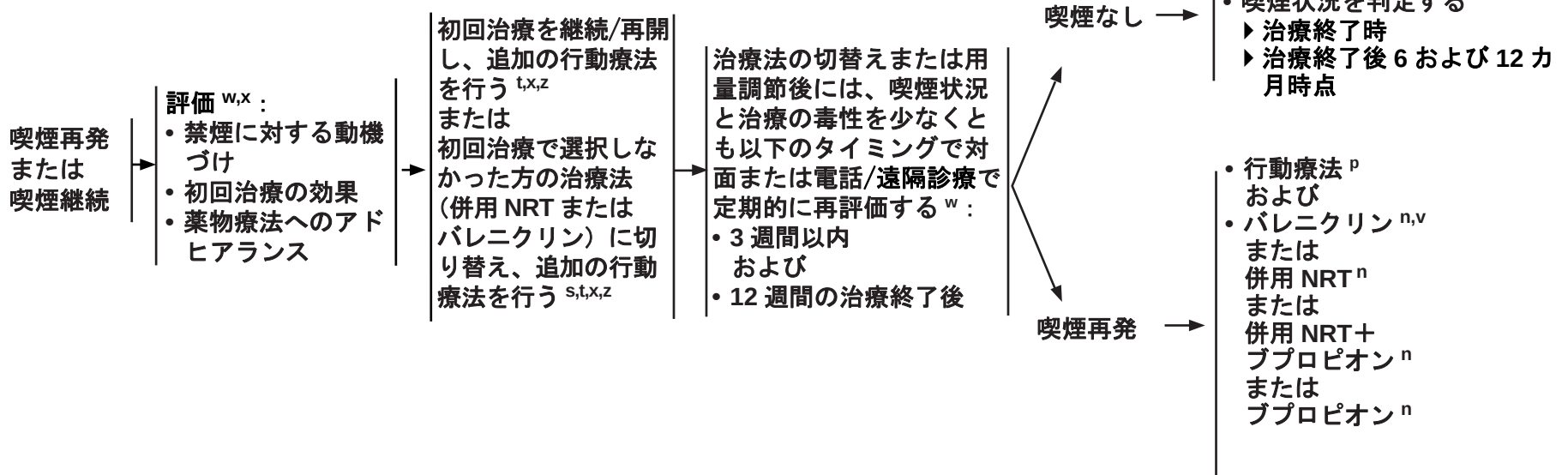
注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

癌患者および生存者の禁煙に対する一般的なアプローチ
喫煙再発または喫煙継続

喫煙再発/喫煙継続
となった場合の治療^{n,p,q,r} 評価/フォローアップ

追加治療/フォローアップ



ⁿ 禁煙のための薬物療法の原則（SC-F）を参照のこと。

^p 行動療法の原則（SC-E）を参照のこと。

^q 電子タバコの使用と代替療法（例えば、催眠術、鍼治療、栄養補助食品）については、有効性に関するデータが不足している。禁煙達成の遅れを回避するため、エビデンスに基づく禁煙方法を採用するよう奨励すべきである。禁煙に対する代替アプローチの原則（SC-A）を参照のこと。

^r 禁煙を試みている患者は、マリファナを始めとする喫煙再発と関連のある物質を使用させないように指導する。

^s 併用 NRT またはバレニクリンが初回の薬物療法における望ましい選択肢である。ただし、一部の患者（抑うつまたは疲労の症状がみられる患者や NRT/バレニクリンに耐えられない場合など）にはブプロピオンまたはブプロピオン/NRT の併用が適切となる場合がある。

^t 12 週間で最低 4 回は個人/集団療法を行うのが望ましいが、少なくとも短時間のカウンセリングは必須である。行動療法の原則（SC-E）を参照のこと。

^v 悪心はバレニクリンのよくみられる副作用であり、癌患者（特に化学療法を受けている患者）では管理が必要になる場合がある。

^w ニコチン離脱症状は、典型的には禁煙開始後 2 週間以内に最も強くなる。一時的喫煙があっても治療を継続するよう勧めること。

^x 必要に応じて行動療法の頻度を調整し、望ましくない副作用が現れた場合、または喫煙再発のリスクが高いのではと疑われる場合は、薬物療法の用量を調整する。

^z 治療法を継続するか切り替えるかの決定は、過去の禁煙の成否、患者の希望、治療の毒性および臨床状態の変化（予定手術など）に基づいて判断すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

禁煙に対する代替アプローチの原則

- 採用している禁煙方法にかかわらず、禁煙を試みているすべての患者に動機づけと行動面の支援を提案する。[行動療法の原則（SC-E）を参照のこと。](#)
- 禁煙ができない患者や禁煙の意思がない患者に対する有望な戦略の1つは、禁煙を最終目標として喫煙量を減らすことである。[（SC-2 参照）。](#)
- 禁煙達成の遅れを回避するため、エビデンスに基づく禁煙方法を採用するよう奨励すべきである。
- 代替アプローチを選択する患者には、禁煙を試みている間、支援を継続する。
- 禁煙において喫煙再発や一時的喫煙はよくみられることである。長期の禁煙を達成するには、しばしばエビデンスに基づく方法を繰り返し試みる必要があるということを患者に気づかせること。

電子ニコチン供給システム（ENDS）または「電子タバコ」

- ENDS は FDA の承認を受けた禁煙用医療機器ではない。
- ENDS の使用はベイピング（vaping）や juuling と呼ばれることもある。
- 新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨するだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者が電子タバコを使用する場合の安全性および有効性についても、十分なエビデンスはない。エビデンスに基づく方法を推奨しても電子タバコの使用を選択する患者に対しては、禁煙と行動カウンセリングを奨励すること。（訳注：ここで述べられる「電子タバコ」は、リキッド内にニコチンを含む electronic nicotine delivery systems（ENDS）であり、日本で売られているニコチンを含まない電子タバコ electronic non-nicotine delivery systems（ENNDS）や非燃焼加熱式タバコ heat-not-burn tobacco とは別のものである。）
 - ▶ American Heart Association、American Cancer Society、American Association for Cancer Research（AACR）および American Society of Clinical Oncology（ASCO）は、ENDS には既存の喫煙行動を変化させる可能性がある一方、ENDS の使用に伴う便益と害については決定的なデータが得られていないことを認識している。しかし、有効性と安全性に関するデータが不十分であることから、これらの学会は ENDS を推奨していない。
 - ▶ US Preventive Services Task Force（USPSTF）によると、「妊婦を含む成人の禁煙に電子ニコチン供給システム（ENDS）を推奨するには、現時点のエビデンスでは不十分である。USPSTF は、臨床医が喫煙習慣のある患者を有効性と安全性の確立された他の禁煙介入に導くよう推奨している。」
- ENDS の最も有効な使用法は、特に実診療での使用実態や行動療法の追加などの因子を考慮に入れた場合、不明である。また、癌患者が ENDS を使用する場合の有効性も不明である。したがって、患者にはエビデンスに基づく禁煙法を用いるようカウンセリングを行うべきである。
- エビデンスに基づく方法の代わりに電子タバコを使用することはリスクが明らかでないということを患者によく説明すること。禁煙を試みる間は継続的に支援を提供すること。

その他の代替法

- 現在のところ、代替法（催眠術、鍼治療、栄養補助食品など）の単独使用または標準的な禁煙方法との併用を支持するだけの十分なエビデンスは得られていない。
- 禁煙を達成するにはエビデンスに基づく方法を複数回試みることが必要になる場合もあるため、従来の治療法で禁煙の試みに失敗したことがあるとしても、有効性の証明されていない代替法の使用は正当化されない。
- 運動を基本とする介入の有効性については、データが非常に限られており、それらも質が低い。

[参考文献は考察を参照](#)

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

癌患者の喫煙に伴うリスク

- 2014 年の公衆衛生総監報告書（Surgeon General Reports）の記載¹：
 - ▶ 喫煙と健康アウトカムの悪化、全死亡率の上昇、癌死亡率の上昇および二次原発癌のリスク増加との因果関係が十分なエビデンスによって裏づけられている。
 - ▶ 既存のエビデンスから、喫煙と癌の再発リスク増加、治療に対する反応の低下および治療関連毒性の増加との関連が示唆されている。
- 医療従事者がすべきこと：
 - ▶ 生存期間の延長、治療成績および健康関連 QOL の改善、治療関連毒性、副作用および手術合併症の低減など、禁煙の潜在的な有益性を患者に説明する。
 - ▶ 治療期間中に喫煙することの具体的なリスクについて、それぞれの癌に合わせて患者を教育する。
 - ▶ 癌治療を開始する前にできるだけ時間の余裕をもって禁煙を開始するよう勧める。
 - ▶ 治療の開始前に加えて、治療法の選択、用量、開始時期について決定を下す際には、患者の喫煙状況を検討する。
 - ▶ 禁煙に関する話し合いは、喫煙習慣のあるすべての患者を対象に行う。医療従事者から禁煙を提案されると、患者の満足度が高くなる。
 - ▶ 患者の利益のために患者の家族全員に禁煙するよう勧める。

治療法に応じたリスク（詳細は[考察を参照](#)）

- 喫煙は化学療法薬や分子標的薬の代謝に影響を及ぼす可能性がある。
 - ▶ チトクロム P450 に対する喫煙の影響として、薬物のクリアランスや血漿中濃度の変化が考えられ、特定の薬剤の有効性に影響が生じる可能性がある。医療従事者は、個々の患者で喫煙により薬物代謝が変化するリスクがあるかどうかを考慮し、薬剤投与や用量調節が必要かどうかを判断すべきである。代謝に影響が生じることが知られている薬剤としては、エルロチニブ、イリノテカン、ペンダムスチンなどがある²⁻⁶。
- 喫煙は放射線療法中に放射線関連の治療合併症が発生するリスクを高めるほか、治療に対する反応を低下させる可能性もある⁷⁻⁹。放射線療法を受け喫煙を継続する患者では、二次原発癌の発生リスクも高まる可能性がある¹⁰⁻¹³。
- 喫煙は、癌手術後の術後合併症発生率および死亡率の上昇と関連する。
 - ▶ 非喫煙者と比べて、喫煙習慣のある患者の健康関連 QOL は癌手術後に低下する可能性がある（例えば、呼吸困難、疲労、疼痛）¹⁴⁻¹⁶。
 - ▶ 喫煙は、癌手術後の創傷治癒を妨げる可能性がある^{17,18}。
 - ▶ 喫煙習慣のある患者では、感染率の上昇、心血管および肺合併症、ならびに術後の入院期間の延長がより多くみられる¹⁹。
 - ▶ 術後死亡率は喫煙習慣のある患者の方が高い²⁰。

癌および心血管リスクに対するニコチンの潜在的影響（詳細は[考察を参照](#)）

- NRT（併用 NRT を含む）を受ける患者の血中ニコチン濃度は、紙巻きタバコで喫煙した場合よりも有意に低い値となる。したがって、医療従事者と喫煙者は、禁煙の開始や持続を推し進める方法として NRT を断念すべきではない。
- ヒトにおいてニコチン製剤が癌を引き起こす可能性を示唆した十分なエビデンスはない²¹⁻²⁵。
- NRT が心筋梗塞や心血管疾患のリスクを高めることを示す十分なエビデンスはない²⁶。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

癌患者の喫煙に伴うリスク

参考文献

- ¹The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA); 2014. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>. Accessed June 6, 2018.
- ²Li H, Shi Q. Drugs and diseases interacting with cigarette smoking in US prescription drug labeling. Clin Pharmacokinet 2015;54:493-501.
- ³O'Malley M, King AN, Conte M, et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:917-926.
- ⁴Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. Clin Cancer Res 2006;12:2166-2171.
- ⁵van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. J Clin Oncol 2007;25:2719-2726.
- ⁶Darwish M, Bond M, Hellriegel E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of bendamustine and its metabolites. Cancer Chemotherapy and Pharmacology. 2015;75(6):1143-1154. doi:10.1007/s00280-015-2727-6.
- ⁷Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. J Clin Oncol 2002;20:3651-3657.
- ⁸Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. N Engl J Med 1993;328:159-163.
- ⁹Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. Cancer 2009;115:4636-4644.
- ¹⁰Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. J Clin Oncol 2008; 26(3):392-398.
- ¹¹Arnold M, Liu L, Kenter GG, et al. Second primary cancers in survivors of cervical cancer in The Netherlands: Implications for prevention and surveillance. Radiother Oncol 2014;111(3):374-381.
- ¹²Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst 1997;89(23):1782-1788.
- ¹³Neugut AI, Murray T, Santos J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. Cancer 1994; 73(6): 1615-1620.
- ¹⁴Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:1432-1437; discussion 1437-1438.
- ¹⁵Erhunmwunsee L, Onaitis MW. Smoking cessation and the success of lung cancer surgery. Curr Oncol Rep 2009;11:269-274.
- ¹⁶Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. Ann Thorac Surg 2009;88:362-370; discussion 370-361.
- ¹⁷Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;105:2374-2380.
- ¹⁸Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, et al. Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head and neck surgery. Anesthesiology 2005;102:892-896.
- ¹⁹Ehlers SL, Gastineau DA, Patten CA, et al. The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. Bone Marrow Transplant 2011;46:285-290.
- ²⁰Sharma A, Deeb AP, Iannuzzi JC, et al. Tobacco smoking and postoperative outcomes after colorectal surgery. Ann Surg 2013;258:296-300.
- ²¹Stepanov I, Carmella SG, Briggs A, et al. Presence of the carcinogen N'-nitrosornicotine in the urine of some users of oral nicotine replacement therapy products. Cancer Res 2009;69:8236-8240.
- ²²Murray RP, Connett JE, Zapawa LM. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. Nicotine Tob Res 2009;11:1076-1082.
- ²³Murphy SE, von Weyarn LB, Schutten MM, et al. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1752-1760.
- ²⁴Maier CR, Hollander MC, Hobbs EA, et al. Nicotine does not enhance tumorigenesis in mutant K-ras-driven mouse models of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1743-1751.
- ²⁵Shields PG. Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1719-1723.
- ²⁶Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. Tob Induc Dis 2010;8:8.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

患者および医療従事者向けの禁煙に関する資源

患者向けの癌に関連した資源^a

組織	ウェブサイト・連絡先	禁煙の指針/その他の関連情報
American Cancer Society (ACS)	- ウェブサイト: https://www.cancer.org/healthy/stay-away-from-tobacco.html - 電話: 1.800.227.2345	Guide to quitting smoking: http://www.cancer.org/healthy/stayawayfromtobacco/guidetoquittingsmoking/index
American Lung Association	- ウェブサイト: http://www.lung.org/stop-smoking/ - Lung Cancer Helpline: 1.844.252.5864	Freedom from Smoking: http://www.lung.org/stop-smoking/join-freedom-from-smoking/
American Society for Clinical Oncology (ASCO)	https://www.asco.org/practice-guidelines/cancer-care-initiatives/prevention-survivorship/tobacco-cessation-control	"Stopping Tobacco Use After a Cancer Diagnosis": https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/practice-and-guidelines/documents/stopping-tobacco-use-booklet.pdf
Smokefree.gov	- ウェブサイト: https://www.smokefree.gov/ - NCI Quitline: 1.877.448.7848 - Springboard Beyond Cancer: https://survivorship.cancer.gov/ - LiveHelp (オンラインチャット): https://livehelp.cancer.gov/	- QuitGuide App: https://smokefree.gov/apps-quitguide - SmokeFreeTxt Messaging Programs (成人版、ティーンエイジャー版、母親版、退役軍人版、スペイン語版が利用可能): https://smokefree.gov/smokefree-text-messaging-programs "Clearing the Air: Quit Smoking Today": http://smokefree.gov/sites/default/files/pdf/clearing-the-air-accessible.pdf

患者向けの癌に関連した資源^a

組織	ウェブサイト	キットライン/オンラインサポート
American Heart Association	https://healthyforgood.heart.org/	
American Indian Commercial Tobacco Program	https://americanindian.quitlogix.org	1.855.372.0037
Asian Smokers' Quitline	http://www.asiansmokersquitline.org/	中国語/広東語: 1.800.838.8917、韓国語: 1.800.556.5564、ベトナム語: 1.800.778.8440
米国疾病対策予防センター (CDC) および National Network of Tobacco Cessation Quitlines	https://www.cdc.gov/tobacco/quit_smoking/cessation/pdfs/1800quitnow_faq.pdf	- 英語: 1.800.QUIT.NOW (1.800.784.8669) - スペイン語: 1.855.335.3569
Ex: A New Way To Think About Quitting Smoking	http://www.becomeanex.org/	ExCommunity: https://excommunity.becomeanex.org
TRICARE and UCanQuit2 (軍人および家族)	http://www.tricare.mil/HealthWellness/Tobacco.aspx	テキストサポート (SmokefreeMIL): https://www.ycq2.org/resources/smokefreemil/

^a 無保険または十分な保険に入っていない患者を対象として、無料または低価格で支援が提供されている場合がある。資源は組織や場所によって異なることもある。禁煙に関して無料または低価格の資源が地域で提供されているか詳しく知りたい場合は、各団体に問い合わせること。

注意: 特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験: NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

[続く](#)

SC-C
1 of 2



患者および医療従事者向けの禁煙に関する資源

医療従事者向けの癌に関連した資源

組織	ガイドラインおよび資源
American Association for Cancer Research (AACR)	Policy Statement : http://www.aacr.org/AdvocacyPolicy/GovernmentAffairs/Documents/AACRStatement_TobaccoUseCancerPatients_2013_CCR_f3f578.pdf
American Society of Clinical Oncology (ASCO)	Tobacco Cessation Guide for Oncology Providers : https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/tobacco-cessation-guide.pdf
NCCN 肺癌スクリーニングガイドライン	https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/japanese/lung_screening.pdf
NCCN Guidelines for Survivorship	http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
NCI Physician Data Query (PDQ)	https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco/quit-smoking-hp-pdq
米国保健社会福祉省公衆衛生局	Treating Tobacco Use and Dependence : 2008 年改訂。2015 年 6 月最終レビュー。Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. https://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/index.html

医療従事者向けの全般的な資源

組織	ウェブサイト/資源
American Academy of Family Physicians (AAFP)	Ask and Act Smoking Cessation Program: http://www.aafp.org/about/initiatives/ask-act.html
American College of Chest Physicians (ACCP)	Toolkit : http://tobaccodependence.chestnet.org/
Association for the Treatment of Tobacco Use and Dependence (ATTUD) /Council for Tobacco Treatment Training Programs (CTTTP)	http://www.attud.org/ 認定済み訓練プログラム : http://cttp.org/accredited-programs/
National Behavioral Health Network	https://www.bhthechange.org/
RxForChange: Clinician-Assisted Tobacco Cessation	http://rxforchange.ucsf.edu/
Smokeyfree.gov	http://smokeyfree.gov/health-care-professionals
Treattobacco.net	http://www.treattobacco.net/en/index.php
米国保健社会福祉省—公衆衛生総監報告書 (Surgeon General Reports)	https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/index.html
U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF)	Final Update Summary: Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: Behavioral and Pharmacotherapy Interventions. U.S. Preventive Services Task Force. September 2015. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/tobacco-use-in-adults-and-pregnant-women-counseling-and-interventions1?ds=1&s=Tobacco smoking cessation in adults

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

禁煙と癌手術の原則

- 手術が必要な喫煙者には、手術成績と長期禁煙率を改善するため、薬物療法や行動療法などのエビデンスに基づく禁煙治療を行うべきである。カウンセリングまたは薬物療法のいずれか一方のみによる禁煙は両者の併用より有効性が低いことを示すエビデンスが十分にある。
- ▶ 初回治療とフォローアップの推奨については [SC-4 を参照のこと](#)。術前薬物療法の選択肢は手術の緊急度に依存し、手術までの期間が1週間以内であるか1週間を超えるかで異なる。選択肢は以下の通りである：
 - ◇ NRTによる禁煙のガイドラインには禁煙開始日を24時間以内とするケースが含まれている一方、バレニクリンによる禁煙開始日は治療開始から7日後とするのが一般的であるため、手術までの期間が7日未満の場合は、併用NRT（望ましい、カテゴリー1）またはバレニクリン。ただし、一部の臨床状況ではバレニクリンによる禁煙の開始日を早めてもよい。
 - ◇ 手術までの期間が7日を超える場合は、併用NRT（カテゴリー1）またはバレニクリン（カテゴリー1）
- ▶ NRTによって禁煙による創傷治癒促進効果が低下することを示した明確なエビデンスは示されていない。NRTを行うことは喫煙を継続することより有益である。患者が術前または術後にNRTを受けることを許容しない外科医もいる懸念がある。動物試験ではニコチンと創傷治癒不良の関連を示唆したデータもあるが、ヒトで同様の検討を行った研究はない。NRTで投与されるニコチンの量は一般的に紙巻きタバコの場合より少なく、一方で禁煙達成の可能性は約2倍に高まる¹。
- 喫煙は手術を受ける患者において肺合併症、手術部位感染および創傷治癒不良のリスクを高める。[癌患者の喫煙に伴うリスク \(SC-B\)](#) を参照のこと。禁煙はこれらの合併症を軽減させる。手術直前の禁煙により合併症のリスクが上昇することを示すエビデンスは存在しない。
- 手術までの期間がどれだけ短くとも、手術前にできるだけ早く禁煙を開始するよう奨励すべきである。
- 禁煙期間が長いほど手術成績は良好となるが、癌切除の適切なタイミングを逃してはならない。
- 手術前のいかなる時点についても、禁煙の延期を支持する十分なエビデンスは示されていない。
- 禁煙は手術リスクを低下させるが、喫煙の継続という事実だけで患者が癌手術を受ける機会を制限してはならない。

¹Nolan B, Warner O. Safety and efficacy of nicotine replacement therapy in the perioperative period: a narrative review. Mayo Clin Proc 2015;90(11):1553-1561.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

行動療法の原則

- 薬物療法は行動療法と併用した場合に最も有効となる¹。禁煙治療に関する集団レベルの研究により、禁煙専門医によるカウンセリングと薬物療法の併用によって、カウンセリングと薬物療法のどちらも行わない場合より禁煙率が有意に改善されることが示された（OR＝3.25、CI：2.05- 5.15）²。喫煙のための薬物療法に関する推奨は十分に遵守されないことが多いため、動機づけを強化し、依存のプロセスに対する理解を深めることに加えて、行動療法が薬剤使用と戦略立案の助けになる。したがって、カウンセリングなしで薬物療法のみを行っても、支援のない禁煙と変わらない可能性がある。
- 行動療法を通じて、喫煙者は対処技能を習得し、支援と教育を受ける。各患者のニコチン依存の程度と過去の禁煙の試みに合わせて調整する行動療法は、以下に向けた戦略となる¹⁻³：
 - ▶ ニコチン離脱症状と禁煙欲求に対処する（注：症状は典型的には禁煙開始から48～72時間後に最も強くなり、2～3週間持続してから沈静化する）。
 - ▶ 喫煙の誘因を同定する。
 - ▶ 喫煙の可能性が高くなるストレスの多い困難な状況に対処する。
 - ▶ リスクの高い状況を回避する。
 - ▶ 喫煙行動の変化を妨げたり促進したりする患者固有の要因に対応する。
- 動機づけカウンセリングは、すべての患者に有益であるが、禁煙の準備ができていない患者には必須である³⁻⁵。
 - ▶ 動機づけカウンセリングでは、禁煙に対する両面性や葛藤を克服する助けとなるように、まず患者との関係を築いてから、喫煙者の感情（苦痛など）、信条（運命論など）、価値観（家族の重要性など）を探る。面接者は指導的かつ共感的な表現方法を用いて、喫煙者が1) 自身の禁煙理由と喫煙理由を理解し、2) それらの理由と自身の価値観や目標との関係性を理解し、3) 禁煙について自信をもって禁煙を続けられるように手助けをする。これを達成するため、面接者は開かれた質問を行い、患者の発言を振り返り、患者の強みを是認して、話し合った内容を要約する。面接者は患者に対する受容を態度で表すとともに、患者の価値、強み、独立性を検証すべきである。
 - ▶ 医師および医療従事者は、一般にOARSと呼ばれる動機づけ面接の4つの基本戦略、すなわち開かれた質問（Open-ended question）、是認（Affirmation）、聞き返し（Reflective listening）および要約（Summary statement）を採用する。
 - ▶ 禁煙理由の特定に苦慮している患者に対しては、臨床医は禁煙の個人的関連性（personal Relevance of quitting）、喫煙継続の個人的なリスク（personal Risks of continuing smoking）、禁煙の個人的な報酬（personal Rewards of quitting）、禁煙の障害の特定（identifying Roadblocks to quitting）、毎回のメッセージの反復（Repeating the message at every contact）という5つのRに焦点を置いた戦略を採用することもできる³。
- 喫煙習慣のある癌患者では、抑うつ、不安およびストレスがみられる頻度が高く、いずれも喫煙再発の一般的な原因である。医療従事者は、喫煙者ではこれらの症状について、タバコ依存に対する治療の経過全体を通してルーチンに評価を行っていくべきである。これらの症状や喫煙再発につながる癌に関連した他の問題を軽減するために設計された具体的な介入を用いる行動療法プログラムに患者を参加させることが至適な対応となる場合がある。その場合、精神的な健康障害を治療する訓練を受けたスタッフが配備された専門の禁煙プログラムに紹介するか、または併存症としての物質依存症および精神的な健康障害を治療する専門知識を有した行動療法士に紹介する必要がある。
- 専門の治療施設では、癌患者を対象とした禁煙療法（癌の生存および治療に特有の問題に焦点を置いた個人療法やグループ支援など）の提供を検討し、癌患者の治療経験を積んだカウンセラーまたはグループリーダーにアクセスできるようにしている場合がある。

参考文献

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

行動療法の原則

行動療法/カウンセリングに関する推奨：

- 薬物療法は各コース（1 コースは 12 週間）で 4 回以上実施する。初回のカウンセリングは禁煙開始から 3 週間以内に行うことが推奨される（大半の喫煙者では 1 週間以内に喫煙再発となるため⁶、1 週間以内の実施が望ましい）。
 - ▶ 時間：1 回当たり 10～30 分以上。研究により、時間をかけるほど、回数が多いほど成功率が高まることが示唆されている。
 - ▶ 最低でも、簡潔な助言を与えること。医師または他の医療従事者による約 3 分間の簡潔な助言により、禁煙率にわずかながら重要な上昇が認められた³。
- 可能であれば禁煙クリニックと協調して、対面および/または電話/遠隔診療による個人または集団療法を実施する。
 - ▶ 積極的な癌治療を受けている患者には、余分に予約をとる必要がないよう、予定された腫瘍科受診時に行動療法を実施してもよい。
 - ▶ 対面または集団での介入が利用できない場合は、医療従事者による短時間のカウンセリングの実施に加えて、禁煙の Quitline にも紹介する。
禁煙に関する資源（SC-C）を参照のこと。
- 禁煙治療専門医または禁煙の動機づけと行動療法の訓練を受けた専任スタッフ（看護師、医療助手、保健教育担当者）が実施すべきである。
- 治療には、技能訓練、社会的支援、および印刷物またはウェブベースの患者教育用資源を用いる動機づけ面接を含めるべきである。
- 禁煙のための行動療法の詳細については、考察を参照のこと。

参考文献

- ¹Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2012;10:CD008286.
- ²Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2015;(10): CD009670.
- ³Treating Tobacco Use and Dependence. Content last reviewed April 2013. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
<http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/clinicians/update/index.html>.
- ⁴Miller WR, Rollnick S. Motivational interviewing: Helping people for change (3rd edition). New York, NY: Guilford Press; 2013.
- ⁵Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 3. Art. No.: CD006936.
- ⁶Herd N, Borland R. The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. Addiction (Abingdon, England). 2009;104(12):2075-2087.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2Aである。

臨床試験：NCCNはすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

禁煙のための薬物療法の原則

- 禁煙は癌患者に対する治療成績を改善する上で重要である。したがって、喫煙習慣のあるすべての癌患者が該当する薬剤および方法論を利用できるようにすべきである。
- 初めて禁煙を試みる場合は、少なくとも 12 週間は併用 NRT またはバレニクリン^aを使用することが推奨される。禁煙を継続させるために治療期間を 6 カ月以上に延長してもよいが、可能な限り治療期間は長くないように努める。バレニクリンは、禁煙継続を目的として最長 1 年間使用することができる。
 - ▶ 薬物療法の開始後 2 週間以内にフォローアップを（対面または電話/遠隔診療で）実施することが推奨されるが、定期的な腫瘍科受診に合わせ最長 3 週間後まで延長することも可能である。治療期間中（12 週間以上の間隔をとる）および治療完了後に定期的なフォローアップを追加することが推奨される。
 - ▶ ニコチン離脱症状は、典型的には禁煙開始後 2 週間以内に最も強くなった後に沈静化する。短期間の一時的喫煙があっても治療を継続するよう勧める。すぐに禁煙しない患者では、離脱症状が治まってから禁煙を開始してもよい。
 - ▶ 臨床的な必要に応じて、薬物療法の用量調節を考慮してもよい。
- 禁煙に向けて喫煙量を減らしていく経過を追跡する。減煙の試みが滞った場合や完全な禁煙が困難な場合には、別の薬物療法への切替えを考慮する。
- 複数の治療を通じて禁煙までのステップが進展するにつれ、行動療法も徐々に強化し、必要に応じて専門の医療従事者（精神科医、心理士など）に紹介する。

	望ましいレジメン	その他の推奨レジメン	特定の状況で有用
初回治療の選択肢	- 併用 NRT：ニコチンパッチ＋短時間作用型のニコチン製剤（トローチ/ガム/インヘラー/鼻腔スプレー） - または - バレニクリン^{a,b}	なし	ブプロピオン^b±NRT（抑うつまたは疲労がみられる患者もしくは NRT またはバレニクリンに耐えられない患者）
二次治療の選択肢*	- 初回の薬物療法（併用 NRT またはバレニクリン）の継続または再開を考慮 - または - 初回治療で選択しなかった方の治療法（併用 NRT またはバレニクリン）への切替え	- 併用 NRT＋ブプロピオン^b - ブプロピオン^b	

*上記以外の薬物療法の選択肢は現在も評価段階にある。詳細は[考察](#)を参照のこと。

^a 悪心はバレニクリンの頻度の高い副作用であり、癌患者（特に化学療法を受けている患者）では管理が必要になる場合がある。

^b 痙攣発作のリスクがあるため、脳転移のある患者へのブプロピオンの使用は避けるべきである。痙攣発作のリスクがある患者では、バレニクリンは注意して使用すべきである。

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー 2A である。

臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

禁煙のための薬物療法の原則

- ほとんどの場合、望ましい禁煙薬に関連する副作用はごく軽微であり、喫煙のリスクと比べれば許容可能と考えられる。重篤な副作用は極めてまれである。予想される副作用および警告の完全な一覧については、製品の添付文書を参照のこと^f。
- 多施設共同ランダム化比較試験（RCT）において、精神疾患と診断された患者（n=4074）と精神疾患のない患者（n=3,984）の2つのコホートにおいてバレニクリンおよびブプロピオンの精神神経学的な安全性が検討された。どちらのコホートにおいても、バレニクリンまたはブプロピオンの投与を受けた患者とニコチンパッチまたはプラセボの投与を受けた患者との比較で、精神神経学的有害事象の発現率に有意な増加は認められなかった^g。

	標準用量 ^c	期間	有害作用および禁忌 ^{f,g}
併用 NRT (望ましい)	21mg パッチ+短時間作用型のニコチン製剤で開始する^d 21mg パッチが有効でない場合は、複数のパッチを使用して 35 または 42mg に増量することを考慮する 2 時間ごと（覚醒中）または必要に応じてより高い頻度で、短時間作用型のニコチン製剤を使用する	12 週間 ^e	NRT（併用 NRT を含む）施行中の患者の血中ニコチン濃度は、紙巻きタバコを喫煙した場合よりも有意に低い値となる。NRT の忍容性は良好であり、たとえ喫煙しながら使用しても、ニコチン毒性の発現はまれで、生じて一過性である。 患者へのニコチン供給量は、併用 NRT では過少投与になることが多い。ニコチンの過量投与もありうるが、まれであり、通常は短時間である。
バレニクリン (望ましい)	- 禁煙開始の 1~2 週間前に投与を開始する 1~3 日目：0.5mg、経口、1 日 1 回 4~7 日目：0.5mg、経口、1 日 2 回 8 日目～治療終了：患者が耐えられる場合は 1mg、経口、1 日 2 回 ▶ 重度の腎機能障害がある場合は、最大用量=0.5mg、1 日 2 回	12 週間 ^e	- 悪心はバレニクリンのよくみられる副作用であり、癌患者（特に化学療法を受けている患者）では管理が必要になる場合がある。 - まれではあるが、医療従事者は既往がない患者も含めて、重篤な精神神経症状（抑うつと自殺念慮/行動）の出現ないし悪化がないかモニタリングし、それらの徴候がみられた場合は投与を中止すべきである。 - 痙攣発作のリスクがある患者には慎重に使用すること。
ブプロピオン ±NRT	- 禁煙開始の 1~2 週間前に投与を開始する 1~3 日目：150mg、経口、1 日 1 回 4 日目～治療終了： ▶ 徐放製剤（sustained release）：患者が耐えられる場合は 150mg、経口、1 日 2 回；または ▶ 徐放製剤（extended release）：患者が耐えられる場合は 300mg、1 日 1 回 - 最高 300mg/日 - 腎不全または肝不全がある場合は、用量または投与頻度を調節する	7~12 週間 ^e	- まれではあるが、医療従事者は既往がない患者も含めて、重篤な精神神経症状（抑うつと自殺念慮/行動）の出現ないし悪化がないかモニタリングし、それらの徴候がみられた場合は投与を中止すべきである。製品の黒枠警告を参照して、すぐに禁煙を開始する場合の実質的な利益と、敵意、抑うつまたは自殺行動が増加するリスクを比較検討する必要がある。 - ブプロピオンは、痙攣発作のリスク（脳卒中、脳転移）がある患者、MAO 阻害薬（血圧上昇のリスクが高い）またはタモキシフェンを服用している患者、ならびに閉塞隅角緑内障の患者では禁忌である。

^c 臨床的な必要に応じて、用量調節を考慮してもよい。

^d 10 週間以上かけて徐々に減量する。期待余命が限られている患者には減量が適切でない場合もある。

^e 禁煙を継続させるために治療を延長してもよい（6 カ月間~1 年間）。

^f バレニクリン、ブプロピオンおよびニコチン製剤については表示内容と添付文書を参照のこと。黒枠警告が最近更新されている可能性がある。

^g Anthenelli RM, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2016;387:2507-2520.

注意：特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリ 2A である。
臨床試験：NCCN はすべてのがん患者にとって、最良の管理法は臨床試験にあると考えている。臨床試験への参加が特に推奨される。

考察

NCCN のエビデンスとコンセンサスによるカテゴリー

カテゴリー1: 高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2A: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。

カテゴリー2B: 比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。

カテゴリー3: いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるかという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

特に指定のない限り、すべての推奨はカテゴリー2A である。

NCCN の望ましきによるカテゴリー

望ましい介入: 優れた有効性、安全性およびエビデンスと（状況に応じて）費用の手頃さに基づいた介入

その他の推奨される介入: その他の介入のうち、いくらか有効性が低いもの、毒性が強いもの、比較的未成熟のデータに基づくもの、あるいは同様の結果を得るのに費用の手頃さで有意に劣るもの

特定の状況で有用: その他の介入のうち、特定の患者集団（推奨とともに定義を示す）に使用できるもの

いずれの推奨も適切と考えられる。

目次

概要	3
癌患者の喫煙率	3
医療コミュニティの反応	4
癌患者における禁煙	5
文献検索の基準とガイドラインの更新の方法	5
禁煙ガイドラインの一般原則	6
癌患者の喫煙に伴うリスク	7
全生存率および死亡率	7
再発または二次原発腫瘍のリスク	8
喫煙に伴うリスク	8
手術	8
放射線療法	9
化学療法/全身療法	9
症状による負担	10
癌と診断された患者における禁煙の有益性	10
患者の喫煙状況の評価および判定	12
喫煙状況の判定	12
喫煙者の評価	13
元喫煙者/短期禁煙者の評価	13
癌治療の実施中または終了後の禁煙	14
治療計画の立案	14
禁煙と癌手術	14

初回治療の望ましい選択肢	15	一般集団における有効性	26
フォローアップ	16	癌患者を対象とした研究	26
喫煙再発または喫煙継続となった場合の治療	16	NCCN の推奨	27
薬物療法の原則	17	その他の代替アプローチ	27
一般原則	17	参考文献	28
初回治療の選択肢	17		
併用ニコチン代替療法	18		
有効性	18		
安全性	18		
バレニクリン	19		
有効性	19		
安全性	19		
二次治療の選択肢	20		
推奨レジメン	20		
ブプロピオン+NRT	20		
ブプロピオン	21		
その他のレジメン	21		
バレニクリン+NRT	21		
バレニクリン+ブプロピオン	22		
ノルトリプチリンおよびクロニジン	22		
行動療法の原則	22		
一般原則	22		
代替の治療アプローチ	25		
電子タバコ/電子ニコチン供給システム	25		

概要

現在、米国では 4000 万人近くの成人が紙巻きタバコを喫煙しており、2017 年の成人人口の約 14%（男性 15.8%、女性 12.2%）を占めている¹。紙巻きタバコの喫煙は年間 480,000 例を超える早期死亡を引き起こしており、5 人に 1 人の死亡に喫煙が関係している²。喫煙は、口腔癌、口唇癌、鼻腔癌、副鼻腔癌、喉頭癌、咽頭癌、食道癌、胃癌、膵癌、腎癌、膀胱癌、子宮癌、子宮頸癌、大腸癌、卵巣癌、骨髄性白血病との因果関係が報告されている³。喫煙と関連のある癌は、診断される癌全体の 40%を占めており、紙巻きタバコの喫煙は米国全土の全癌死亡の 30%に関係している⁴。州レベルのデータによると、紙巻きタバコの喫煙が癌死亡の 40%に関与している地域もあると示唆されている⁵。肺癌は男女を問わず癌死因の第 1 位である³。

米国では早期死亡率の低下は禁煙に起因するとされている⁶。本ガイドラインでは、禁煙がすべての癌患者にとって重要であるという点を強調するとともに、癌患者に特有のニーズおよび懸念に合わせたエビデンスに基づく推奨される標準治療を確立するよう努めている。ここに記載する推奨は、紙巻きタバコの禁煙のための介入を説明するものである。しかしながら当委員会は、癌患者にはあらゆる可燃性タバコ製品（葉巻、水ギセル〔水タバコ〕など）および無煙タバコ製品の使用を中止するよう勧めることを推奨する。

2014 年の公衆衛生総監報告書 *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress* では、エビデンスの包括的なレビューにより、以下のような癌患者および癌生存者に関する重要な知見が明らかにされた²。

- 紙巻きタバコの喫煙と健康被害、全死亡率の上昇、癌死亡率の上昇および二次原発癌のリスク増加との因果関係を示した十分なエビデンスがある。

- 紙巻きタバコの喫煙と二次原発癌との因果関係を示した十分なエビデンスがある。
- エビデンスから、紙巻きタバコの喫煙と再発リスク、治療効果の低下および治療関連毒性との因果関係が示唆されている。

癌診断後の喫煙が悪影響を及ぼすことは明確に実証されているが、多くの患者が治療中や治療後も喫煙を継続する。癌と診断された患者が喫煙を継続する割合が最近の研究で検討されている。診断後の喫煙率は、癌種のほか性別、人種、年齢などの因子によって大きく異なる。

癌患者の喫煙率

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) のデータによると、診断以前に習慣的に喫煙していた癌生存者 566 例のうち、64%が診断後も喫煙を継続していた。喫煙を継続するリスクが高いと確認された患者集団は、女性、若年者およびヒスパニック系であった⁷。Cancer Care Outcomes Research and Surveillance (CanCORS) の肺癌（n=2456）および大腸癌（n=3063）患者のコホートでは、肺癌患者の 90%と大腸癌患者の 55%が喫煙歴を有していた。診断時点では、肺癌患者の 39%と大腸癌患者の 14%が現喫煙者で、そのうち肺癌患者の 14%と大腸癌患者の 9%が診断後 5 カ月時点で喫煙を継続していた⁸。

喫煙はしばしば、患者が癌治療を完了して癌生存者となっても継続されている。Behavioral Risk Factor Surveillance System を用いた集団ベースの研究では、タバコに関連する癌の生存者における喫煙率が 27%であったのに対し、他の癌の生存者および癌の既往がない個人における喫煙率は、それぞれ 16%と 18%であった⁹。Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort の癌患者 772 例から前向きに収集されたデータによると、診断後 2 年および 4 年時点で 68.7%と 57%において喫煙継続が認められた¹⁰。ある研究では、膀胱癌、肺癌および卵巣癌の生存者で喫煙率が高い

ことが明らかにされた¹¹。他の研究では、子宮頸癌の生存者で喫煙継続率が高いことが判明した¹²。

医療コミュニティの反応

喫煙の有害な影響と癌患者および癌生存者における喫煙率を考慮して、いくつかの先導的な全国組織が禁煙に向けた取組みを改善するべく腫瘍領域のコミュニティに呼びかけを行った。2013年には、American Association for Cancer Research (AACR) が以下の目的を概説するとともに、癌患者へのエビデンスに基づく禁煙補助の提供を求める方針表明を公表した：

- 「あらゆる臨床状況において癌患者によるタバコ使用を全例で評価して記録すること。
- 診療および研究においてタバコの使用量および曝露量を測定するための世界基準を策定すること。
- 研究および医療の質の評価や認定を行う団体が採用する評価基準にエビデンスに基づく禁煙介入を組み込むこと。
- インフラの整備と介入の実施のために適切なインセンティブを提供することによって、医療制度、支払者および研究資金提供者に禁煙介入の価値を認識し支持させること」¹³

さらに、最近の方針表明の改訂において、ASCO は腫瘍領域の医療専門職に対し、癌に対するそれと同じだけの積極性と思いやりをもってタバコ依存の治療に取り組み、幅広い禁煙サービスの提供を支援するよう呼びかけた¹⁴。

癌診療を行っている病院の 80%以上が禁煙プログラムを提供しており、国の指定を受けた癌センターでは、それ以上の割合で病院または医療制度で所管されるプログラムを提供している¹⁵。しかしながら、禁煙の重要性については広くコンセンサスが得られ、癌患者での重要性は特に高いにもかかわらず、多くの癌センターや腫瘍科は、質の高い一貫した禁煙サービ

スを提供できないでいると報告している。NCI 指定の癌センター58 施設を対象とした調査では、20%が禁煙サービスを提供していないと報告し、38%は患者に対しルーチンに教育資料を勧めているわけではないと報告し、患者のタバコ使用を効果的に確認していると報告した施設は 50%にすぎなかった¹⁶。AACR Task Force on Tobacco and Cancer の研究では、癌患者の禁煙を促進するために系統的で一貫した仕組みを採用している癌治療施設はごくわずかであることが明らかとなった¹³。いくつかの研究は、患者満足度の向上と禁煙に関する助言または介入との関連が報告された^{17,18}。学術的な医療センター、通常の病院および腫瘍科診療所で勤務する腫瘍専門医を対象とした大規模調査のデータから、喫煙を評価して禁煙に向けた最初の助言を与えている医師の割合は総じて高いことが示された¹⁹⁻²²。しかしながら、学術研究/大学以外（すなわち通常の病院での診療、学術研究を目的としない診療または開業医の診療）での喫煙評価の実施率は低かった²²。勤務状況にかかわらず、具体的な介入について話し合うかその後のフォローアップを実施していると報告した回答者は 30~44%のみであった。さらに、大半の回答者が有効な禁煙カウンセリングや介入を提供するための訓練が不十分であるか、提供する自信がないと報告した¹⁹⁻²²。喫煙の評価と記録が不十分であることは、腫瘍領域の臨床試験でも確認されている^{23,24}。

禁煙評価、カウンセリングおよび禁煙支援に対する保険の適用範囲と医療提供者への報酬に関する課題についても、過去に腫瘍領域のコミュニティで問題になったことがある。しかしながら、医療費負担適正化法（Affordable Care Act）の施行により、禁煙介入へのアクセスを増やす方向への制度変更がなされている²⁵。

癌患者における禁煙

癌患者に対する禁煙介入の複雑さを考慮すると、この患者集団を対象とした禁煙の指針となる資源が強く必要とされている。NCCN 禁煙ガイドラインは、癌患者における禁煙の標準治療を確立するために作成された。当 NCCN ガイドライン委員会は、その標準治療の導入を容易にし、品質管理のためのモニタリングを可能にし、既存の治療ガイドラインとのギャップを埋め、最終的には癌患者の健康および転帰を改善することを目的として、本ガイドラインを策定した。

この患者集団における禁煙には、いくつかの難題がある。癌患者は、その診断時点で、喫煙の継続に伴う害を十分に認識していない場合がある。ある調査では、癌と診断された現喫煙者および元喫煙者 985 例を対象として、喫煙継続の有害性に関する知識が評価された²⁶。全体で 1/2~3/4 の回答者は、喫煙が化学療法、放射線療法、手術および治療全体の有効性、生存期間ならびに二次原発癌の発生に及ぼす悪影響を認識していなかった。こうした知識不足は、タバコに関連する癌以外の患者と診断時点で喫煙していた患者で最も多くみられた。

一般集団では、ストレス、依存、家庭、仕事、社会的環境因子、禁煙のための資源や支援の不足など、禁煙を妨げるいくつかの障害が喫煙者から報告される²⁷。重要な点として、癌治療を受ける患者とその医療従事者は、これらの障害を増幅する可能性のある生命に関わる問題にも直面する。しかしながら、疼痛、自己管理を維持したいという願望、間接喫煙、喫煙に対する罪悪感、非難されることへの恐れ、疾患に関する運命論も癌患者、特に進行癌患者に特有の障害としてみられる²⁸⁻³⁴。現在進行中の試験では、癌に関連する疾患因子がバレニクリンおよび行動カウセリングによる禁煙治療への積極的参加に悪影響を及ぼすかどうかことが評価された³⁵。腫瘍の占拠部位、癌治療、診断からの経過期間などの疾患因子に薬物療法へのア

ドヒアランス、カウセリングへのアドヒアランス、禁煙率との関連は認められなかった。健康関連 QOL は薬物療法へのアドヒアランスの予測因子であったが、禁煙率への影響はみられなかった³⁵。

癌と診断されて間もない喫煙習慣のある患者を対象とした集団ベースの解析では、過去 12 ヶ月間に医療従事者による禁煙カウセリングを受けた患者は 52%にすぎなかった³⁶。腫瘍科の医療従事者を対象とした複数の調査により、癌患者にとって禁煙の障害となる要因の中から共通のテーマが同定された。ある大規模調査では、腫瘍内科医および放射線腫瘍医から、禁煙介入の管理は医療チームの他のメンバーが担当するのが望ましいとの回答がみられた³⁷。腫瘍科の医療従事者は、介入成功の障害として、医療従事者の訓練が不十分であること、時間の不足、害/利益に対する患者の認識を上げることが多い^{20,38}。また、禁煙することができない、禁煙の動機づけがない、治療に対する抵抗性などの患者に関係した因子を挙げる医療従事者もいる^{19,20}。いくつかのグループは、介入によって禁煙治療が癌の治療計画にうまく統合されることにより、禁煙サービスへの紹介率が改善すると報告している^{39,40}。

注目すべき点として、癌患者、特にタバコに関連する癌ではないと考えられる患者を対象とした臨床試験での禁煙研究は限られている。禁煙の臨床試験での被験者登録を制限ないし妨げる要因として、喫煙率、病歴、禁忌薬、関心の欠如、言語障壁などがある。⁴¹ 現在実施中のランダム化比較試験 (RCT) では、癌患者用に特別にデザインされた禁煙介入が検討されている。^{42,43}

文献検索の基準とガイドラインの更新の方法

NCCN 禁煙ガイドライン®の初版の策定に先立ち、「((smoking[Title] OR tobacco[Title]) AND (cessation[Title])) AND (cancer[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract])」を検索語とし、癌患者の禁煙に関する重要文献

を対象として、PubMed データベース上で電子検索を行った。PubMed データベースは、医学文献の情報源として現在も最も広く使用されているものであり、また査読された生物医学文献のみがインデックス化されているため選択した⁴⁴。

得られた検索結果から、英語で発表されたヒトを対象とする研究のみに絞り込み、それぞれの潜在的関連性を検討した。本版の考察の節には、NCCN ガイドライン更新会議において当委員会がレビュー対象として選択した PubMed 上の重要論文に加えて、追加の情報源（例えば、印刷版公開前の電子出版物、会議抄録）のうち当委員会が本ガイドラインと関連性があると判断して議論の対象としたものから収集した文献のデータを記載している。高水準のエビデンスがない推奨については、比較的低水準のエビデンスについての当委員会のレビュー結果と専門家の意見に基づいている。

NCCN ガイドラインの策定および更新の完全な詳細については、www.NCCN.orgで閲覧することができる。

禁煙ガイドラインの一般原則

本ガイドラインの推奨は紙巻きタバコの禁煙を対象としているが、当委員会は、患者にはあらゆる可燃性タバコ製品（葉巻、水ギセルなど）および無煙タバコ製品の使用も中止させることを強く推奨する。禁煙は、たとえ癌と診断された後であっても、その病期や予後にかかわらず健康にとって有益であり、癌治療の成績、原発巣の再発率、二次癌の発生率に改善をもたらす。重要な点として、癌の診断は医療従事者にとって禁煙を勧める患者教育の貴重な好機となる^{10,45-47}。その病期を問わず癌患者にとっては、禁煙して健康上の利益を得るのに遅すぎるということはないというのが、当 NCCN ガイドライン委員会の見解である。

喫煙習慣のある癌患者は高度のニコチン依存症である場合が多いため、当委員会は禁煙治療に対して集学的アプローチを採用することを推奨する。当 NCCN 委員会は、喫煙習慣のある癌患者の治療計画には全例でエビデンスに基づく動機づけ戦略および行動療法（カウンセリング）（短時間でもよい）、エビデンスに基づく薬物療法、ならびに必要なに応じた再治療を伴う密接なフォローアップを含めるよう推奨している。

当委員会は、禁煙には薬物療法と行動療法を併用するアプローチが最も有効であり、最良の結果が得られると断言する。最も有効な薬物療法は、併用ニコチン代替療法（NRT）（長時間作用型のニコチン製剤と短時間作用型のニコチン製剤を併用する）とバレニクリンの2つである。カウンセリングの成功率には用量反応関係があり、複数回のカウンセリングを行う集中的な行動療法が最も有効であるが、最低でも短時間のカウンセリングは実施する必要がある、これも有効である⁴⁸⁻⁵¹。補助的な手段としてクイットラインを用いてもよく、特に利用可能な資源が少ない状況で有用となる^{52,53}。

当委員会はまた、患者のカルテに喫煙状況と治療計画を記載することの重要性も強調する。患者のカルテを定期的に更新して、喫煙状況の変化、禁煙の試み、および採用した介入を記載すべきである。

当委員会は、禁煙において喫煙再発（relapse）や一時的喫煙（slip）はよくみられることであり、管理可能であるという点を強調する。医療従事者は、この点について患者と話し合い、指針を与え、支援することにより、一時的喫煙があっても禁煙の試みを継続するよう勧めるべきである。さらに医療従事者は、一時的喫煙が必ずしも別の介入の必要性を示すものではないという事実を認識しておくべきである。長期の禁煙を達成するには、同じ方法で繰り返し禁煙を試みる必要がある場合もある。

禁煙介入は癌治療の不可欠な要素として提案し、手術、放射線療法、全身療法、終末期ケアを含めた一連の癌治療全体を通して継続すべきである。終末期という状況で禁煙を促進する最善のアプローチを考慮する際には、患者の意向および価値観に重点を置くことが重要である。

新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨するだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者が電子タバコを使用する場合の安全性および有効性に関するエビデンスも不足している。したがって、患者にはエビデンスに基づく禁煙法を用いるようカウンセリングを行うべきである。詳細な考察については「電子タバコ/電子ニコチン供給システム」の節を参照のこと。

癌患者の喫煙に伴うリスク

癌細胞がタバコ煙に曝露すると、血管新生や細胞の増殖、遊走、浸潤および生存に対する作用を介して、より悪性度の高い表現型への変化が促進されることが示されている。非臨床データのレビューについては、Sobus and Warren (2014) を参照のこと⁵⁴。それらのデータは臨床研究によって裏づけられている。公衆衛生総監報告書 *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress*² によると、喫煙と健康被害、全死亡率の上昇、癌死亡率の上昇および二次原発癌のリスク増加との因果関係が十分なエビデンスによって裏づけられている。さらに既存のエビデンスから、喫煙と癌の再発リスク増加、治療に対する反応の低下および治療関連毒性の増加との関連も示唆されている。

NCCN は、生存期間、治療成績および健康関連 QOL の改善や治療関連毒性、副作用および手術合併症の低減など、禁煙の潜在的な有益性を医療従事者が患者に説明することを推奨する。治療期間中に喫煙することの具体的なリスクについて、それぞれの癌に合わせて患者を教育すべきであり、

癌治療を開始する前にできるだけ時間の余裕をもって禁煙を開始するよう勧めるべきである。患者の利益のため、喫煙習慣のある家族全員に禁煙するよう勧めるべきである。治療開始前に治療法の選択、用量、開始時期について決定を下す際には、患者の喫煙状況と喫煙に関連する潜在的な影響を検討すべきである。

全生存率および死亡率

喫煙は、タバコが関係する癌の発生のみならず、診断時点での予後や治療期間中の死亡リスクとも関連が報告されている。喫煙は、膀胱⁵⁵⁻⁵⁸、乳腺⁵⁹⁻⁶¹、子宮頸部^{62,63}、大腸⁶⁴⁻⁶⁷、子宮内膜⁶⁸、食道^{69,70}、頭頸部⁷¹⁻⁷⁴、腎臓⁷⁵⁻⁷⁷、肺^{77,78-81}、卵巣⁸²、膵臓^{83,84}、前立腺^{85,86} など様々な部位の癌と造血管腫瘍⁸⁷ および脳転移⁸⁸ の患者の死亡リスクを増加させ、生存期間に悪影響を及ぼすことがエビデンスから示唆されている。

癌診断時点の喫煙について検討した前向き研究のデータから、喫煙が全生存 (OS) 率、疾患特異的死亡率 (DSM) および全死亡率に及ぼす負の影響について洞察が得られる。2014 年の公衆衛生総監報告書では、癌患者における喫煙と全死亡率を評価したデータが包括的にレビューされた結果、対象となった研究の 87% (159 報中 139 報) でリスクの増加が認められ、全研究の 62% (159 報中 99 報) で統計学的に有意なリスク増加が示されたことが判明した²。さらに、レビュー対象となった研究の半数以上で 50% 以上の死亡リスク増加が認められたことも明らかになった²。また、喫煙習慣のある癌患者の OS を検討した研究では、77% (62 報中 48 報) で生存期間の短縮が示され、42% (62 報中 26 報) で統計学的に有意な差がみられた²。最後に、癌患者の喫煙はレビューとなった研究の 79% (58 報中 46 報) で DSM 上昇との関連が報告され、59% (59 報中 34 報) では癌関連死亡率と患者の喫煙状況の間に統計学的に有意な関連が認められた²。

再発または二次原発腫瘍のリスク

いくつかの研究により、紙巻きタバコの喫煙と再発（原発腫瘍と同じ解剖学的部位での癌の再発）リスクとの関連が報告されている。2014 年の公衆衛生総監報告書では、レビュー対象とされた研究の 82%（51 報中 42 報）で喫煙と再発リスクに正の関連があったことが確認され、53%の研究では有意なリスク増加が示された²。非喫煙者と元喫煙者および現喫煙者について再発の相対リスク（RR）を比較した研究では、現喫煙者および元喫煙者における RR の中央値がそれぞれ 1.42 と 1.15 であった²。

患者の喫煙と再発リスクとの関連を示したデータが存在する病変部位としては、肛門⁸⁹、膀胱^{55,90,91}、乳腺⁹²、肺⁷⁸、胃⁹³、前立腺^{85,86,94-96} などがある。

癌患者の喫煙継続が二次原発腫瘍の発生リスクに及ぼす影響についても検討されている。2014 年の公衆衛生総監報告書では、検討されたすべての研究（26 報）において喫煙と二次原発腫瘍のリスクとの間に正の関連が確認された。この関連は、喫煙に関係する二次原発癌（肺癌など）発生の RR に及ぼす喫煙の影響を検討した場合に最も強力であった。喫煙状況を「非喫煙者（never）」「元喫煙者（former）」「現喫煙者（current）」に分類した 5 つの研究では、元喫煙者と現喫煙者における二次原発腫瘍の RR の中央値がそれぞれ 1.20 と 2.20 であった。喫煙に伴う二次原発悪性腫瘍、特に喫煙関連癌のリスク増加について裏付けを得るため、後ろ向きの大規模症例集積研究からのデータ収集と統合データの解析が続けられている^{97,98}。さらに、喫煙が放射線療法と相乗的に相互作用して二次原発癌のリスクを上昇させることを示唆したデータもある^{2,99,100}。

治療の有効性、副作用および成績に対する喫煙関連の影響

既存データの多くにより、癌治療中の喫煙継続は有害な影響を及ぼすことが確立され、裏付けが得られている。2014 年の公衆衛生総監報告書では、評価対象とされた研究の 80%（82 報中 66 報）において能動喫煙と癌治療に関連する毒性との間に統計学的に有意な関連が認められた²。喫煙は、手術の成績、放射線療法の有効性および毒性、化学療法の薬物代謝および副作用、症状による全体的な負担など、癌治療のあらゆる側面と密接に関係している。本考察では、癌の診断を受けた後の禁煙の有益性に関するエビデンスにも言及する。

喫煙に伴うリスク

手術

喫煙は癌手術の成績に悪影響を及ぼし、術後合併症、生活の質、入院期間および死亡リスクにも影響を及ぼすことが示されている。

Veteran's Health Administration Surgical Quality Improvement Program（VASQIP）データベースの 2002～2008 年のデータに基づき、20,000 例を超える消化器癌（ $n=12,432$ ）、肺癌（ $n=4,490$ ）および尿路癌（ $n=3,491$ ）患者を対象として、喫煙が術後の転帰に及ぼす有害な影響が検討された¹⁰¹。検討された手術合併症は、手術部位感染、血管合併症（静脈血栓塞栓症、脳卒中/脳血管発作、心筋梗塞）、肺の複合評価項目（composite pulmonary outcome [CPO]：肺炎、48 時間以上人工呼吸器を装着した状態からの離脱失敗、または心肺不全による再挿管）などであった。消化器癌コホートでは、元喫煙者と比べて現喫煙者で肺炎、人工呼吸器からの離脱失敗、再挿管および CPO の術後発生率が高かった。肺癌コホートでは、元喫煙者と比べて現喫煙者で肺炎、人工呼吸器からの離脱失敗、再挿管、CPO および再手術の発生率が高かった。癌の発生部位を問わず、最新の喫煙状況と入院期間の間に関連がみられ、現喫煙者では

非喫煙者と比べて入院期間が長かったが、非喫煙者と元喫煙者の間ではこの項目に差は認められなかった。

肺癌または膀胱癌に対し手術を受けた患者と造血幹細胞移植を受けている白血病患者についても、他のグループから同様の知見が報告されている¹⁰²⁻¹⁰⁷。

American College of Surgeon's National Surgical Quality Improvement Program データベース（2005～2010 年）の 26,000 例を超える大腸癌患者のデータを用いて、術後の転帰（手術部位感染、感染性および重大な合併症、ならびに 30 日時点の死亡率）が非喫煙者、元喫煙者、現喫煙者の各コホートで比較された。術後の合併症発生率および死亡率は現喫煙者で高く、pack-year で表した喫煙歴で重大な合併症リスクを層別化すると、用量に依存した有意な影響が認められた¹⁰⁸。

喫煙は創傷治癒にも影響を及ぼす可能性があり、癌治療後に再建手術を受ける患者では手術合併症が起こりやすくする可能性がある。乳癌または頭頸部癌患者では、喫煙者において皮弁合併症および治癒遅延のリスクが有意に高かったが¹⁰⁹⁻¹¹²、手術前の禁煙によって合併症リスクが低下した可能性が示唆された^{109,112}。

放射線療法

諸研究から、過去の喫煙と放射線療法中の能動喫煙は、治療に対する反応を減弱させると同時に合併症の発生率を上昇させることが示されており、その傾向は特に頭頸部癌の患者で強くみられるが、子宮頸癌、肺癌、乳癌、前立腺癌でも認められている。放射線療法を受けて喫煙を継続する患者は、二次原発癌の発生リスクも高い可能性がある。喫煙は原発の乳癌、肺癌または子宮頸癌に対する放射線療法に関連する二次原発癌のリスクを増大させた¹¹³⁻¹¹⁶。

放射線療法を受ける頭頸部癌患者では、現喫煙者で局所制御率が低かった^{72,117}。別のコホートでは、放射線療法中に喫煙を継続した頭頸部癌患者は非喫煙者や治療前に禁煙した患者と比べて完全奏効率が低く、生存期間が短かった¹¹⁸。頭頸部癌患者が放射線療法中に喫煙を継続すると治療関連合併症の発生率が上昇することも示されている。咽喉頭癌では、治療中に喫煙していた患者で放射線骨壊死の発生率と治療期間中の入院率が有意に高かった¹¹⁹。別の研究では、前もって禁煙した患者と比較して、治療中に喫煙を継続した患者で健康関連 QOL のいくつかの評価項目に有意な低下が認められた¹²⁰。

I 期または II 期子宮頸癌に対する治療の一環として放射線療法を受けた患者 3489 例では、重度の喫煙（1 pack/day 以上と定義）が膀胱、直腸または小腸の重大な長期合併症を予測する上で最も強力な独立した因子であり、軽度/中等度の喫煙（1 pack/day 未満）でさえ小腸の合併症の素因となる¹²¹。初回治療として放射線療法を受ける子宮頸癌患者 565 例を対象とした別の研究では、治療中も喫煙を続けた患者で治癒率が低く、放射線療法による副作用の頻度が高く、重度で不可逆的な合併症の発生率が高かった¹²²。

非小細胞肺癌に対する放射線療法中の喫煙について、有意な局所制御率の低下との関連が認められた¹²³。能動喫煙は、前立腺癌に対する放射線療法の有効性を減弱させ、腸管および肛門括約筋に長期間持続する治療関連作用が発生する頻度を増加させる可能性もある¹²⁴⁻¹²⁶。乳癌の 10 年生存者 4,414 例において、放射線療法中の喫煙は心血管疾患のリスクを増加させた¹²⁷。

化学療法/全身療法

喫煙が化学療法に及ぼす影響に関するデータは、手術や放射線療法のそれよりはるかに少ないが、治療中の喫煙量があまり診療記録に残されないこ

とがその理由の 1 つである²³。化学療法中の喫煙による影響とされているものの多くは、個別の健康因子としての化学療法および喫煙の影響に関する知見から推定されたものである。喫煙は心筋症や肺線維症など抗癌剤に関連する肺および心毒性のリスクを増大させる可能性がある¹²⁸。喫煙を続けながら抗腫瘍薬と放射線を併用することは、更なる毒性につながる可能性がある。さらに、体重減少、悪液質、倦怠感などの抗癌剤の副作用も治療中の喫煙によって増加する可能性がある^{128,129}。

全身投与される抗癌剤は、その多くがある程度の免疫抑制/障害を引き起こすが、すでに免疫機能が低下している患者集団では、化学療法中に喫煙することでさらに免疫機能が低下する可能性がある^{23,128}。前臨床および臨床研究により、喫煙とニコチン曝露は獲得免疫系¹³⁰⁻¹³³と自然免疫系¹³⁴⁻¹³⁸の両方の機能に有害な影響を及ぼす可能性のあることが示唆されている。同様に、紙巻きタバコの喫煙は、感染症、特に肺炎やインフルエンザなどの喫煙関連感染症の発生率を上昇させる可能性がある¹³⁹。

前臨床研究では、喫煙によるニコチン曝露量と化学療法に対する抵抗性が関連している可能性も示唆されているが¹⁴⁰⁻¹⁴⁴、この知見を裏づける臨床データは現在までに得られていない。

喫煙は、特定の細胞傷害性薬剤による化学療法やその他の全身療法の薬物代謝に影響を及ぼす可能性もある。チトクロム P450 に対する喫煙の影響として、薬物のクリアランスや血漿中濃度の変化が考えられ、喫煙習慣のある患者では特定の薬剤の有効性に影響が生じる可能性がある¹⁴⁵。医療従事者は、個々の患者で喫煙により薬物代謝が変化するリスクがあるかどうかを考慮し、薬剤投与や用量調節が必要かどうかを判断すべきである。

代謝に影響が生じることが知られている薬剤としては、エルロチニブやイリノテカンなどがある。エルロチニブ療法を受けている喫煙者で急速な薬物クリアランスが観察されており、非喫煙者に標準用量で投与する場合と

同等の全身曝露量を達成するには、増量が必要になることもある^{146,147}。同様に、喫煙はイリノテカンのクリアランス時間を延長させ、全身曝露量を減少させる可能性もある^{146,148}。肺癌に対する全身療法の治療域が狭いことを考慮すると、喫煙による薬物の曝露量のわずかな変化が治療の有効性や患者の転帰に影響を及ぼす可能性が考えられる¹⁴⁶。ベンダムスチンの代謝も喫煙の影響を受け、血漿中薬物濃度が低下し、活性代謝物の濃度が上昇する可能性が高い^{149,150}。しかしながら、喫煙は薬剤性の好中球減少症や白血球減少症に対して逆説的な保護作用を示す一方で、タキサン系薬剤（ドセタキセル、パクリタキセルなど）の薬物動態特性を変化させないようである¹⁵¹。

症状による負担

化学療法および/または放射線療法を受ける患者 947 例を対象とする研究において、治療中の喫煙に、癌患者でよくみられる症状による負荷増大との関連が認められた。年齢、性別、人種、教育、職業、治療、癌の部位および Karnofsky performance スコアで調整した解析では、治療期間中と治療終了後 6 カ月の両時点で非喫煙者より現喫煙者の方が症状の負荷が有意に大きかった¹⁵²。能動喫煙の習慣がある進行肺癌患者では、診断時において症状による負荷が大きく、診断後の健康関連 QOL が低かった¹⁵³。さらに、癌患者の現喫煙者では癌患者の非喫煙者と比べて疼痛の重症度または頻度が高くなる可能性があることを示唆する研究もある¹⁵⁴⁻¹⁵⁷。

癌と診断された患者における禁煙の有益性

多くの喫煙者は、血中一酸化炭素濃度の低下、不快な呼吸器症状（咳嗽、息切れなど）の減少、ならびに肺機能の改善を介して、すぐに禁煙の有益性を認識できる可能性がある。長期的には、禁煙により喫煙関連疾患や悪性腫瘍の発生リスクと喫煙による死亡リスクが低下する¹⁵⁸。癌と診断された後も喫煙を続けることの有害な影響は十分に証明され、よく理解され

ているが、診断後の禁煙の有益性に関する研究ははるかに限られている^{13,159}。癌患者には、禁煙に伴う潜在的な有益性とリスク低減が極めて重要である。

癌の診断時やその前後で禁煙を開始した場合の効果を評価するべく、癌治療中も喫煙を継続した患者と治療開始前に禁煙した患者（短期禁煙者 [recent quitter]）の転帰を比較する研究が始まっている。研究の多くで、短期禁煙者の生存率が非喫煙者と現喫煙者の中間であることが示されており、これは診断後の禁煙の有益性が測定可能であることを示唆している。この生存率のパターンを裏づけるデータは、主に肺癌または頭頸部癌患者の後ろ向きコホートから得られたものであるが^{78,80,118,160-164}、大腸癌、膀胱癌、腎癌のほか、様々な部位の癌でも同様のパターンが観察されている^{57,80,165,166}。

後ろ向き研究において、非小細胞肺癌または膀胱癌と診断された喫煙者と元喫煙者を比較すると、およそ 25%の死亡リスク低下がみられると推定されている^{58,163}。

日本の癌登録データ（n=30,658）を検討した最近の研究では、非喫煙者、元喫煙者（禁煙期間 3 年以上）、短期禁煙者（禁煙期間 3 年未満；過去 1 年以内が 85%）および現喫煙者の全死亡リスクが比較された¹⁶⁷。結果を併合して各部位の頻度で重み付けしたところ、短期禁煙者の死亡リスクは現喫煙者と比べて 11%低かった（ハザード比 [HR] =0.89；95%信頼区間 [CI]、0.81-0.97）。非/元喫煙者の死亡リスクは、現喫煙者より 15～16%低いことが明らかになった。10 年間の追跡期間を通じて、現喫煙者より短期禁煙者、元喫煙者、非喫煙者の方が調整生存率が一貫して高かった。短期禁煙者と元喫煙者を比較すると、生存率に小さいものの有意な差が認められた（+1.8～2.9%）¹⁶⁷。

ある前向き縦断研究では、13 の部位の癌患者 5,185 例を対象として、診断時点での喫煙の影響が少なくとも 12 年間にわたり検討された⁸⁰。この研究では、元喫煙者のうち構造化された喫煙評価の実施前 1 年間に禁煙を開始した特定の集団として短期禁煙者を検討することにより、癌治療中も能動喫煙を続ける個人との比較を可能にした。短期禁煙者における大きなコホート研究があった肺癌、頭頸部癌では、短期禁煙者の全死亡率は喫煙を継続した患者と比べて低かった（現喫煙者と短期禁煙者の比較：肺癌 HR=1.38-1.42；頭頸部癌 HR=2.11-2.15）⁸⁰。同様に、10 の観察研究を対象とした系統的レビューとメタアナリシスでは、禁煙した肺癌患者の方が喫煙を継続した患者より 5 年生存率が良好であったことが示された（70% vs. 33%）⁷⁸。疾患特性、喫煙歴および患者背景で調整した総合癌センターの研究では、禁煙した肺癌患者 250 例の生存期間は治療期間中および治療終了後も喫煙を継続した患者と比べて 9 カ月長かった¹⁶⁸。

禁煙は再発リスクの低下や二次原発腫瘍の発生リスク低下と関連する。肺癌および頭頸部癌患者のデータから、二次原発癌の発生率は診断後も喫煙を継続した患者より禁煙した患者の方が低かったことが示された^{161,169,170}。結腸癌患者のコホートでは、喫煙者ではベースライン時に転移が認められるリスクが有意に高かったが、興味深いことに、元喫煙者と非喫煙者ではこの割合が同程度で、現喫煙者との比較では有意に低かった¹⁷¹。

診断時またはその前後で禁煙すれば、喫煙を継続する場合と比べて治療関連合併症が減少するようである。肺癌の切除を受けた患者では、術前の禁煙によって肺合併症および入院中の死亡のリスクが低下することが研究により示唆されている^{105,107}。ある研究では、リスクで調整した死亡および肺合併症のオッズ比（OR）は、術前の禁煙期間が 14 日～1 カ月から、1～12 カ月、12 カ月以上へと延長するにつれて低下した¹⁰⁷。術前の禁煙期間を複数設定して比較した大規模な後ろ向き研究では、術前の禁煙期間が長い方が短い場合より術後合併症のリスク低減に有効である可能性が示唆

されたが、術前の禁煙はその期間を問わずリスクを有意に低下させた¹⁰⁵。頭頸部癌の治療後に再建手術を受けた患者 188 例を対象とした後ろ向き研究では、術前に 3 週間以上禁煙することで喫煙を継続した患者より創傷治癒に関する合併症の発生率が低下したことが示された¹⁷²。

癌患者の全般的な健康状態を測定する様々な指標において禁煙が改善をもたらすことが示されている。病期、患者背景、治療法および併存症で調整すると、禁煙により肺癌診断後 6 カ月および 12 カ月時点の全身状態が、喫煙を継続した患者のそれと比べて改善されていた¹⁷³。さらに、禁煙した癌患者では、喫煙に関連する心血管および肺疾患の発生率が低下する効果も得られた¹⁷⁴。

患者の喫煙状況の評価および判定

本ガイドラインでは、癌患者の喫煙状況と喫煙歴を評価して判定することの重要性を強調している。AACR は最近の方針声明において、標準診療と腫瘍領域の臨床試験の両状況で癌患者の喫煙を全例で評価して記録する必要性を強調した¹³。最近では、NCI-AACR Cancer Patient Tobacco Use Assessment Task Force が臨床試験に登録された癌患者のタバコ使用を評価するための主要および追加項目の案を発表した¹⁷⁵。しかしながら、診療と臨床試験のどちらにおいても喫煙状況の評価と記録は不十分であるか一貫性がないと報告されているように、現在の取り組みは至適とは言えない^{16,24}。

癌治療中の喫煙が有害な影響を及ぼすことが実証されているにもかかわらず、癌領域の大部分の臨床試験では、患者の喫煙状況と喫煙歴に関して最新の情報を十分に収集しておらず、特にタバコに関連することがよく知られた癌（肺癌、頭頸部癌など）以外の悪性腫瘍では、その傾向が顕著である^{23,24}。喫煙が患者の状態や治療の有効性および副作用に及ぼす影響をエビデンスに基づいて判断するには、このような評価が必要である。

癌センターで実施された大規模研究では、該当する候補者を自動的に同定し施設内の禁煙支援部門に紹介するために、喫煙評価用の質問票が電子カルテに導入された。23 項目の初回スクリーニングで得られた回答を解析し、それを基に電子カルテに組み込む喫煙評価の項目が絞り込まれた。回答の解析から、紹介対象者の選択に最も効果的な質問は、1) 紙巻きタバコを毎日喫煙している、喫煙する日もある、まったく喫煙しないのいずれかと、2) 他の種類のタバコ製品を使用しているか/使用している場合は何か、であることが明らかになった。元喫煙者の場合は、「たとえ一服でも」紙巻きタバコを吸った最後の時点の評価することが重要で、禁煙プログラムへの登録確定者では、採用している禁煙補助の種類を評価することが重要であった¹⁷⁶。この研究では、3 つの質問を用いることで、現喫煙者または喫煙再発のリスクがある患者の大多数（98%以上）を効率的かつ正確に特定できることが示された。

喫煙状況の判定

NCCN 禁煙ガイドラインでは、患者のカルテに記載した喫煙状況を定期的に更新して、喫煙状況の変化と禁煙の試みをすべて記録することを推奨している。そのために当委員会は、最初に医療従事者が 1) 患者に喫煙歴があるかどうかを確認し、ある場合は定期的に 2) 現喫煙者かどうか、3) 過去 30 日以内に喫煙したかどうかを評価するよう推奨する。すべての情報をカルテに記録すべきである。初回評価のフォローアップとして、本ガイドラインでは、医療従事者が喫煙状況と喫煙歴に基づいて患者の評価を個別化するように求めている。現喫煙者（過去 30 日以内に喫煙した患者）、短期禁煙者（喫煙期間が 31 日以上 1 年未満の患者）、元喫煙者（最後の喫煙から 1 年以上が経過している患者）を対象とする具体的なアルゴリズムも含まれている。非喫煙者と禁煙期間の長い元喫煙者には、医療従事者が禁煙継続の有益性を説明して禁煙の継続を促すべきである。現

元喫煙者の肺癌スクリーニングに関する推奨は、www.NCCN.orgのNCCN 肺癌スクリーニングガイドラインを参照のこと。

喫煙者の評価

現喫煙者（すなわち過去 30 日以内に喫煙した患者）の場合、医療従事者は禁煙成功の可能性と喫煙再発のリスクを明らかにするためにニコチン依存度を評価し、その結果を患者のカルテに記録すべきである。家族の喫煙状況にも注意すべきである。ニコチン依存度を評価するため、医療従事者が患者に対し、現在の 1 日当たりの喫煙本数、過去 3 ヶ月間の典型的な喫煙量、朝目覚めてから最初に喫煙するまでの時間（例えば 5 分間など）、ならびに他の種類のタバコ（パイプ、葉巻、嗅ぎタバコ、電子タバコなど）を使用しているかを質問すべきである。Fagerstrom Test for Nicotine Dependence は、ニコチン依存度の評価に用いられる標準化された別のツールである¹⁷⁷。ただし、当委員会では、腫瘍領域で使用するためにさらに合理化された評価法を推奨することを選択した。

治療の個別化を最適に行うため、医療従事者は患者の過去の禁煙の試みと、それらが成功または失敗した理由に関する情報も収集すべきである。具体的には、それまでに達成された最長の禁煙期間、直近の禁煙の試みの日付、採用された禁煙補助の内容、失敗に終わった理由を確認すべきである。薬物療法、行動療法、電子タバコ、クイットライン、ウェブサイト、スマートフォンアプリケーション、その他のメディアの利用など、禁煙補助の使用経験を記録することが重要である。それらの補助が不成功に終わった理由（薬物療法の副作用、喫煙欲求の持続、効果がなかったなど）を患者がどう認識しているかも重要な情報である。

医療従事者には、禁煙に関する動機づけのための個別化した話し合いに患者を参加させ、疾患に応じた喫煙のリスクと禁煙の有益性を理解させるよう努めることが推奨される。患者教育用の資料を提供すべきである。当委

員会は、臨床医が禁煙理由、禁煙方法の案、禁煙の必要性を患者に示すことを推奨しており、喫煙者に対する励ましと率直な態度が重要であることを強調する。禁煙の意思を促進するために動機づけ面接（motivational interviewing）を取り入れる場合について、当委員会は 1) 共感を示す、2) 矛盾を明らかにする、3) 抵抗を受け入れる、4) 自己効力感を高めるという一般原則が重要であるという点を強調する^{178,179}。禁煙の動機づけ面接の方法およびデータの要約については、下記の「**行動療法の原則**」の節を参照のこと。

禁煙の準備度を患者と医療従事者が共同で評価すべきである。患者に 1 ヶ月以内に禁煙する準備ができていない場合は、医療従事者は患者が報告した禁煙の障害や懸念を評価して対処すべきである。可能であれば、医療従事者は患者と協力して近い将来に禁煙開始日を設定するか、近い将来に禁煙することを目標とした上で薬物療法とカウンセリングによって喫煙量を減らしていくことを考慮すべきである¹⁸⁰。当委員会は、近い将来に禁煙することを目標として喫煙量を減らすために直ちに薬物療法とカウンセリングを開始することを勧める。10 のランダム化試験（癌患者 3760 例）を対象としたメタアナリシスにより、急速な禁煙と段階的な減煙を比較すると禁煙率は同程度になることが明らかになった^{181,182}。したがって、患者と話し合った上であれば、どちらの選択肢も用いることができる。急速な禁煙と段階的な減煙で成功率が同程度になるというこの傾向は、その後の試験データでも再現されている¹⁸³。各来院時に、医療従事者が禁煙開始へ向けた患者の準備度を再評価し、必要に応じて動機づけのための話し合いをすべきである。

元喫煙者/短期禁煙者の評価

医療従事者は、30 日を超えて禁煙している患者について喫煙再発のリスクを評価して提示すべきである。当委員会は、喫煙再発のリスクが高い患者を同定するための評価項目として、喫煙欲求の頻度/強度、不安、スト

レスまたは抑うつが増大、精神疾患の合併または既往、喫煙者との同居または労働、禁煙開始からの経過期間が1年未満、禁煙のために行っている薬物療法または他のニコチン供給機構の使用、薬物/アルコールの使用または乱用、ならびに禁煙して維持することに対する自信の小ささを提案している。当委員会は、これらの評価項目が1つでも確認された患者を喫煙再発のリスクが高い患者とみなし、喫煙再発を予防するために管理計画を個別化することを推奨する。医療従事者は、喫煙再発のリスクについて患者と話し合い、指針を与え、支援することにより、禁煙を継続するよう働きかけるべきである。不安や抑うつがみられる患者は、併存症としての精神疾患を管理するために必要に応じて専門医に紹介すること。

喫煙再発のリスクが高いことが確認された患者の管理方針には、行動療法と喫煙再発の危険因子および喫煙再発の予防に関するカウンセリングが含まれる。禁煙の維持を促進するために薬物療法を考慮することもできる。元喫煙者の禁煙の維持を補助する目的で NRT を長期間用いてもよいが、長期間（30 日以上）ニコチンを摂取していない患者には、ニコチン摂取の再開を回避するために NRT 以外の方法を考慮してもよい。医療従事者は、癌患者の喫煙に伴うリスクと禁煙の健康上の有益性を評価すべきである。すべての管理計画とカウンセリングを患者のカルテに記録すべきである。喫煙再発のリスクが低いと判定された患者には、禁煙の成功の可能性を高めるとともに、禁煙継続の重要性を強調すべきである。予定された次の来院時には、喫煙再発のリスクを再評価すべきである。

患者の喫煙状況と喫煙再発のリスクを定期的に再評価することが重要であり、これは対面または電話/遠隔診療で実施することができる。喫煙が再発した場合は、現喫煙者に対する推奨に従って評価を行うべきである。また、自己申告の指標と客観的な指標を比較した研究によって証明されているように、喫煙状況に関する患者の自己申告では癌患者の喫煙率を過小評価する可能性があることを医療従事者は認識しておくべきである¹⁸⁴⁻¹⁸⁶。

禁煙を継続している患者には定期的に再評価を行い、危険因子に変化があれば、すべて記録すべきである。

癌治療の実施中または終了後の禁煙

以下に示す推奨事項は、現時点で癌治療を受けている患者と癌生存者を対象としたものである。

治療計画の立案

評価が完了したら、患者のニコチン依存度、過去の禁煙の試みと使用した禁煙補助、ならびに禁煙治療の選択肢を考慮に入れて、患者毎に個別化した禁煙計画を策定すべきである。患者と協力して、できるだけ早く禁煙開始日を設定すべきである。自信をつけさせるとともに、喫煙再発や一時的喫煙のリスクについて患者と話し合い、一時的喫煙があった場合でも禁煙へ向けた試みを継続するよう支援すべきである。

禁煙と癌手術

喫煙は手術を受ける患者において肺合併症、心血管合併症、手術部位の感染症および創傷治癒不良のリスクを高めることが示されている。データの概要については、本考察の「[治療の有効性、副作用および成績に対する喫煙関連の影響](#)」の節を参照のこと。手術までの期間が1週間以内の患者に対する術前薬物療法の選択肢としては、併用 NRT（望ましい、カテゴリー1）やバレニクリンなどがある。NRT のガイドラインには禁煙開始日を24 時間以内とするケースが含まれている一方、バレニクリンによる禁煙開始日は治療開始から7日後とするのが一般的であるため、この状況では NRT を望ましい選択肢としている。ただし、一部の臨床状況では禁煙開始日を早めてバレニクリンが使用されている。予定された手術までの期間が1週間以上ある場合は、併用 NRT とバレニクリンのいずれもカテゴリー1の推奨となる。

当委員会は、担当する患者が周術期に NRT を受けることを許容しない外科医もいることを認識している。こうした方針は、ニコチンと創傷治癒不良との関連を報告した動物試験の知見に起因している可能性がある。しかしながら、ヒトでは同様のデータは得られておらず、NRT で投与されるニコチンの典型的な総用量は紙巻きタバコと比べて少量となる一方で、禁煙達成の可能性が約 2 倍に上昇する¹⁸⁷。通常用量での NRT は短期的な創傷治癒に悪影響を及ぼさないことが示されており¹⁸⁸⁻¹⁹⁰、禁煙を継続する場合より有益である。

術前の禁煙は術後合併症を減少させることが示されている。禁煙または減煙の介入を検討したランダム化試験では、禁煙した患者の方が喫煙者の対照と比較して整形外科手術に起因する術後合併症が有意に少なかった^{191,192}。癌患者における術前の禁煙の有益性についても研究による裏付けが得られており、手術を受ける様々な癌の患者で術後合併症の発生率が低下することが示されている^{104,105,107,193,194}。十分な効果を得るための至適な禁煙期間はまだ明らかにされていないが、期間が長いほど術後合併症の低減に有効である可能性がある^{104,105}。

手術が必要な喫煙者には、手術成績と長期禁煙率を改善するため、薬物療法や行動療法などのエビデンスに基づく禁煙治療を行うべきである^{191,192,195,196}。癌手術を予定している喫煙者は、手術までの期間がどれだけ短くとも、手術前のできるだけ早い時点で禁煙を開始すべきである。手術前のいかなる時点においても、禁煙を試みることによる悪影響を裏づけるエビデンスは存在しない。術前の禁煙期間が長いほど手術成績は良好となる可能性があるが^{104,105,194,197}、当委員会は、患者の喫煙を理由に手術の適切なタイミングを逃してはならず、また喫煙の継続という事実だけで患者が手術を受ける機会を制限してはならないという点を強調する¹⁹⁸。

形成外科的再建などの待機的手術については、禁煙開始から一定期間延期することが有益となる場合がある。現時点で、既存の文献に術前の至適な

禁煙期間に関するコンセンサスは示されていない¹⁹⁷。手術に特化した禁煙のための資料や助言を提示することで、待機手術（癌に対する手術は除く）を受ける患者に減煙または禁煙を促すことができる^{199,200}。

初回治療の望ましい選択肢

癌患者の禁煙を検討した臨床試験データに基づき、当委員会は、癌患者の禁煙に対するアプローチとして薬物療法と行動療法を併用する一次治療を推奨する。集団研究ならびにランダム化および準ランダム化試験のデータを対象としたメタアナリシスにより、薬物療法に行動療法を追加することで成功率が高まることが裏づけられている²⁰¹⁻²⁰³。

本ガイドラインにおける初回治療の望ましい選択肢は、1) 併用 NRT（カテゴリー1）と 2) バレニクリン（カテゴリー1）のいずれかである。併用 NRT のアプローチでは、ニコチンパッチに加えて、苦痛を軽減するために短時間作用型のニコチン製剤（ニコチンガム、トローチ、インヘラー、鼻腔スプレーなど）を使用する。併用 NRT では過少投与になることが多い²⁰⁴⁻²⁰⁶。ニコチンの過量投与もまれながらあるが、通常は短時間である。バレニクリンについては、悪心がよくみられる副作用であり、癌患者（特に化学療法を受けている患者）では管理が必要になる場合があるという点に医療従事者は留意する必要がある。また、ブプロピオンは痙攣発作のリスクを高めるため、脳転移のある患者への投与は避けるべきである。痙攣発作のリスクがある患者では、バレニクリンは注意して使用する必要がある。個々のレジメンのエビデンスに関する考察については、「*薬物療法の原則*」の節を参照のこと。

当委員会は一般原則として、後続の薬物療法の選択肢のいずれかに進む前に、2 つの初回治療のうち望ましいアプローチ（併用 NRT およびバレニクリン）の両方を試みることを推奨する。併用 NRT またはバレニクリンは初回の薬物療法における望ましい選択肢であるが、一部の患者（抑うつ

または疲労の症状がみられる患者や NRT/バレニクリンに耐えられない場合など）にはブプロピオンまたはブプロピオン/NRT の併用が適切となる場合がある。詳細については、下記の「喫煙再発または喫煙継続となった場合の治療」の節を参照のこと。薬物療法は常に行動カウンセリングと組み合わせて行うべきである。

フォローアップ

喫煙状況と薬物療法の毒性に関する評価は、禁煙開始から 3 週間以内（1 週間以内が望ましい）と 12 週後の少なくとも 2 つの時点で、対面または電話/遠隔診療で実施する。評価は薬物療法の終了後約 12 週間以内に実施し、その後も定期的に継続する。ニコチン離脱症状は、典型的には禁煙開始から 48～72 時間後に最も強くなり、約 2～3 週間持続してから沈静化する。薬物療法の有効性と毒性を評価するため、禁煙治療の開始から 2 週間以内に初回のフォローアップを実施することが重要である。すぐに禁煙をしない患者では、離脱症状が治まってから禁煙を開始してもよい。そのため、短期的な一時的喫煙があっても治療を継続するよう勧め、必要に応じて薬物療法の用量または行動療法の頻度を調整すべきである²⁰⁷。望ましくない副作用が現れた場合にも用量調整が必要になることがある。

可能であれば、計画した来院または個人/集団療法の際に対面でのフォローアップを実施することが望ましい。積極的な癌治療を受けている患者では、負担を最小限に抑えるため、行動療法は腫瘍科受診時に医療チーム内の訓練を受けたメンバーが実施してもよい。別の選択肢として電話連絡または遠隔診療もある。フォローアップでは、喫煙再発のリスクを評価し、必要に応じて薬物療法の用量や種類を調整することを考慮する。一時的喫煙や喫煙再発が起きる可能性はあるが、これは予想される事態であり、管理可能である。治療期間中は綿密なフォローアップを継続する。12 週時点では対面または電話/遠隔診療で喫煙状況を評価すべきである。薬物療

法のコースが 12 週間を超える場合は、コース終了時に再度評価を実施すべきである。

患者が禁煙を継続している場合は、6 および 12 カ月時点で対面または電話/遠隔診療での追加のフォローアップを実施する。禁煙を継続させるために動機づけを実施すべきである。臨床的な必要に応じて、薬物療法の期間を 6 カ月以上に延長することもできる。バレニクリンは、禁煙の継続を目的として最長で 1 年間使用することができる。喫煙が再発した患者には、二次治療を考慮してもよい。

喫煙再発または喫煙継続となった場合の治療

喫煙を継続している患者と喫煙再発となった患者については、初回治療の有効性と薬物療法へのアドヒアランスを評価すること。当委員会は、この状況では 2 つの選択肢のいずれかを推奨している。1 つ目の選択肢は、初回治療を継続または再開し、追加の行動療法を行うというものである。2 つ目の選択肢は、他の望ましい選択肢（併用 NRT またはバレニクリン [どちらもカテゴリー1]）への切替えである。これらのレジメンには常に追加の行動療法を併用すべきである。ほとんどの状況では、次の薬物療法の選択肢の進む前に、初回治療での 2 つの望ましいアプローチ（併用 NRT とバレニクリン）の両方を試みるべきである。ただし、一部の患者（抑うつまたは疲労の症状がみられる患者や NRT/バレニクリンに耐えられない場合など）にはブプロピオンまたはブプロピオン/NRT の併用が適切となる場合がある。治療法を継続するか切り替えるかの決定は、過去の禁煙の成否、患者の希望、治療の毒性および臨床状態の変化（予定手術など）に基づいて判断すべきである。

次の薬物療法の選択肢としては、併用 NRT+ブプロピオンやブプロピオンの単剤投与などがある。ブプロピオンは痙攣発作のリスクを高めるため、脳転移のある患者への投与は避けるべきである。更なる喫煙再発がみられ

る場合は、薬物療法の延長を考慮することができる²⁰⁸。行動療法の追加または強化も選択肢の1つである。

治療法の切替え後または実施中のレジメンの用量調整後には、それから3週間以内と12週間の治療終了後にフォローアップを実施すべきである。喫煙状況を再評価すべきである。禁煙を継続している患者には、臨床的な必要に応じて、薬物療法のコースを延長することができる。禁煙成功から6および12ヵ月後に追加のフォローアップを実施することが推奨される。

薬物療法の原則

一般原則

初めて禁煙を試みる場合は、少なくとも12週間は併用NRTまたはバレンクリンを使用することが推奨される。禁煙を継続させるために治療を延長してもよいが²⁰⁸、可能であれば治療期間が不必要に長くないように努める。研究結果から、禁煙治療の特定のレジメンは1コースが長いほど7日間禁煙率が高くなることが示唆されている²⁰⁹。

薬物療法の開始から1週間以内にフォローアップを実施することが望ましい推奨であるが、予定されている腫瘍科受診に合わせるために3週間後まで延長することも可能である。喫煙再発または喫煙継続となった場合の選択肢としては、最初の薬剤の継続と別の望ましい薬剤への切替えがある。臨床的に適応な必要に応じて、用量の調整を考慮すべきである。喫煙量の減少を追跡すべきである。減煙の試みが滞った場合や完全な禁煙が困難な場合には、別のレジメンによる薬物療法を考慮すべきである。

ほとんどの場合、禁煙のための初回の薬物療法に関連する副作用はごく軽微であり、喫煙のリスクと比べれば許容可能と考えられる。禁煙のための薬物療法による精神神経学的な有害作用に関して市販後の症例報告をレビ

ューした結果から、かつては安全性上の懸念がいくらか報告されていたが²¹⁰、最近の大規模なデータ解析により、これらのレジメンの安全性が裏づけられている^{211,212}。禁煙に向けた最初のアプローチで重篤な副作用が現れることは極めてまれであるが、医療従事者は製品の添付文書を参照して、可能性のある副作用と警告の完全な一覧を確認すべきである。

最良の結果と成功を得やすくするには薬物療法へのアドヒアランスが重要であり、薬物療法へのアドヒアランスを促進して改善するために考案された介入が多数の研究で検討されている^{207,213}。

以下では、様々な臨床試験で得られたデータについて考察する。この考察には、267の研究（参加者数は計101,804例）で得られた薬理学的介入に関するデータを対象としたCochranネットワークによるメタアナリシスの結果が含まれている²¹⁴。この研究では、禁煙治療の開始から少なくとも6ヵ月後時点での禁煙継続または禁煙期間の延長が良好な治療効果とみなされた。有害な影響は、治療に関連した重篤な有害事象の発生率によって測定された。

初回治療の選択肢

本ガイドラインでは、癌患者に対して併用NRTまたはバレンクリンに行動療法と組み合わせる初回治療を推奨している²¹⁵。初回治療用の最初のレジメンを継続している間に喫煙継続または喫煙再発となった場合は、最初のレジメンで治療を継続するか、初回治療用の他の選択肢に切り替えるべきである。後続の治療選択肢を試みる前に、初回治療用の望ましい選択肢を両方とも試すべきである。初回治療の望ましい選択肢の有効性および安全性データを以下に要約する。

併用ニコチン代替療法

有効性

NRT はタバコに代わってニコチンを供給する方法であり、禁煙中に生じるニコチン離脱症状を軽減する目的で使用する事ができる。長時間作用型のニコチン製剤と即効性のニコチン製剤を組み合わせる併用 NRT (combination nicotine replacement therapy) (訳注: ニコチンパッチとニコチンガムの併用) が喫煙者にとって最も有益と考えられる^{195,214,216,217}。2013 年に発表された Cochrane ネットワークによるメタアナリシスのデータは、ニコチンパッチ (OR=1.43; 95%CI, 1.08-1.91) やニコチンガム (OR=1.63; 95%CI, 1.21-2.2)、その他の様々な剤形 (インヘラー、トローチ、スプレー、錠剤など) (OR=1.34; 95%CI, 1.0-1.8) など各剤形のニコチン製剤の単独使用に対する併用 NRT の優越性を裏づけるものであった²¹⁴。ニコチン製剤はいずれの剤形でもプラセボより優れていることがデータから示されているが²¹⁸、併用 NRT を採用した喫煙者では禁煙成功率が 3 倍近く高かった (OR=2.73; 95%CI, 2.07-3.65)²¹⁴。パッチと短時間作用型ニコチン製剤による併用 NRT は、単一の剤形による NRT と比べて禁煙のオッズを改善させた (OR=1.34; 95%CI, 1.18-1.51)^{214,219}。

NRT の成否は、禁煙補助としての行動療法の併用にかかっているようである。大規模な集団研究では、市販のニコチン製剤で得られた禁煙率は禁煙補助を一切用いなかった患者と同程度であった。NRT に行動療法を追加した場合には、成功のオッズが 3 倍近くまで上昇した²⁰¹。

安全性

ヒトにおける併用 NRT の安全性は実証済みであり、そのベネフィットは潜在的リスクを上回ると考えられる²²⁰。重要な点として、NRT (併用 NRT を含む) を受ける患者の血中ニコチン濃度は紙巻きタバコで喫煙し

た場合よりも有意に低くなるということを医療従事者は知っておくべきである²²¹⁻²²³。実際、併用 NRT では過少投与になることが多く²⁰⁴⁻²⁰⁶、ニコチンの過量投与もありうるが、まれであり、通常は短時間である。したがって、医療従事者と喫煙者は、禁煙の開始や持続を推し進める方法として NRT を断念すべきではない。最近のレビューでは、禁煙の方法として NRT を採用しても重篤な心血管系の有害事象は増加しないことが示唆されている^{224,225}。ニコチン製剤の使用で心筋梗塞がまれに報告されているが、NRT が心筋梗塞や心血管疾患のリスクを高めることを示す十分なエビデンスは得られていない^{218,219,225,226}。大規模な症例集積研究のデータからは、急性冠症候群の患者でニコチン製剤の使用に伴うリスクの上昇は示されていない^{227,228}。

ニコチン製剤の安全性は従来、ニコチンの生物活性のほか、この薬物が特定の種類の癌細胞の増殖を促進する可能性を示唆したエビデンスを踏まえて評価されてきた²²⁹。一部の *in vitro* データから、ニコチンが小細胞肺癌細胞の悪性度を高め²³⁰、肺癌細胞¹⁴⁰⁻¹⁴² および鼻腔上皮細胞¹⁴³ を用いたモデルで化学療法抵抗性を誘導し、膀胱癌細胞およびマウスモデルで化学療法抵抗性と転移を促進することが示唆された¹⁴⁴。一方で、生理的濃度のニコチン曝露は肺癌マウスモデルにおける腫瘍形成に影響を及ぼさないことを示唆した研究もある^{231,232}。さらに、ヒトにおいてニコチン製剤が癌を引き起こす可能性を示唆した十分なエビデンスは得られていない²³¹⁻²³⁵。研究でのニコチン製剤の使用と喫煙曝露を記録した Lung Health Study の参加者 3320 例から得られたデータの評価では、NRT は肺癌の有意な予測因子ではないが、喫煙は有意な予測因子であることが明らかになった²³⁴。

バレニクリン

有効性

バレニクリンは、 $\alpha 4\beta 2$ ニコチン性アセチルコリン受容体に対する部分作動薬であり、ニコチン製剤ではない。バレニクリンは脳の報酬系においてニコチンの作用を部分的に模倣すると同時に、喫煙によるニコチンの結合を競合的に阻害する²³⁶。

複数の系統的レビュー/メタアナリシスにより、バレニクリンは禁煙のための単剤の薬物療法としては最も有効な選択肢として同定されている^{214,237,238}。ただし、薬物療法へのアドヒアランスが禁煙成功の重要な因子となる²⁰⁷。Cochrane ネットワークによるメタアナリシスでは、バレニクリンはプラセボと比べて禁煙のオッズをほぼ3倍上昇させたと報告された（OR=2.88；95%CI、2.40–3.47）²¹⁴。累積データを直接比較した研究では、バレニクリンがブプロピオン（OR=1.59；95%CI、1.29–1.96）や単一の剤形による NRT（ニコチンパッチ、ニコチンガム、その他の剤形）（OR=1.57；95%CI、1.29–1.91）より有効であったことが示唆されている²¹⁴。バレニクリンが禁煙を促進する可能性は、2 つ以上の剤形を併用する NRT と同程度とみられるため（OR=1.06；95%CI、0.75–1.48）、患者の状況によっては、どちらも勧めることができる²¹⁴。

二重盲検 RCT である EAGLES 試験の結果（n=8144）が最近公表され、バレニクリン群においてプラセボ群（OR=3.61；95%CI、3.07–4.24）、ニコチンパッチ群（OR=1.68；95%CI、1.46–1.93）またはブプロピオン群（OR=1.75；95%CI、1.52–2.01）より高い禁煙率が達成されたことが示された²³⁹。特に癌患者を対象として最近実施されたバレニクリンの有効性試験では、12 週時点で参加継続率は 84%、禁煙率は 40%という結果であった。副作用プロファイルは一般集団で観察されたものとほぼ同じ

で、禁煙の効果により時間の経過とともに認知機能が改善し、負の感情が減少していた²⁴⁰。

バレニクリンは減煙にも有効である可能性がある。1,510 例が登録された臨床試験では、禁煙の意思はないが徐々に喫煙量を減らしたいと考えている患者にバレニクリンを 24 週間投与したところ、効果的に禁煙が促進されたことが明らかにされた²⁴¹。したがって、この薬剤は急な禁煙ができない患者やその意思がない患者にとって 1 つの選択肢となる。喫煙者 1,236 例を対象とした臨床試験では、バレニクリンによる維持療法をさらに 12 週間追加することで初回治療で禁煙に成功した患者の禁煙維持に役立ったことが示された²⁴²。さらに、別の RCT では、バレニクリンの投与歴がある患者（n=498）に対する再投与が有効で、忍容性も良好であったことが示された²⁴³。

いくつかの研究により、標準用量のバレニクリン投与で十分な効果が得られなかった患者ではバレニクリンの用量を標準の 2mg/日を超えて増量することで治療効果が高まる可能性も示唆されている^{244–246}。喫煙者 503 例を対象とした二重盲検 RCT では、標準用量の 2mg から徐々に増量（最高 5mg/日まで）したが、喫煙欲求およびニコチン離脱症状の頻度低下や禁煙率の上昇を示唆するエビデンスは得られなかった²⁴⁴。ただし、一部の被験者では増量によって悪心や嘔吐などの有害事象が悪化した^{244,246}。

安全性

バレニクリンの安全性は、有害作用（特に重篤な心血管事象と精神神経学的変化）のリスクを同定するために広範に検討されている。初期の第 III 相試験では、ブプロピオンまたはプラセボとの比較でバレニクリンが安全であり、忍容性は概ね良好であることが示され、認められた主な副作用は悪心、不眠症、異常な夢などで、発生率はそれぞれ約 28~29%、14%、10~13%であった^{247,248}。

バレニクリンの精神神経学的な有害作用に関する懸念は、精神疾患を有する喫煙者を対象として広範に検討されている²¹⁴。懸念を提起した症例報告がレビューされたが²¹⁰、禁煙に関する39のランダム化比較試験を対象とした2015年の系統的レビューとメタアナリシスでは、バレニクリンによって自殺または自殺企図、自殺念慮、抑うつもしくは死亡のリスクが増加する可能性を示唆するエビデンスは特定されなかった²¹²。別の試験では、うつ病またはその既往があつて安定した治療を受けている成人において、バレニクリンは不安および抑うつ症状を悪化させることなく禁煙率を上昇させたことが示された²⁴⁹。精神疾患がある個人(n=4,116)と精神疾患がない個人(n=4,028)の2つのコホートを登録した大規模二重盲検RCT(EAGLES試験)の結果が最近発表された。ニコチンパッチまたはプラセボと比較して、バレニクリンに精神神経学的事象の有意な増加は認められなかった。バレニクリン群では、ブプロピオン+ニコチンパッチ群やプラセボ群より禁煙率が有意に高かった²³⁹。

心血管リスクも検討されている。重要な点として、RCTデータを対象とした最近の系統的レビューとメタアナリシスでは、バレニクリンと重篤な心血管系の有害事象との間に有意な関連は認められなかった^{214,224,250,251}。しかしながら、バレニクリンの心血管系に関する安全性は依然として関心の高いテーマとなっている²⁵²⁻²⁵⁴。

禁煙のために薬物療法を受けている患者164,766例(バレニクリン51,450例、NRT106,759例、ブプロピオン6557例)を対象とした2015年の後ろ向きレビューでは、バレニクリンとブプロピオンはどちらもNRTと比べて心血管事象と精神神経学的事象(抑うつ、自傷行為)のリスクを増加させなかったことが示された²⁵⁵。当委員会は安全上のリスクに関する最新のエビデンスに基づき、バレニクリンは安全であり、喫煙習慣のある癌患者に使用した場合のリスク/ベネフィット比は良好であると考えている。

まれではあるが、痙攣発作のリスク上昇がバレニクリンによる治療を受ける患者において懸念になる場合がある^{256,257}。脳転移があり痙攣発作の既往があるかそのリスクが高い患者では、バレニクリンは慎重に使用すべきである。

二次治療の選択肢

本ガイドラインで推奨している二次治療の選択肢は、併用NRT+ブプロピオンとブプロピオンの単剤投与である。現在のところ、この状況で他のレジメンは推奨していない。しかしながら、当委員会は他のレジメン(例えば、バレニクリン+併用NRT、バレニクリン+ブプロピオン、ノルトリプチリン、クロニジン)の評価が進行中であることを認識している。本ガイドラインの更新時には、当委員会が定期的に他のレジメンのエビデンスをレビューしている。以下で様々なレジメンのデータを要約する。

推奨レジメン

ブプロピオン+NRT

英国で実施された大規模試験(n=1,071)では、NRT単独、ブプロピオン単独およびNRT+ブプロピオンの有効性が検討された²⁵⁸。すべての被験者が薬物療法による介入に加えて7週間の行動療法による支援を受けた。6ヵ月後のフォローアップ時点での禁煙率は24.2~27.9%となり、コホート間で有意差は認められなかった。いくつかの望ましくない副作用がNRTよりブプロピオンで多くみられたが(睡眠障害、口内乾燥、頭痛、悪心など)、ブプロピオン単独と比べて併用療法の副作用に有意差は認められなかった。ブプロピオン群では重篤な有害事象が5件発生し、内容はアレルギー反応(n=3)、精神神経症状(n=1)および胸痛(n=1)であった。うつ病の既往がある患者でブプロピオンの有効性が高くなる傾向が認められた($\chi^2 = 2.86$ 、 $P = 0.091$)。

二重盲検 RCT において、1 日当たりの喫煙本数が 15 本以上の喫煙者 893 例を対象としてブプロピオン+NRT、ブプロピオン単独、ニコチンパッチ単独およびプラセボが比較された。12 ヶ月時点で最も禁煙率が高かったのは、ブプロピオン+NRT 群（35.5%）とブプロピオン単独群（30.3%）であったが、これらの群の間では有意差は認められなかった²⁵⁹。統合失調症患者を対象として併用 NRT および行動療法へのブプロピオンの追加を検討した比較的小規模の RCT では、併用薬物療法によって減煙および禁煙が促進されたことが示唆されたが、治療中止後の喫煙再発の頻度が高いことも示された²⁶⁰。この併用を検討した 12 の試験を対象とした 2014 年のメタアナリシスでは、ブプロピオンへの NRT の追加に伴う禁煙率の有意な改善傾向は認められなかった²⁶¹。

ブプロピオン

ブプロピオンは、当初はうつ病の治療薬として承認されたが、禁煙補助薬としても有効であることが明らかとなった。ドパミン系とアドレナリン系に対する作用に加えて、ニコチン性アセチルコリン受容体の阻害薬としても作用する。44 の試験を対象とした 2014 年の Cochrane review では、RR が 1.62（95%CI：1.49–1.76）という結果が示された²⁶¹。EAGLES 試験（n=8,144）の最新の結果からは、ブプロピオン群の禁煙率がプラセボ群より優れていたことが明らかになった（OR=2.07；95%CI、1.75–2.45）²³⁹。有効性はニコチンパッチと同程度であったが、バレニクリンよりは低かった。ブプロピオンが特にうつ病患者の禁煙治療薬として有益であることを示唆するエビデンスもある^{258,262}。また、ブプロピオンによる治療期間の延長が、禁煙に成功した患者の喫煙再発を予防する上で役立つ可能性もある²⁶³。

ブプロピオンは痙攣発作の閾値を低下させるが、禁煙を目的に投与を受けた患者で痙攣発作が起こるリスクは 0.1%であることが臨床試験データのメタアナリシスで明らかにされている²⁶¹。脳転移があり痙攣発作の既往

があるかそのリスクが高い患者では、ブプロピオンの使用は避けるべきである。

精神神経学的作用もブプロピオンによる安全性上の懸念として特定されているが、その程度はバレニクリンの場合よりも低い²¹⁰。しかしながら、最近の系統的レビューによると、禁煙を目的として処方されたブプロピオンに関連した重篤な精神神経学的有害事象の発生はまれであったことが示されており、これには精神疾患患者を対象としたブプロピオンの研究も含まれている^{214,264}。EAGLES 試験では、ニコチンパッチまたはプラセボとの比較でブプロピオンに精神神経学的有害事象の有意な増加は認められなかった²³⁹。

同様に、重篤な心血管系の有害作用が発生するリスクについても、禁煙を目的としたブプロピオンの使用ではリスクは上昇しないことが最近のメタアナリシスで示されている^{214,224,261}。

その他のレジメン

以上の他にも禁煙用の薬物療法レジメンがいくつか臨床試験で検討されているが、現時点では、当委員会では既存のデータに基づき、そのいずれも推奨していない。以下では情報提供を目的として、それらの研究で得られたデータを要約する。

バレニクリン+NRT

喫煙者 435 例を対象とした研究により、バレニクリンによる治療にニコチンパッチを追加することで、投与終了時点（12 週）、24 週時点および 6 ヶ月後のフォローアップ時点での禁煙率が有意に上昇したことが明らかにされた²⁶⁵。バレニクリン/NRT とバレニクリン/プラセボとの比較では、皮膚反応が併用療法で増加したこと（14.4% vs. 7.8%、 $P=0.03$ ）を除けば、それ以外の副作用の発現率に有意差は認められなかった。しかしな

がら、喫煙者 341 例を対象とした RCT では、バレニクリン単独群と比較してバレニクリン+ニコチンパッチ併用群で 12 週および 24 週時点の禁煙率に上昇は認められなかった²⁶⁶。バレニクリンにニコチンパッチを追加しても副作用プロファイルに大きな変化は生じなかった。同様に、117 例を対象とした試験でも、バレニクリンに NRT を追加することで、設定した禁煙開始日から 1、4 または 12 週後の時点での禁煙率が上昇したことを示すエビデンスは得られず、有害作用についても群間差は認められなかった²⁶⁷。

バレニクリン+ブプロピオン

ニコチンパッチによる一次治療で十分な反応が得られなかった喫煙者を対象とした RCT (n=222) において、バレニクリンとブプロピオンの併用療法が二次治療の選択肢であるバレニクリン単独より有効とみられる結果が得られた²⁶⁸。この傾向は、男性の喫煙者とニコチン依存度が高い喫煙者でより顕著であった。副作用についてはバレニクリン+ブプロピオンとバレニクリン単独の間で有意差は認められず、減量を必要とした患者の割合はそれぞれ 11.5%と 24.8%であった。主な副作用は、鮮明な夢、味覚の変化、口渇、不眠症および易怒性であった。バレニクリン+ブプロピオンとバレニクリン単独を比較した別の研究 (n=316) では、併用療法により長期の禁煙達成が増加したが、12 および 26 週後のフォローアップ時点での 7 日間禁煙率に影響は認められず、52 週時点でも有意な群間差は認められなかった²⁶⁹。この研究では、併用療法群の方がバレニクリン単独群より不安 (7.2% vs. 3.1%, $P=0.04$) および抑うつ症状 (3.6% vs. 0.8%, $P=0.03$) の発生頻度が高かった。最近の RCT (n=385) では、バレニクリンにブプロピオンを追加しても 12 カ月時点の禁煙継続率はバレニクリン単独と比較して改善しなかったが、どちらのレジメンもプラセボより優れていた²⁷⁰。

ノルトリプチリンおよびクロニジン

三環系抗うつ薬のノルトリプチリンと降圧薬のクロニジンの適応外使用について、ある程度の有効性が示唆されている。

Cochrane ネットワークのレビューにより、ノルトリプチリンとプラセボを比較した臨床試験が 6 つ特定され、統合した RR は 2.03 (95%CI : 1.48-2.78) であった²¹⁴。しかしながら、NRT の補助としての明確なベネフィットは認められなかった^{214,271}。いくつかの研究でクロニジンが禁煙補助薬としてプラセボより優れていることを示すデータが得られているが、すべての研究で統計学的に有意な効果が認められているわけではない。また、クロニジンのベネフィットは用量依存的な副作用の増加によって相殺される可能性がある。6 つの研究を対象とした 2013 年の Cochrane ネットワークによるレビューでは、統合した RR が 1.63 (95%CI : 1.22-2.18) という結果であった²¹⁴。

行動療法の原則

一般原則

本ガイドラインでは、行動療法の指針として以下の原則が提示されているが、それらは既存のエビデンス、診療ガイドラインおよび専門家のコンセンサスを検討して策定されたものである^{202,203,220}。

当委員会は、最良の結果を得るために行動療法と薬物療法を併用することを推奨する。実際、禁煙のためのカウンセリングによって患者の満足度が高まることが研究によって示唆されている^{17,18}。41 の研究を対象として 2012 年に行われた系統的レビューにより、このアプローチの有効性が裏づけられた²⁰²。さらに、2014 年に発表された大規模な集団研究では、禁煙治療に行動療法の要素を追加することの「実世界での有効性」が裏づけられた²⁰¹。また、頭頸部癌患者 1,239 例のデータを対象として 2016 年に

実施されたメタアナリシスでは、通常の治療（NRT）にカウンセリングを追加することで禁煙率が向上することが示された²⁷²。

行動療法は、動機づけを強化し、薬剤使用の至適な戦略と薬物療法へのアドヒアランスを支援できる可能性がある。可能であれば、行動療法は禁煙治療専門医か禁煙の動機づけと行動療法の訓練を受けた専任スタッフ（看護師、医療助手、保健教育担当者）が行うべきである。

一般原則として、簡潔な助言や短時間のカウンセリングよりも集中的な行動療法を行う方が望ましい²⁰³。行動療法には測定可能な用量反応性があり、回数を増やし、1回の時間を長くするほど良好な結果が得られることを裏づけるエビデンスがある^{203,273}。

当委員会は、初回のカウンセリングを禁煙開始から3週間以内に行うことを推奨しているが、大半の喫煙者では1週間以内に喫煙再発となるため、1週間以内の実施が望ましい²⁷⁴。当委員会は集中的な行動療法を、最低10分（通常は30分以上）のセッションを12週間以内に4回以上（対面で集団または個人）実施することと定義している。複数の薬物療法を通じて禁煙が進展するにつれて、行動療法も徐々に強化していき、必要に応じて専門の医療従事者（精神科医、精神分析医など）に紹介すべきである。また、行動療法を6ヵ月以上延長することが喫煙再発の予防に有益であることも複数の研究によって実証されている²⁷⁵⁻²⁷⁷。重要な点として、集中的な治療が行えない場合は、短時間のカウンセリングを実施すべきである。たった数分間の短いカウンセリングでも、わずかではあるが有意な改善につながることが示されている^{48-51,278,279}。

最も成功しやすい行動療法の戦略では、患者が対処技能を習得し、支援と教育を受ける実際的なカウンセリングを採用している。理想的には、行動療法を計画する際に患者のニコチン依存度、過去の禁煙の試み、使用している禁煙補助を考慮に入れるべきである。そうすれば、ニコチン離脱症状

や環境的な喫煙の誘因、ストレスの多い状況に対処するための個別化した戦略を患者に提供することができる。例えば、ストレス管理を改善するために考案された認知行動療法プログラムを追加したことで、標準的な禁煙治療を受ける対照と比べて禁煙率が向上したという報告がある²⁸⁰。

ニコチン離脱症状と喫煙欲求は、典型的には禁煙開始後48～72時間で最も強くなり、約2～3週間持続してから徐々に治まっていくが、医療従事者はこれらに対する患者の準備を整えるべきである²⁸¹⁻²⁸³。

行動療法を行う上では、いくつかの手段を用いることができる。カウンセリングは、対面、電話または遠隔診療による遠隔形式⁵²、ウェブベースの介入など、様々な状況で実施することができる^{284,285}。対面での効果的なカウンセリングは、個人セッションあるいは集団療法として実施することができる^{286,287}。また、印刷物²⁸⁸や携帯電話の「アプリ」²⁸⁹⁻²⁹¹を用いて行動療法を実施することも可能である。ただし、メディアベースの行動介入（特に携帯電話を用いるもの）には診療ガイドラインへの準拠の程度に差がみられる可能性があることを医療従事者は認識しておくべきである²⁹²。

最近の研究では、カナダ人の癌患者を対象として禁煙に関する情報提供に対する患者の選好が検討された。最も多くの患者が好んだ情報提供手段は印刷物（45%）で、続いて電話サポート（39%）、臨床医との会話（29%）、ウェブサイトの情報（15%）、支援団体（11%）の順であった。比較的若年の患者（45歳以下）は電話による禁煙に関する助言を好む傾向が強く、比較的高齢の患者は印刷物を好んだ²⁹³。患者の選好、病歴および資源の利用可能性を参考にして特定の手段を選択すべきである。

禁煙できない患者には、可能であれば、禁煙クリニックへの紹介が勧められる。専門的な医療資源が限られている場合でも、効果的な行動カウンセリングを行うことができる。例えば、医療従事者による短時間のカウンセ

リングで、わずかではあるが重要な禁煙率の上昇が認められている⁴⁸⁻⁵⁰。さらに、対面のカウンセリングを提供できない状況では、クイットラインによる行動支援が不可欠である⁵²。例えば、クイットラインでのカウンセリングに併用 NRT を追加したことで禁煙成績が改善されたという報告がある²⁹⁴。

癌患者に対する行動療法の個別化

資源的に可能であれば、専門の治療施設は癌患者に特有のニーズに対応する個別化された禁煙治療プログラムを提供するか、そのような専門サービスを提供している外部の資源（クイットラインなど）を紹介すべきである。積極的な癌治療を受けている患者には、余分に予約をとる必要がないよう、予定された腫瘍科の来院時に行動療法を実施してもよい。入院中に開始する介入も成功を収めている。入院中の集中的な行動介入と退院後 1 ヶ月以上のフォローアップによって、禁煙率の上昇が認められた²⁷³。有益なサービスとしては、癌治療とその後の生存に特有の問題に焦点を合わせた個人および集団療法などが考えられ、これらは癌患者の治療経験のある臨床医が行うのが理想である。最近の研究では、禁煙のための資源に対する選好に年齢に応じた差がある可能性が示唆された²⁹³。

癌患者では精神疾患や重篤な精神的問題がみられることが多く、いくつかの大規模研究では、これらの有病率は 30～40%と報告されている²⁹⁵⁻²⁹⁷。不安、抑うつ、ストレスの頻度が高いことは、禁煙を試みている癌患者がこれらの一般的な喫煙/喫煙再発の誘因に直面して重大な問題が生じることを意味する。医療従事者は、喫煙者ではこれらの症状について、タバコ依存に対する治療の経過全体を通してルーチンに評価を行っていくべきである。癌患者、特に精神疾患の併存症を有する患者には、喫煙再発の可能性を高める癌に関連した問題を管理するために個別化した行動療法プログラムが非常に有益となる。このような患者が併存症としての物質依存症や

精神疾患を治療する訓練を受けた医療スタッフにアクセスできるようにするため、専門の禁煙プログラムへの紹介が必要になる場合がある。

動機づけの強化

すべての癌患者および癌生存者に禁煙を勧めるべきである。禁煙に対する動機づけを強化する戦略は、禁煙に対し両価性がみられる患者や禁煙の意思がない患者も含めて、すべての患者にとって有益である。動機づけ面接は、禁煙に対する動機づけを強化するエビデンスに基づくアプローチの 1 つであり、臨床医は共感を示しながら、患者に禁煙に対する両価性を検討させる。臨床医は患者の懸念を聞き返し、検証して要約するほか、患者が喫煙と基本的な価値観/目標（健康、育児など）との矛盾を特定する手助けをし、禁煙について自信がもてるように患者を支援する^{29,178,179}。

禁煙に対する動機づけ面接の有効性を検討した 28 の研究を対象とする 2015 年の Cochrane レビューでは、動機づけ面接によって簡潔な助言または通常の診療と比べて、禁煙成功率に中程度ではあるが意味のある上昇が認められた²⁹⁸。プライマリケア医による動機づけ面接の方が、カウンセラーが行う場合よりいくらか成功率が高いようであったが、どちらも有効であった。注目すべきことに、1 回だけの短時間の動機づけ面接（20 分未満）も有効であったことが示された²⁹⁸。最近の系統的レビューにより、癌患者の行動変容（禁煙を含む）を目的とする動機づけ面接の実施を支持するエビデンスが要約された²⁹⁹。

禁煙の意思を高める方法として、US Preventive Services Task Force（USPSTF）は、禁煙の個人的な関連性（Relevance）、喫煙継続の個人的なリスク（Risk）、個人的な禁煙の報酬（Rewards）、禁煙の障害の特定（Roadblocks）、毎回のメッセージの反復（Repeating）という「5R」を採用した動機づけ面接のモデルを推奨している²²⁰。このモデルでは、動機づけに用いる情報を個々の患者に関連したものとすることと、

臨床医と患者が協力して患者毎の喫煙リスクと禁煙達成時の報酬を特定することが勧められる。患者に禁煙の障害に気づかせることで、患者が報告した懸念に対処するための個別化された治療を提案することが可能になる。最後に、このモデルは患者が来院する度に動機づけ面接を繰り返すことを推奨するものであり、長期の禁煙を達成するには、禁煙の試みを繰り返す必要があるということを気づかせるものでもある。

代替の治療アプローチ

当委員会は、禁煙治療の代替アプローチについて入手可能なエビデンスのレビューを行った。禁煙を試みている間は、どのような禁煙方法を用いていようとも、すべての患者に対して動機づけと行動変容の支援を継続すること。その人気の高まりと幅広い普及を考慮し、禁煙目的の電子タバコに関する議論には特別な注意が払われている。これらのアプローチの安全性および有効性に関するデータは限られており、あるものも主に一般集団の研究で得られたものであるため、癌患者のデータは特に限られている。

当委員会は、代替療法単独または代替療法と標準的な禁煙方法の併用を推奨するだけの十分なエビデンスを確認できておらず、代替療法の使用を推奨していない。本ガイドラインでは、禁煙達成の遅れを回避するため、エビデンスに基づく禁煙方法を採用するよう推奨している。禁煙において一時的喫煙や喫煙再発はよくみられることであり、従来の治療法で禁煙の試みに失敗したことがあるとしても、有効性の証明されていない代替法の使用は正当化されない。代替療法について話し合う際には、医療従事者は、それらがエビデンスに基づく禁煙方法や癌治療と相互作用を起こす可能性について患者に助言すべきである。

電子タバコ/電子ニコチン供給システム

英語では e-cigs、vaping、juuling と呼ばれる電子タバコが広く使用されるようになったのは最近の出来事であるため、入手可能な文献は新しく、比較的限られており、特に癌患者など特定の集団に関するものはその傾向が強い。電子ニコチン供給システム (ENDS) は FDA の承認を受けた禁煙用医療機器ではない。以下では、禁煙用の電子タバコに関する最新のデータと専門家の意見について考察する。

いくつかの医療組織が ENDS に関して同様の方針声明を公表しており、ENDS の安全性と禁煙補助としての有効性を検討することが急務であるという点が強調されている。American Heart Association、American Cancer Society、AACR および ASCO は、ENDS が既存の喫煙行動を変化させる可能性があること、また関連する有益性や有害性に関して決定的なデータがないということを認識している^{300,301}。この分野の専門家の多くは、特定の集団に対し減煙および/または禁煙のための代替アプローチとして ENDS を提案できると認めている。しかしながら、これらの方針声明では、ENDS がニコチン依存症、可燃性タバコ製品の使用および喫煙行動の是正に影響を及ぼす可能性は不明であるという点も強調されている。2015 年 9 月の Final Recommendation Summary では、USPSTF は「現時点でのエビデンスは禁煙に ENDS を推奨するには不十分である。USPSTF としては、臨床医に有効性と安全性が確立された他の禁煙介入に喫煙者を導くよう推奨する」と結論した。³⁰² この推奨に対する更新作業が現在進行中である。

背景情報、安全性および有効性の概要、ならびに電子タバコの使用を取り巻く公衆衛生上の懸念については、Drope らと Glantz and Bareham のレビューを参照のこと^{303,304}。

一般集団における有効性

最初の直接比較として、RCT (n=886) で 4 週間以上の行動支援を併用して電子タバコと NRT (併用 NRT を許容) が比較された³⁰⁵。1 年時点の禁煙率は電子タバコ群と NRT 群でそれぞれ 18% と 9.9% であった (RR=1.83; 95%CI、1.30–2.58; $P<0.001$)。しかしながら、長期の電子タバコの使用が (特に禁煙者において) 初回治療の期間終了後も続けられたため、健康への影響は不明瞭であった³⁰⁵。診療の実態を調べた調査では、通常のタバコと電子タバコを併用していると回答した喫煙者では 6 カ月時点で禁煙中と回答する割合が高かったが、12 および 18 カ月時点になると、もはやこのパターンはみられなくなっていた³⁰⁶。

電子タバコの使用開始は、長期にわたる使用や電子タバコと紙巻きタバコの併用の継続につながる可能性がある。電子タバコのみまたは NRT のみを用いている患者では可燃性の紙巻きタバコのみを使用する患者と比較して毒性物質の検査値が低かったが、毒性物質への曝露量は電子タバコと可燃性の紙巻きタバコを併用している患者で最も多かった^{307,308}。ある前向きコホート研究では、比較的長期間の追跡によって電子タバコの使用、タバコ使用、これら両方の併用が比較された。24 カ月時点で、電子タバコ単独使用群では、タバコ単独喫煙群または併用群と比較してタバコの禁煙を継続している患者の割合が高かった (禁煙率はそれぞれ 61.1%、23.1%、26.0%)³⁰⁹。

2016 年には、いくつかの系統的レビューとメタアナリシスによって、いくらか相違のある知見が報告された。20 の対照研究 (2 つの臨床試験、15 のコホート研究、3 つの横断研究) を対象とした Kalkhoran と Glantz (2016) によるメタアナリシスでは、電子タバコの利用者が禁煙を達成する可能性は対照より 28% 低いと算定された (OR=0.72; 95%CI、0.57–0.91)³¹⁰。さらに 2 つのメタアナリシスでは、質の低いエビデンス

または非常に質の低いエビデンスに基づき、電子タバコは一部の喫煙者で減煙と禁煙に役立つ可能性がある^{311,312}と結論した。

英国で実施された成人 5863 名を対象とする大規模横断調査では、NRT および補助なしでの禁煙との比較により、禁煙を目的とする電子タバコの「実世界での有効性」が評価され、電子タバコの利用者は他のコホートと比べて禁煙を自己申告する頻度が高いことが明らかにされた (電子タバコ vs. NRT の OR=2.23; 95%CI、1.70–2.93; 電子タバコ vs. 補助なしの OR=1.38; 95%CI、1.08–1.76)³¹³。

癌患者を対象とした研究

ある研究では、総合癌センターで禁煙治療プログラムに登録された癌患者 1,074 例を対象として、電子タバコの使用について検討された³¹⁴。その結果、2012 年から 2013 年までに電子タバコの使用が 10.6% から 38.5% へと著しく増加したことが判明した。電子タバコの利用者 (胸部の癌または頭頸部癌の患者が最も多かった) は、ニコチン依存度が強く、過去に禁煙を試みた回数が多かった。フォローアップ (摂取後 6~12 カ月) 時点で禁煙していた割合は、電子タバコの利用者の方が非利用者より高いということはなく (OR=1.0; 95%CI、0.5–1.7)、癌患者の禁煙手段としての電子タバコの潜在的有益性に疑問を投げかける結果となった。米国の癌生存者を対象とした横断研究 (n=2695、非黒色腫皮膚癌は除外) では、紙巻きタバコの利用者または非喫煙者と比べて、紙巻きタバコの現喫煙者で電子タバコを使用している割合が高かった³¹⁵。以上の結果から、癌患者および癌生存者の電子タバコの使用方法を検討することの重要性が浮き彫りになった。

禁煙を試みている頭頸部癌患者 106 例を対象とした横断研究では、電子タバコ使用による紙巻きタバコの喫煙の減少は認められなかった。電子タバコの非利用者では、利用者と比べて禁煙率が有意に高かった (72% vs.

39%、 $P=0.0057$)³¹⁶。別の横断研究では、電子タバコを当時使用していた 121 例の癌患者を対象として調査が行われた。電子タバコ使用者の 81%が電子タバコの使用を開始した動機を禁煙と回答したが、51%は可燃性の紙巻きタバコと電子タバコを併用しているとも回答した。さらに、70%以上の患者が電子タバコの使用について癌治療を担当する医療従事者と話し合いを行わなかったと回答した。また、調査対象となった患者は NRT より電子タバコを好んでいたことも示された³¹⁷。

NCCN の推奨

新たなエビデンスが報告されているが、禁煙における電子タバコの単独使用やエビデンスに基づく禁煙法との併用を推奨できるだけの十分なエビデンスの集積には至っていない。また、癌患者における電子タバコ使用の安全性および有効性についても、十分なエビデンスはない。さらに、実診療での使用実態や行動療法の追加などの因子が電子タバコの有効性と安全性にどのような影響を及ぼすかも不明である。

当委員会は、エビデンスに基づく方法の代わりに電子タバコを使用することはリスクが明らかでないということを患者によく説明するよう推奨している。禁煙を試みる間は継続的に支援を提供すること。エビデンスに基づく方法を推奨しても電子タバコの使用を選択する患者に対しては、禁煙と行動カウンセリングを奨励すること。

その他の代替アプローチ

運動を基本とする介入については、これを支持するデータが非常に限られており、研究の規模が小さく、対照が不適切で、運動強度が不十分であるため、既存のエビデンスに基づいて結論を下すには限界がある³¹⁸。鍼治療や催眠法、栄養補助食品などの代替療法の使用を裏づける有効性データも不足している。2014 年に行われた鍼治療、指圧およびレーザー治療に

関するデータの系統的レビューでは、これらの禁煙法の裏付けとなるバイアスのない一貫したエビデンスは認められなかったが、エビデンスを統合した解析では、短期的に有益となる可能性が示唆された³¹⁹。鍼治療の有効性は NRT より劣ると報告され、禁煙を目的とする電気刺激を支持するエビデンスは認められなかった。同様に、禁煙のための催眠術に関するデータの系統的レビューでも、このアプローチを支持する質の高いエビデンスは不十分であることが明らかにされた^{320,321}。いくつかの研究で報告された催眠術に関する有効性データの主張は、RCT データのレビューでは立証されなかった。これらの介入については、一般集団と癌患者のどちらの集団においても、質の高いエビデンスを提示するための対照研究を実施する必要がある。

参考文献

1. Smoking & Tobacco Use: Fast Facts. In: Office on Smoking and Health, Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/fast_facts/index.htm.
2. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 2014. Available at: <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019;69:7-34. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30620402>.
4. Cancer and tobacco use. CDC Vital Signs. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2016. Available at: <https://www.cdc.gov/vitalsigns/pdf/2016-11-vitalsigns.pdf>.
5. Lortet-Tieulent J, Goding Sauer A, Siegel RL, et al. State-level cancer mortality attributable to cigarette smoking in the United States. JAMA Intern Med 2016;176:1792-1798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27775761>.
6. Shiels MS, Chernyavskiy P, Anderson WF, et al. Trends in premature mortality in the USA by sex, race, and ethnicity from 1999 to 2014: an analysis of death certificate data. Lancet 2017;389:1043-1054. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28131493>.
7. Tseng TS, Lin HY, Moody-Thomas S, et al. Who tended to continue smoking after cancer diagnosis: the national health and nutrition examination survey 1999-2008. BMC Public Health 2012;12:784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22974404>.
8. Park ER, Japuntich SJ, Rigotti NA, et al. A snapshot of smokers after lung and colorectal cancer diagnosis. Cancer 2012;118:3153-3164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271645>.

9. Underwood JM, Townsend JS, Tai E, et al. Persistent cigarette smoking and other tobacco use after a tobacco-related cancer diagnosis. J Cancer Surviv 2012;6:333-344. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22706885>.
10. Westmaas JL, Newton CC, Stevens VL, et al. Does a recent cancer diagnosis predict smoking cessation? An analysis from a large prospective US cohort. J Clin Oncol 2015;33:1647-1652. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25897151>.
11. Westmaas JL, Alcaraz KI, Berg CJ, Stein KD. Prevalence and correlates of smoking and cessation-related behavior among survivors of ten cancers: findings from a nationwide survey nine years after diagnosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014;23:1783-1792. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25100826>.
12. Mayer DK, Carlson J. Smoking patterns in cancer survivors. Nicotine Tob Res 2011;13:34-40. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21097514>.
13. Toll BA, Brandon TH, Gritz ER, et al. Assessing tobacco use by cancer patients and facilitating cessation: an American Association for Cancer Research policy statement. Clin Cancer Res 2013;19:1941-1948. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23570694>.
14. Hanna N, Mulshine J, Wollins DS, et al. Tobacco cessation and control a decade later: American society of clinical oncology policy statement update. J Clin Oncol 2013;31:3147-3157. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897958>.
15. Gallaway MS, Tai E, Rohan EA. Smoking cessation treatment programs offered at hospitals providing oncology services. J Smok Cessat 2019;14:65-71. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30057648>.
16. Goldstein AO, Ripley-Moffitt CE, Pathman DE, Patsakham KM. Tobacco use treatment at the U.S. National Cancer Institute's designated Cancer Centers. Nicotine Tob Res 2013;15:52-58. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22499079>.

17. Barzilai DA, Goodwin MA, Zyzanski SJ, Stange KC. Does health habit counseling affect patient satisfaction? *Prev Med* 2001;33:595-599. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11716655>.

18. Conroy MB, Majchrzak NE, Regan S, et al. The association between patient-reported receipt of tobacco intervention at a primary care visit and smokers' satisfaction with their health care. *Nicotine Tob Res* 2005;7 Suppl 1:S29-34. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16036267>.

19. Weaver KE, Danhauer SC, Tooze JA, et al. Smoking cessation counseling beliefs and behaviors of outpatient oncology providers. *Oncologist* 2012;17:455-462. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22334454>.

20. Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Addressing tobacco use in patients with cancer: a survey of American Society of Clinical Oncology members. *J Oncol Pract* 2013;9:258-262. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23943904>.

21. Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Practice patterns and perceptions of thoracic oncology providers on tobacco use and cessation in cancer patients. *J Thorac Oncol* 2013;8:543-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23529191>.

22. Warren GW, Dibaj S, Hutson A, et al. Identifying targeted strategies to improve smoking cessation support for cancer patients. *J Thorac Oncol* 2015;10:1532-1537. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26317914>.

23. Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2287-2293. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16214906>.

24. Peters EN, Torres E, Toll BA, et al. Tobacco assessment in actively accruing National Cancer Institute Cooperative Group Program Clinical Trials. *J Clin Oncol* 2012;30:2869-2875. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689794>.

25. McAfee T, Babb S, McNabb S, Fiore MC. Helping smokers quit--opportunities created by the Affordable Care Act. *N Engl J Med* 2015;372:5-7. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25409263>.

26. Eng L, Alton D, Che J, et al. Awareness among patients with cancer of the harms of continued smoking [abstract]. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:179-179. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.5_suppl.179.

27. Twyman L, Bonevski B, Paul C, Bryant J. Perceived barriers to smoking cessation in selected vulnerable groups: a systematic review of the qualitative and quantitative literature. *BMJ Open* 2014;4:e006414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534212>.

28. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. Stigma, shame, and blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *BMJ* 2004;328:1470. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194599>.

29. Schnoll RA, Malstrom M, James C, et al. Correlates of tobacco use among smokers and recent quitters diagnosed with cancer. *Patient Educ Couns* 2002;46:137-145. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11867244>.

30. Morgan G, Schnoll RA, Alfano CM, et al. National cancer institute conference on treating tobacco dependence at cancer centers. *J Oncol Pract* 2011;7:178-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21886500>.

31. Mazza R, Lina M, Boffi R, et al. Taking care of smoker cancer patients: a review and some recommendations. *Ann Oncol* 2010;21:1404-1409. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20089563>.

32. Aigner CJ, Cinciripini PM, Anderson KO, et al. The association of pain with smoking and quit attempts in an electronic diary study of cancer patients trying to quit. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1449-1455. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26038362>.

33. Eng L, Qiu X, Su J, et al. The role of second-hand smoke exposure on smoking cessation in non-tobacco-related cancers. *Cancer* 2015;121:2655-2663. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25877384>.

34. Wells M, Aitchison P, Harris F, et al. Barriers and facilitators to smoking cessation in a cancer context: A qualitative study of patient, family and professional views. *BMC Cancer* 2017;17:348. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28526000>.

35. Carroll AJ, Veluz-Wilkins AK, Blazekovic S, et al. Cancer-related disease factors and smoking cessation treatment: Analysis of an ongoing clinical trial. *Psychooncology* 2018;27:471-476. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636795>.

36. Ramaswamy AT, Toll BA, Chagpar AB, Judson BL. Smoking, cessation, and cessation counseling in patients with cancer: A population-based analysis. *Cancer* 2016;122:1247-1253. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26881851>.

37. Day FL, Sherwood E, Chen TY, et al. Oncologist provision of smoking cessation support: A national survey of Australian medical and radiation oncologists. *Asia Pac J Clin Oncol* 2018;14:431-438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706029>.

38. Conlon K, Pattinson L, Hutton D. Attitudes of oncology healthcare practitioners towards smoking cessation: A systematic review of the facilitators, barriers and recommendations for delivery of advice and support to cancer patients. *Radiography (Lond)* 2017;23:256-263. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28687295>.

39. Nolan M, Ridgeway JL, Ghosh K, et al. Design, implementation, and evaluation of an intervention to improve referral to smoking cessation services in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30284040>.

40. Japuntich SJ, Luberto CM, Streck JM, et al. Integrating tobacco treatment into thoracic oncology settings: Lessons learned. *J Health*

Psychol 2016;21:2813-2823. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044717>.

41. Martinez E, Tatum KL, Weber DM, et al. Issues related to implementing a smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control* 2009;20:97-104. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18758971>.

42. Diaz DB, Brandon TH, Sutton SK, et al. Smoking relapse-prevention intervention for cancer patients: Study design and baseline data from the surviving SmokeFree randomized controlled trial. *Contemp Clin Trials* 2016;50:84-89. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27468664>.

43. Park ER, Ostroff JS, Perez GK, et al. Integrating tobacco treatment into cancer care: Study protocol for a randomized controlled comparative effectiveness trial. *Contemp Clin Trials* 2016;50:54-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27444428>.

44. U.S. National Library of Medicine. Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html. Accessed May 2015.

45. Carroll AJ, Veluz-Wilkins AK, Blazekovic S, et al. Cancer-related disease factors and smoking cessation treatment: Analysis of an ongoing clinical trial. *Psychooncology* 2017. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28636795>.

46. Gritz ER, Fingeret MC, Vidrine DJ, et al. Successes and failures of the teachable moment: smoking cessation in cancer patients. *Cancer* 2006;106:17-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16311986>.

47. Tang MW, Oakley R, Dale C, et al. A surgeon led smoking cessation intervention in a head and neck cancer centre. *BMC Health Serv Res* 2014;14:636. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25527115>.

48. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, et al. Physician advice for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD000165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728631>.

49. Coleman T. ABC of smoking cessation. Use of simple advice and behavioural support. BMJ 2004;328:397-399. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14962878>.

50. Aveyard P, Begh R, Parsons A, West R. Brief opportunistic smoking cessation interventions: a systematic review and meta-analysis to compare advice to quit and offer of assistance. Addiction 2012;107:1066-1073. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22175545>.

51. Lee SM, Landry J, Jones PM, et al. The effectiveness of a perioperative smoking cessation program: a randomized clinical trial. Anesth Analg 2013;117:605-613. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23868890>.

52. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2013;8:CD002850. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934971>.

53. Lichtenstein E, Zhu SH, Tedeschi GJ. Smoking cessation quitlines: an underrecognized intervention success story. Am Psychol 2010;65:252-261. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20455619>.

54. Sobus SL, Warren GW. The biologic effects of cigarette smoke on cancer cells. Cancer 2014;120:3617-3626. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043526>.

55. Rink M, Zabor EC, Furberg H, et al. Impact of smoking and smoking cessation on outcomes in bladder cancer patients treated with radical cystectomy. Eur Urol 2013;64:456-464. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23206854>.

56. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, et al. Impact of smoking status at diagnosis on disease recurrence and death in upper tract urothelial

carcinoma. BJU Int 2013;111:589-595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22642265>.

57. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The role of tobacco smoke in bladder and kidney carcinogenesis: A comparison of exposures and meta-analysis of incidence and mortality risks. Eur Urol 2016;70:458-466. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149669>.

58. Liss MA, White M, Natarajan L, Parsons JK. Exercise decreases and smoking increases bladder cancer mortality. Clin Genitourin Cancer 2017;15:391-395. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28007367>.

59. Braithwaite D, Izano M, Moore DH, et al. Smoking and survival after breast cancer diagnosis: a prospective observational study and systematic review. Breast Cancer Res Treat 2012;136:521-533. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053660>.

60. Boone SD, Baumgartner KB, Baumgartner RN, et al. Active and passive cigarette smoking and mortality among Hispanic and non-Hispanic white women diagnosed with invasive breast cancer. Ann Epidemiol 2015;25:824-831. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26387598>.

61. Passarelli MN, Newcomb PA, Hampton JM, et al. Cigarette smoking before and after breast cancer diagnosis: Mortality from breast cancer and smoking-related diseases. J Clin Oncol 2016;34:1315-1322. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26811527>.

62. Waggoner SE, Darcy KM, Fuhrman B, et al. Association between cigarette smoking and prognosis in locally advanced cervical carcinoma treated with chemoradiation: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 2006;103:853-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16815535>.

63. Gillison ML, Zhang Q, Jordan R, et al. Tobacco smoking and increased risk of death and progression for patients with p16-positive

and p16-negative oropharyngeal cancer. J Clin Oncol 2012;30:2102-2111. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565003>.

64. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Brenner H. Smoking and survival of colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Ann Oncol 2014;25:1517-1525. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24692581>.

65. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, et al. Smoking and survival of colorectal cancer patients: population-based study from Germany. Int J Cancer 2015;137:1433-1445. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25758762>.

66. Sharp L, McDevitt J, Brown C, Comber H. Smoking at diagnosis significantly decreases 5-year cancer-specific survival in a population-based cohort of 18 166 colon cancer patients. Aliment Pharmacol Ther 2017;45:788-800. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28176335>.

67. Japuntich SJ, Kumar P, Pendergast JF, et al. Smoking status and survival among a national cohort of lung and colorectal cancer patients. Nicotine Tob Res 2019;21:497-504. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29351659>.

68. Modesitt SC, Huang B, Shelton BJ, Wyatt S. Endometrial cancer in Kentucky: the impact of age, smoking status, and rural residence. Gynecol Oncol 2006;103:300-306. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16631234>.

69. Kountourakis P, Correa AM, Hofstetter WL, et al. Combined modality therapy of cT2N0M0 esophageal cancer: the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. Cancer 2011;117:925-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960497>.

70. Zheng Y, Cao X, Wen J, et al. Smoking affects treatment outcome in patients with resected esophageal squamous cell carcinoma who received chemotherapy. PLoS One 2015;10:e0123246. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874561>.

71. Platek AJ, Jayaprakash V, Merzianu M, et al. Smoking cessation is associated with improved survival in oropharynx cancer treated by chemoradiation. Laryngoscope 2016. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27346612>.

72. Hoff CM, Grau C, Overgaard J. Effect of smoking on oxygen delivery and outcome in patients treated with radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma--a prospective study. Radiother Oncol 2012;103:38-44. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22385797>.

73. Sharp L, McDevitt J, Carsin AE, 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;23:2579-2590. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25128401>.

74. Choi SH, Terrell JE, Bradford CR, et al. Does quitting smoking make a difference among newly diagnosed head and neck cancer patients? Nicotine Tob Res 2016;18:2216-2224. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27613928>.

75. Ehdaie B, Furberg H, Zabor EC, et al. Comprehensive assessment of the impact of cigarette smoking on survival of clear cell kidney cancer. J Urol 2014;191:597-602. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24018238>.

76. Keizman D, Gottfried M, Ish-Shalom M, et al. Active smoking may negatively affect response rate, progression-free survival, and overall survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. Oncologist 2014;19:51-60. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24309979>.

77. 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;34:1411-1419. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879416>.

78. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20093278>.

79. Tao L, Wang R, Gao YT, Yuan JM. Impact of postdiagnosis smoking on long-term survival of cancer patients: the Shanghai cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:2404-2411. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319070>.

80. Warren GW, Kasza KA, Reid ME, et al. Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. *Int J Cancer* 2013;132:401-410. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22539012>.

81. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, Kvale P. Smoking and lung cancer survival: the role of comorbidity and treatment. *Chest* 2004;125:27-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14718417>.

82. Kelemen LE, Warren GW, Koziak JM, et al. Smoking may modify the association between neoadjuvant chemotherapy and survival from ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:124-130. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26549109>.

83. Lin Y, Yagyu K, Ueda J, et al. Active and passive smoking and risk of death from pancreatic cancer: findings from the Japan Collaborative Cohort Study. *Pancreatol* 2013;13:279-284. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719601>.

84. Yuan C, Morales-Oyarvide V, Babic A, et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer survival [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35:1822-1828. Available at: <http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.71.2026>.

85. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* 2011;305:2548-2555. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693743>.

86. Darcey E, Boyle T. Tobacco smoking and survival after a prostate cancer diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat*

Rev 2018;70:30-40. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30055462>.

87. Chelghoum Y, Danaila C, Belhabri A, et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of acute myeloid leukemia. *Ann Oncol* 2002;13:1621-1627. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12377652>.

88. Shenker RF, McTyre ER, Ruiz J, et al. The Effects of smoking status and smoking history on patients with brain metastases from lung cancer. *Cancer Med* 2017;6:944-952. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401684>.

89. Ramamoorthy S, Luo L, Luo E, Carethers JM. Tobacco smoking and risk of recurrence for squamous cell cancer of the anus. *Cancer Detect Prev* 2008;32:116-120. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18639388>.

90. Wyszynski A, Tanyos SA, Rees JR, et al. Body mass and smoking are modifiable risk factors for recurrent bladder cancer. *Cancer* 2014;120:408-414. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122218>.

91. Ogihara K, Kikuchi E, Yuge K, et al. Refraining from smoking for 15 years or more reduced the risk of tumor recurrence in non-muscle invasive bladder cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2016;23:1752-1759. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671037>.

92. Bishop JD, Killelea BK, Chagpar AB, et al. Smoking and breast cancer recurrence after breast conservation therapy. *Int J Breast Cancer* 2014;2014:327081. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24693439>.

93. Han MA, Kim YW, Choi IJ, et al. Association of smoking history with cancer recurrence and survival in stage III-IV male gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1805-1812. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23904463>.

94. Joshu CE, Mondul AM, Meinhold CL, et al. Cigarette smoking and prostate cancer recurrence after prostatectomy. *J Natl Cancer Inst*

2011;103:835-838. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498781>.

95. Moreira DM, Aronson WJ, Terris MK, et al. Cigarette smoking is associated with an increased risk of biochemical disease recurrence, metastasis, castration-resistant prostate cancer, and mortality after radical prostatectomy: results from the SEARCH database. Cancer 2014;120:197-204. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24127391>.

96. Rieken M, Shariat SF, Kluth LA, et al. Association of cigarette smoking and smoking cessation with biochemical recurrence of prostate cancer in patients treated with radical prostatectomy. Eur Urol 2015;68:949-956. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26050111>.

97. Boyle JM, Tandberg DJ, Chino JP, et al. Smoking history predicts for increased risk of second primary lung cancer: a comprehensive analysis. Cancer 2015;121:598-604. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25283893>.

98. Shiels MS, 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;32:3989-3995. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25385740>.

99. Ford MB, Sigurdson AJ, Petrulis ES, et al. Effects of smoking and radiotherapy on lung carcinoma in breast carcinoma survivors. Cancer 2003;98:1457-1464. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14508833>.

100. van Leeuwen FE, Klokman WJ, Stovall M, et al. Roles of radiotherapy and smoking in lung cancer following Hodgkin's disease. J Natl Cancer Inst 1995;87:1530-1537. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7563187>.

101. Gajdos C, Hawn MT, Campagna EJ, et al. Adverse effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients. Ann Surg Oncol

2012;19:1430-1438. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22065194>.

102. Balduyck B, Sardari Nia P, Cogen A, et al. The effect of smoking cessation on quality of life after lung cancer surgery. Eur J Cardiothorac Surg 2011;40:1432-1437; discussion 1437-1438. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21498082>.

103. Erhunmwunsee L, Onaitis MW. Smoking cessation and the success of lung cancer surgery. Curr Oncol Rep 2009;11:269-274. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508831>.

104. Lugg ST, Tikka T, Agostini PJ, et al. Smoking and timing of cessation on postoperative pulmonary complications after curative-intent lung cancer surgery. J Cardiothorac Surg 2017;12:52. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28629433>.

105. Fukui M, Suzuki K, Matsunaga T, et al. Importance of smoking cessation on surgical outcome in primary lung cancer. Ann Thorac Surg 2019;107:1005-1009. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30610851>.

106. Ehlers SL, Gastineau DA, Patten CA, et al. The impact of smoking on outcomes among patients undergoing hematopoietic SCT for the treatment of acute leukemia. Bone Marrow Transplant 2011;46:285-290. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20479707>.

107. Mason DP, Subramanian S, Nowicki ER, et al. Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study. Ann Thorac Surg 2009;88:362-370; discussion 370-361. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632374>.

108. Sharma A, Deeb AP, Iannuzzi JC, et al. Tobacco smoking and postoperative outcomes after colorectal surgery. Ann Surg 2013;258:296-300. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059503>.

109. Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast

reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000;105:2374-2380. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10845289>.

110. Spear SL, Ducic I, Cuoco F, Hannan C. The effect of smoking on flap and donor-site complications in pedicled TRAM breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2005;116:1873-1880. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327598>.

111. Marin VP, Pytynia KB, Langstein HN, et al. Serum cotinine concentration and wound complications in head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2008;121:451-457. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300961>.

112. Crippen MM, Patel N, Filimonov A, et al. Association of smoking tobacco with complications in head and neck microvascular reconstructive surgery. *JAMA Facial Plast Surg* 2019;21:20-26. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30347003>.

113. Neugut AI, Murray T, Santos J, et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 1994;73:1615-1620. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8156488>.

114. Tucker MA, Murray N, Shaw EG, et al. Second primary cancers related to smoking and treatment of small-cell lung cancer. *Lung Cancer Working Cadre. J Natl Cancer Inst* 1997;89:1782-1788. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392619>.

115. Arnold M, Liu L, Kenter GG, et al. Second primary cancers in survivors of cervical cancer in The Netherlands: Implications for prevention and surveillance. *Radiother Oncol* 2014;111:374-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24833558>.

116. Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, et al. Effect of breast cancer radiotherapy and cigarette smoking on risk of second primary lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:392-398. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18202415>.

117. Chen AM, Chen LM, Vaughan A, et al. Tobacco smoking during radiation therapy for head-and-neck cancer is associated with

unfavorable outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:414-419. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20399030>.

118. Browman GP, Wong G, Hodson I, et al. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:159-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8417381>.

119. Zevallos JP, Mallen MJ, Lam CY, et al. Complications of radiotherapy in laryngopharyngeal cancer: effects of a prospective smoking cessation program. *Cancer* 2009;115:4636-4644. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19569250>.

120. Egestad H, Emaus N. Changes in health related quality of life in women and men undergoing radiation treatment for head and neck cancer and the impact of smoking status in the radiation treatment period. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18:339-346. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24877857>.

121. Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3651-3657. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12202666>.

122. Kucera H, Enzelsberger H, Eppel W, Weghaupt K. The influence of nicotine abuse and diabetes mellitus on the results of primary irradiation in the treatment of carcinoma of the cervix. *Cancer* 1987;60:1-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3581022>.

123. Rades D, Setter C, Schild SE, Dunst J. Effect of smoking during radiotherapy, respiratory insufficiency, and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:1134-1142. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18258387>.

124. Alsadius D, Hedelin M, Johansson KA, et al. Tobacco smoking and long-lasting symptoms from the bowel and the anal-sphincter region after radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2011;101:495-501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737169>.

125. Steinberger E, Kollmeier M, McBride S, et al. Cigarette smoking during external beam radiation therapy for prostate cancer is associated with an increased risk of prostate cancer-specific mortality and treatment-related toxicity. *BJU Int* 2015;116:596-603. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25345838>.

126. Pickles T, Liu M, Berthelet E, et al. The effect of smoking on outcome following external radiation for localized prostate cancer. *J Urol* 2004;171:1543-1546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15017216>.

127. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:365-375. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341728>.

128. Tyc VL, Hudson MM, Hinds P, et al. Tobacco use among pediatric cancer patients: recommendations for developing clinical smoking interventions. *J Clin Oncol* 1997;15:2194-2204. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9196131>.

129. Tobacco Use During Cancer Treatment. American Society for Clinical Oncology; 2012. Available at: <http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/tobacco-use/tobacco-use-during-cancer-treatment>. Accessed September 23, 2015.

130. Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML. Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *J Immunol* 1996;156:2384-2390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8786295>.

131. Kalra R, Singh SP, Savage SM, et al. Effects of cigarette smoke on immune response: chronic exposure to cigarette smoke impairs antigen-mediated signaling in T cells and depletes IP3-sensitive Ca(2+) stores. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:166-171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10734166>.

132. Geng Y, Savage SM, Johnson LJ, et al. Effects of nicotine on the immune response. I. Chronic exposure to nicotine impairs antigen

receptor-mediated signal transduction in lymphocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 1995;135:268-278. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8545837>.

133. Singh SP, Kalra R, Puttfarcken P, et al. Acute and chronic nicotine exposures modulate the immune system through different pathways. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;164:65-72. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10739745>.

134. Birrell MA, Wong S, Catley MC, Belvisi MG. Impact of tobacco-smoke on key signaling pathways in the innate immune response in lung macrophages. *J Cell Physiol* 2008;214:27-37. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17541958>.

135. Mehta H, Nazzari K, Sadikot RT. Cigarette smoking and innate immunity. *Inflamm Res* 2008;57:497-503. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19109742>.

136. Kimura T, Shibata Y, Yamauchi K, et al. Oxidized phospholipid, 1-palmitoyl-2-(9'-oxo-nonanoyl)-glycerophosphocholine (PON-GPC), produced in the lung due to cigarette smoking, impairs immune function in macrophages. *Lung* 2012;190:169-182. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986851>.

137. Ferson M, Edwards A, Lind A, et al. Low natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *Int J Cancer* 1979;23:603-609. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/457307>.

138. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, et al. Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:194-198. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912340>.

139. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette smoking and infection. *Arch Intern Med* 2004;164:2206-2216. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15534156>.

140. Nishioka T, Luo LY, Shen L, et al. Nicotine increases the resistance of lung cancer cells to cisplatin through enhancing Bcl-2 stability. *Br J*

Cancer 2014;110:1785-1792. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548862>.

141. Zhang J, Kamdar O, Le W, et al. Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer. Am J Respir Cell Mol Biol 2009;40:135-146. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18676776>.

142. Zhao J, Xin M, Wang T, et al. Nicotine enhances the antiapoptotic function of Mcl-1 through phosphorylation. Mol Cancer Res 2009;7:1954-1961. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19903766>.

143. Shen T, Le W, Yee A, et al. Nicotine induces resistance to chemotherapy in nasal epithelial cancer. Am J Rhinol Allergy 2010;24:e73-77. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20338106>.

144. Trevino JG, Pillai S, Kunigal S, et al. Nicotine induces inhibitor of differentiation-1 in a Src-dependent pathway promoting metastasis and chemoresistance in pancreatic adenocarcinoma. Neoplasia 2012;14:1102-1114. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23308043>.

145. Li H, Shi Q. Drugs and diseases interacting with cigarette smoking in US prescription drug labelling. Clin Pharmacokinet 2015;54:493-501. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25701380>.

146. O'Malley M, King AN, Conte M, et al. Effects of cigarette smoking on metabolism and effectiveness of systemic therapy for lung cancer. J Thorac Oncol 2014;9:917-926. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24926542>.

147. Hamilton M, Wolf JL, Rusk J, et al. Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. Clin Cancer Res 2006;12:2166-2171. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16609030>.

148. van der Bol JM, Mathijssen RH, Loos WJ, et al. Cigarette smoking and irinotecan treatment: pharmacokinetic interaction and effects on neutropenia. J Clin Oncol 2007;25:2719-2726. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17563393>.

149. Darwish M, Bond M, Hellriegel E, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of bendamustine and its metabolites. Cancer Chemother Pharmacol 2015;75:1143-1154. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25829094>.

150. Prescribing Information: Treanda (bendamustine hydrochloride). Teva Pharmaceuticals; Available at:
http://www.treandahcp.com/pdf/TREANDA_final_PI.pdf. Accessed July 15, 2016.

151. de Graan AJ, Loos WJ, Friberg LE, et al. Influence of smoking on the pharmacokinetics and toxicity profiles of taxane therapy. Clin Cancer Res 2012;18:4425-4432. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645049>.

152. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR, et al. The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. Oncologist 2011;16:1784-1792. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135122>.

153. Danson SJ, Rowland C, Rowe R, et al. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. Support Care Cancer 2016;24:1507-1516. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26364190>.

154. Ditte JW, Gonzalez BD, Simmons VN, et al. Associations between pain and current smoking status among cancer patients. Pain 2011;152:60-65. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21168758>.

155. Gonzalez A, Japuntich S, Keating NL, et al. Pain experiences among a population-based cohort of current, former, and never regular smokers with lung and colorectal cancer. Cancer 2014;120:3554-3561. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25043285>.

156. Logan HL, Fillingim RB, Bartoshuk LM, et al. Smoking status and pain level among head and neck cancer patients. J Pain 2010;11:528-534. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015696>.

157. Novy DM, Lam C, Gritz ER, et al. Distinguishing features of cancer patients who smoke: pain, symptom burden, and risk for opioid misuse. J Pain 2012;13:1058-1067. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010143>.

158. The Health Benefits of Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services 1990. Available at: <http://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/B/C/T/>.

159. Sitas F, Weber MF, Egger S, et al. Smoking cessation after cancer. J Clin Oncol 2014;32:3593-3595. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267760>.

160. Johnston-Early A, Cohen MH, Minna JD, et al. Smoking abstinence and small cell lung cancer survival. An association. JAMA 1980;244:2175-2179. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6252357>.

161. Khuri FR, Kim ES, Lee JJ, et al. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001;10:823-829. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489748>.

162. Roach MC, Rehman S, DeWees TA, et al. It's never too late: Smoking cessation after stereotactic body radiation therapy for non-small cell lung carcinoma improves overall survival. Pract Radiat Oncol 2016;6:12-18. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26598909>.

163. Gemine RE, Ghosal R, Collier G, et al. Longitudinal study to assess impact of smoking at diagnosis and quitting on 1-year survival for people with non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019;129:1-7. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30797485>.

164. Koshiaris C, Aveyard P, Oke J, et al. Smoking cessation and survival in lung, upper aero-digestive tract and bladder cancer: cohort study. Br J Cancer 2017;117:1224-1232. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28898236>.

165. Fleshner N, Garland J, Moadel A, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. Cancer 1999;86:2337-2345. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10590376>.

166. Ordonez-Mena JM, Walter V, Schottker 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;29:472-483. Available at:

167. Tabuchi T, Goto A, Ito Y, et al. Smoking at the time of diagnosis and mortality in cancer patients: What benefit does the quitter gain? Int J Cancer 2017;140:1789-1795. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28073149>.

168. Dobson Amato KA, Hyland A, Reed R, et al. Tobacco cessation may improve lung cancer patient survival. J Thorac Oncol 2015;10:1014-1019. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26102442>.

169. Richardson GE, Tucker MA, Venzon DJ, et al. Smoking cessation after successful treatment of small-cell lung cancer is associated with fewer smoking-related second primary cancers. Ann Intern Med 1993;119:383-390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8393311>.

170. Garces YI, Schroeder DR, Nirelli LM, et al. Second primary tumors following tobacco dependence treatments among head and neck cancer patients. Am J Clin Oncol 2007;30:531-539. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17921716>.

171. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Does active smoking induce hematogenous metastatic spread in colon cancer? Am J Surg 2015;210:930-932. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26251219>.

172. Kuri M, Nakagawa M, Tanaka H, et al. Determination of the duration of preoperative smoking cessation to improve wound healing after head

and neck surgery. Anesthesiology 2005;102:892-896. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15851873>.

173. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. Chest 2006;130:1784-1790. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17166997>.

174. Garces YI, Hays JT. Tobacco dependence: why should an oncologist care? J Clin Oncol 2003;21:1884-1886. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12721267>.

175. Land SR, Toll BA, Moinpour CM, et al. Research priorities, measures, and recommendations for assessment of tobacco use in clinical cancer research. Clin Cancer Res 2016;22:1907-1913. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26888828>.

176. Warren GW, Marshall JR, Cummings KM, et al. Automated tobacco assessment and cessation support for cancer patients. Cancer 2014;120:562-569. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24496870>.

177. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991;86:1119-1127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1932883>.

178. Miller WR, Rollnick S. Motivational Interviewing: Preparing People for Change (ed 3). New York, NY: The Guilford Press; 2012.

179. Rollnick S, Miller WR, Butler CC. Motivational Interviewing in Health Care: Helping Patients Change Behavior (ed 1). New York, NY: The Guilford Press; 2007.

180. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, et al. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. Cochrane Database Syst Rev 2016;10:CD005231. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27734465>.

181. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Reduction versus abrupt cessation in smokers who want to quit. Cochrane Database Syst Rev 2012;11:CD008033. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152252>.

182. Lindson-Hawley N, Aveyard P, Hughes JR. Gradual reduction vs abrupt cessation as a smoking cessation strategy in smokers who want to quit. JAMA 2013;310:91-92. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23821093>.

183. Ostroff JS, Burkhalter JE, Cinciripini PM, et al. Randomized trial of a presurgical scheduled reduced smoking intervention for patients newly diagnosed with cancer. Health Psychol 2014;33:737-747. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23895203>.

184. Ehlers SL, Bronars CA, Patten CA, et al. Accuracy of self-reported tobacco use status among hematopoietic SCT patients. Bone Marrow Transplant 2014;49:961-965. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24732958>.

185. Hald J, Overgaard J, Grau C. Evaluation of objective measures of smoking status--a prospective clinical study in a group of head and neck cancer patients treated with radiotherapy. Acta Oncol 2003;42:154-159. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12801134>.

186. Warren GW, Arnold SM, Valentino JP, et al. Accuracy of self-reported tobacco assessments in a head and neck cancer treatment population. Radiother Oncol 2012;103:45-48. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22119370>.

187. Nolan MB, Warner DO. Safety and efficacy of nicotine replacement therapy in the perioperative period: A narrative review. Mayo Clin Proc 2015;90:1553-1561. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26455889>.

188. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. Ann Surg 2012;255:1069-1079. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22566015>.

189. Sorensen LT, Karlsmark T, Gottrup F. Abstinence from smoking reduces incisional wound infection: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2003;238:1-5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12832959>.
190. Sorensen LT, Jorgensen LN, Zillmer R, et al. Transdermal nicotine patch enhances type I collagen synthesis in abstinent smokers. *Wound Repair Regen* 2006;14:247-251. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16808802>.
191. Moller AM, Villebro N, Pedersen T, Tonnesen H. Effect of preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002;359:114-117. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809253>.
192. Lindstrom D, Sadr Azodi O, Wladis A, et al. Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications: a randomized trial. *Ann Surg* 2008;248:739-745. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18948800>.
193. Jung KH, Kim SM, Choi MG, et al. Preoperative smoking cessation can reduce postoperative complications in gastric cancer surgery. *Gastric Cancer* 2015;18:683-690. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139298>.
194. Yoshida N, Baba Y, Hiyoshi Y, et al. Duration of smoking cessation and postoperative morbidity after esophagectomy for esophageal cancer: How long should patients stop smoking before surgery? *World J Surg* 2016;40:142-147. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26330238>.
195. Thomsen T, Villebro N, Moller AM. Interventions for preoperative smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD002294. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24671929>.
196. Wong J, Abrishami A, Yang Y, et al. A perioperative smoking cessation intervention with varenicline: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2012;117:755-764. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22890119>.
197. Theadom A, Cropley M. Effects of preoperative smoking cessation on the incidence and risk of intraoperative and postoperative complications in adult smokers: a systematic review. *Tob Control* 2006;15:352-358. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16998168>.
198. Maiga AW, Deppen SA, Pinkerman R, et al. Timeliness of care and lung cancer tumor-stage progression: How long can we wait? *Ann Thorac Surg* 2017;104:1791-1797. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29033012>.
199. Bottorff JL, Seaton CL, Viney N, et al. The Stop Smoking Before Surgery Program: impact on awareness of smoking-related perioperative complications and smoking behavior in Northern Canadian communities. *J Prim Care Community Health* 2016;7:16-23. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26385995>.
200. Cropley M, Theadom A, Pravettoni G, Webb G. The effectiveness of smoking cessation interventions prior to surgery: a systematic review. *Nicotine Tob Res* 2008;10:407-412. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18324557>.
201. Kotz D, Brown J, West R. 'Real-world' effectiveness of smoking cessation treatments: a population study. *Addiction* 2014;109:491-499. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24372901>.
202. Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD008286. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076944>.
203. Stead LF, Koilpillai P, Lancaster T. Additional behavioural support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009670. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26457723>.
204. Ferguson SG, Shiffman S, Gitchell JG. Nicotine replacement therapies: patient safety and persistence. *Patient Relat Outcome Meas*

2011;2:111-117. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915971>.

205. Leyro TM, Hall SM, Hickman N, et al. Clinical management of tobacco dependence in inpatient psychiatry: provider practices and patient utilization. *Psychiatr Serv* 2013;64:1161-1165. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24185538>.

206. Shiffman S. Use of more nicotine lozenges leads to better success in quitting smoking. *Addiction* 2007;102:809-814. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17493108>.

207. Crawford G, Weisbrot J, Bastian J, et al. Predictors of varenicline adherence among cancer patients treated for tobacco dependence and its association with smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2018. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29955828>.

208. Schnoll RA, Goelz PM, Veluz-Wilkins A, et al. Long-term nicotine replacement therapy: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:504-511. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25705872>.

209. Hughes JR. Dependence potential and abuse liability of nicotine replacement therapies. *Biomed Pharmacother* 1989;43:11-17. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2659095>.

210. Moore TJ, Furberg CD, Glenmullen J, et al. Suicidal behavior and depression in smoking cessation treatments. *PLoS One* 2011;6:e27016. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22073240>.

211. Thomas KH, Martin RM, Davies NM, et al. Smoking cessation treatment and risk of depression, suicide, and self harm in the Clinical Practice Research Datalink: prospective cohort study. *BMJ* 2013;347:f5704. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24124105>.

212. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, et al. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h1109. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25767129>.

213. Hollands GJ, McDermott MS, Lindson-Hawley N, et al. Interventions to increase adherence to medications for tobacco dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:CD009164. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25914910>.

214. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD009329. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23728690>.

215. Baker TB, Piper ME, Stein JH, et al. Effects of nicotine patch vs varenicline vs combination nicotine replacement therapy on smoking cessation at 26 weeks: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:371-379. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26813210>.

216. Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, et al. Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 2009;169:2148-2155. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008701>.

217. Cahill K, Stevens S, Lancaster T. Pharmacological treatments for smoking cessation. *JAMA* 2014;311:193-194. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399558>.

218. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;5:CD000146. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29852054>.

219. Stead LF, Perera R, Bullen C, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD000146. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152200>.

220. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, al. e. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. In: Panel TUaDG ed. A Public Health Service-Sponsored Clinical Practice Guideline. Rockville, MD; 2008. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>.

221. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Fong I, Gupta S. Nicotine metabolic profile in man: comparison of cigarette smoking and transdermal nicotine.

J Pharmacol Exp Ther 1994;268:296-303. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8301571>.

222. Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P, 3rd. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. Clin Pharmacol Ther 1988;44:23-28. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3391001>.

223. Benowitz NL, Jacob P, 3rd, Savanapridi C. Determinants of nicotine intake while chewing nicotine polacrilex gum. Clin Pharmacol Ther 1987;41:467-473. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3829583>.

224. Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, et al. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. Circulation 2014;129:28-41. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24323793>.

225. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. Tob Induc Dis 2010;8:8. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626883>.

226. Kimmel SE, Berlin JA, Miles C, et al. Risk of acute first myocardial infarction and use of nicotine patches in a general population. J Am Coll Cardiol 2001;37:1297-1302. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11300438>.

227. Hubbard R, Lewis S, Smith C, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. Tob Control 2005;14:416-421. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319366>.

228. Meine TJ, Patel MR, Washam JB, et al. Safety and effectiveness of transdermal nicotine patch in smokers admitted with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005;95:976-978. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15820167>.

229. Warren GW, Singh AK. Nicotine and lung cancer. J Carcinog 2013;12:1. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23599683>.

230. Martinez-Garcia E, Irigoyen M, Gonzalez-Moreno O, et al. Repetitive nicotine exposure leads to a more malignant and metastasis-prone phenotype of SCLC: a molecular insight into the importance of quitting smoking during treatment. Toxicol Sci 2010;116:467-476. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20457658>.

231. Maier CR, Hollander MC, Hobbs EA, et al. Nicotine does not enhance tumorigenesis in mutant K-ras-driven mouse models of lung cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1743-1751. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027685>.

232. Murphy SE, von Weyarn LB, Schutten MM, et al. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1752-1760. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22027684>.

233. Stepanov I, Carmella SG, Briggs A, et al. Presence of the carcinogen N'-nitrosonornicotine in the urine of some users of oral nicotine replacement therapy products. Cancer Res 2009;69:8236-8240. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19843845>.

234. Murray RP, Connett JE, Zapawa LM. Does nicotine replacement therapy cause cancer? Evidence from the Lung Health Study. Nicotine Tob Res 2009;11:1076-1082. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19571249>.

235. Shields PG. Long-term nicotine replacement therapy: cancer risk in context. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1719-1723. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22052338>.

236. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. J Med Chem 2005;48:3474-3477. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15887955>.

237. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, et al. Comparisons of high-dose and combination nicotine replacement therapy, varenicline, and bupropion for smoking cessation: a systematic review and multiple treatment meta-analysis. *Ann Med* 2012;44:588-597. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22860882>.

238. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;4:CD006103. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513936>.

239. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-2520. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27116918>.

240. Price S, Hitsman B, Veluz-Wilkins A, et al. The use of varenicline to treat nicotine dependence among patients with cancer. *Psychooncology* 2017;26:1526-1534. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27218657>.

241. Ebbert JO, Hughes JR, West RJ, et al. Effect of varenicline on smoking cessation through smoking reduction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:687-694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25688780>.

242. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820548>.

243. Gonzales D, Hajek P, Pliamm L, et al. Retreatment with varenicline for smoking cessation in smokers who have previously taken varenicline: a randomized, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:390-396. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24911368>.

244. Hajek P, McRobbie H, Myers Smith K, et al. Increasing varenicline dose in smokers who do not respond to the standard dosage: a

randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:266-271. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25545858>.

245. Karam-Hage M, Kypriotakis G, Robinson JD, et al. Improvement of smoking abstinence rates with increased varenicline dosage: A propensity score-matched analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2018;38:34-41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29232312>.

246. Jimenez-Ruiz CA, Barrios M, Pena S, et al. Increasing the dose of varenicline in patients who do not respond to the standard dose. *Mayo Clin Proc* 2013;88:1443-1445. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290118>.

247. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56-63. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16820547>.

248. Williams KE, Reeves KR, Billing CB, Jr., et al. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* 2007;23:793-801. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17407636>.

249. Anthenelli RM, Morris C, Ramey TS, et al. Effects of varenicline on smoking cessation in adults with stably treated current or past major depression: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;159:390-400. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24042367>.

250. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e2856. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22563098>.

251. Svanstrom H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ* 2012;345:e7176. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138033>.

252. Sharma A, Thakar S, Lavie CJ, et al. Cardiovascular adverse events associated with smoking-cessation pharmacotherapies. *Curr Cardiol Rep* 2015;17:554. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25410148>.

253. Chelladurai Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2014;5:167-172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25083271>.

254. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1359-1366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21727225>.

255. Kotz D, Viechtbauer W, Simpson C, et al. Cardiovascular and neuropsychiatric risks of varenicline: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2015;3:761-768. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26355008>.

256. FDA updates label for stop smoking drug Chantix (varenicline) to include potential alcohol interaction, rare risk of seizures, and studies of side effects on mood, behavior, or thinking. FDA Drug Safety Communication. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2015. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm436494.htm>.

257. Serafini A, Crespel A, Velizara R, Gelisse P. Varenicline-induced grand mal seizure. *Epileptic Disord* 2010;12:338. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21287775>.

258. Stapleton J, West R, Hajek P, et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. *Addiction* 2013;108:2193-2201. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859696>.

259. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-691. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10053177>.

260. Evins AE, Cather C, Culhane MA, et al. A 12-week double-blind, placebo-controlled study of bupropion sr added to high-dose dual nicotine replacement therapy for smoking cessation or reduction in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:380-386. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17632223>.

261. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD000031. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24402784>.

262. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8:CD006102. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963776>.

263. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:423-433. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11560455>.

264. Englisch S, Morgen K, Meyer-Lindenberg A, Zink M. Risks and benefits of bupropion treatment in schizophrenia: a systematic review of the current literature. *Clin Neuropharmacol* 2013;36:203-215. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24201231>.

265. Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, et al. Efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:155-161. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25005652>.

266. Ramon JM, Morchon S, Baena A, Masuet-Aumatell C. Combining varenicline and nicotine patches: a randomized controlled trial study in smoking cessation. *BMC Med* 2014;12:172. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25296623>.

267. Hajek P, Smith KM, Dhanji AR, McRobbie H. Is a combination of varenicline and nicotine patch more effective in helping smokers quit than varenicline alone? A randomised controlled trial. *BMC Med*

2013;11:140. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23718718>.

268. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. Am J Psychiatry 2014;171:1199-1205. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24934962>.

269. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. JAMA 2014;311:155-163. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399554>.

270. Cinciripini PM, Minnix JA, Green CE, et al. An RCT with the combination of varenicline and bupropion for smoking cessation: clinical implications for front line use. Addiction 2018. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29679432>.

271. Aveyard P, Johnson C, Fillingham S, et al. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. BMJ 2008;336:1223-1227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18441375>.

272. Klemp I, Steffenssen M, Bakholdt V, et al. Counseling is effective for smoking cessation in head and neck cancer patients - a systematic review and meta-analysis. J Oral Maxillofac Surg 2016;74:1687-1694. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26973223>.

273. Rigotti NA, Clair C, Munafo MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients. Cochrane Database Syst Rev 2012;CD001837. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592676>.

274. Herd N, Borland R. The natural history of quitting smoking: findings from the International Tobacco Control (ITC) Four Country Survey. Addiction 2009;104:2075-2087. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19922573>.

275. Hall SM, Humfleet GL, Munoz RF, et al. Using extended cognitive behavioral treatment and medication to treat dependent smokers. Am J Public Health 2011;101:2349-2356. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21653904>.

276. Hall SM, Humfleet GL, Munoz RF, et al. Extended treatment of older cigarette smokers. Addiction 2009;104:1043-1052. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19392908>.

277. Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, et al. Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. Addiction 2008;103:1381-1390. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18855829>.

278. Wang MP, Li WH, Cheung YT, et al. Brief advice on smoking reduction versus abrupt quitting for smoking cessation in Chinese smokers: A cluster randomized controlled trial. Nicotine Tob Res 2017;20:67-72. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28182243>.

279. Li WHC, Wang MP, Ho KY, et al. Helping cancer patients quit smoking using brief advice based on risk communication: A randomized controlled trial. Sci Rep 2018;8:2712. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29426956>.

280. Yalcin BM, Unal M, Pirdal H, Karahan TF. Effects of an anger management and stress control program on smoking cessation: a randomized controlled trial. J Am Board Fam Med 2014;27:645-660. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25201934>.

281. Hughes JR. Effects of abstinence from tobacco: valid symptoms and time course. Nicotine Tob Res 2007;9:315-327. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17365764>.

282. McLaughlin I, Dani JA, De Biasi M. Nicotine withdrawal. Curr Top Behav Neurosci 2015;24:99-123. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25638335>.

283. Shiffman S, Patten C, Gwaltney C, et al. Natural history of nicotine withdrawal. *Addiction* 2006;101:1822-1832. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156182>.

284. Civljak M, Stead LF, Hartmann-Boyce J, et al. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007078. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23839868>.

285. Bricker JB, Mull KE, McClure JB, et al. Improving quit rates of web-delivered interventions for smoking cessation: full-scale randomized trial of WebQuit.org versus Smokefree.gov. *Addiction* 2018;113:914-923. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29235186>.

286. Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001007. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846610>.

287. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD001292. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15846616>.

288. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD001118. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24888233>.

289. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, et al. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11:CD006611. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152238>.

290. Free C, Knight R, Robertson S, et al. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (txt2stop): a single-blind, randomised trial. *Lancet* 2011;378:49-55. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722952>.

291. Abrams LC, Boal AL, Simmens SJ, et al. A randomized trial of Text2Quit: a text messaging program for smoking cessation. *Am J Prev*

Med 2014;47:242-250. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913220>.

292. Abrams LC, Padmanabhan N, Thaweethai L, Phillips T. iPhone apps for smoking cessation: a content analysis. *Am J Prev Med* 2011;40:279-285. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21335258>.

293. Sampson L, Papadakis J, Milne V, et al. Preferences for the provision of smoking cessation education among cancer patients. *J Cancer Educ* 2016;33:7-11. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27075196>.

294. Smith SS, Keller PA, Kobinsky KH, et al. Enhancing tobacco quitline effectiveness: identifying a superior pharmacotherapy adjuvant. *Nicotine Tob Res* 2013;15:718-728. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22992296>.

295. Mehnert A, Kuhnt S, Brahler E, et al. Twelve-month prevalence of mental disorders in cancer patients across major tumor entities [abstract]. *ASCO Meeting Abstracts* 2015;33:9552. Available at: http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/33/15_suppl/9552.

296. Singer S, Das-Munshi J, Brahler E. Prevalence of mental health conditions in cancer patients in acute care--a meta-analysis. *Ann Oncol* 2010;21:925-930. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19887467>.

297. Mehnert A, Brahler E, Faller H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities. *J Clin Oncol* 2014;32:3540-3546. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25287821>.

298. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;3:CD006936. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25726920>.

299. Spencer JC, Wheeler SB. A systematic review of Motivational Interviewing interventions in cancer patients and survivors. *Patient Educ*

Couns 2016;99:1099-1105. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26879805>.

300. Brandon TH, Goniewicz ML, Hanna NH, et al. Electronic nicotine delivery systems: a policy statement from the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2015;33:952-963. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25572671>.

301. Bhatnagar A, Whitsel LP, Ribisl KM, et al. Electronic cigarettes: a policy statement from the American Heart Association. Circulation 2014;130:1418-1436. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25156991>.

302. Final Recommendation Summary: Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: Behavioral and Pharmacotherapy Interventions. U.S. Preventative Services Task Force; 2015. Available at:
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/UpdateSummaryFinal/tobacco-use-in-adults-and-pregnant-women-counseling-and-interventions1?ds=1&s=tobacco>. Accessed July 15, 2016.

303. Glantz SA, Bareham DW. E-Cigarettes: Use, effects on smoking, risks, and policy implications. Annu Rev Public Health 2018;39:215-235. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29323609>.

304. Drope J, Cahn Z, Kennedy R, et al. Key issues surrounding the health impacts of electronic nicotine delivery systems (ENDS) and other sources of nicotine. CA Cancer J Clin 2017;67:449-471. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28961314>.

305. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of E-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. N Engl J Med 2019;380:629-637. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30699054>.

306. Sweet L, Brasky TM, Cooper S, et al. Quitting behaviors among dual cigarette and E-cigarette users and cigarette smokers enrolled in the tobacco user adult cohort. Nicotine Tob Res 2019;21:278-284. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30346585>.

307. Goniewicz ML, Smith DM, Edwards KC, et al. Comparison of Nicotine and Toxicant Exposure in Users of Electronic Cigarettes and Combustible Cigarettes. JAMA Netw Open 2018;1:e185937. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30646298>.

308. Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, et al. Nicotine, carcinogen, and toxin exposure in long-term E-cigarette and nicotine replacement therapy users: A cross-sectional study. Ann Intern Med 2017;166:390-400. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28166548>.

309. Manzoli L, Flacco ME, Ferrante M, et al. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months. Tob Control 2017;26:284-292. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27272748>.

310. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med 2016;4:116-128. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776875>.

311. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: A systematic review. Nicotine Tob Res 2016;18:1926-1936. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113014>.

312. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Bullen C, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2016;9:CD010216. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27622384>.

313. Brown J, Beard E, Kotz D, et al. Real-world effectiveness of e-cigarettes when used to aid smoking cessation: a cross-sectional population study. Addiction 2014;109:1531-1540. Available at:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846453>.

314. Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, et al. Electronic cigarette use among patients with cancer: characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. Cancer 2014;120:3527-3535. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25252116>.

315. Salloum RG, Getz KR, Tan AS, et al. Use of electronic cigarettes among cancer survivors in the U.S. Am J Prev Med 2016;51:762-766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27242079>.

316. McQueen N, Partington EJ, Harrington KF, et al. Smoking cessation and electronic cigarette use among head and neck cancer patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2016;154:73-79. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26519457>.

317. Correa JB, Brandon KO, Meltzer LR, et al. Electronic cigarette use among patients with cancer: Reasons for use, beliefs, and patient-provider communication. Psychooncology 2018;27:1757-1764. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29671928>.

318. Ussher MH, Taylor AH, Faulkner GE. Exercise interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014;8:CD002295. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25170798>.

319. White AR, Rampes H, Liu JP, et al. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2014;1:CD000009. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24459016>.

320. Abbot NC, Stead LF, White AR, et al. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD001008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796583>.

321. Barnes J, Dong CY, McRobbie H, et al. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev 2010:CD001008. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20927723>.