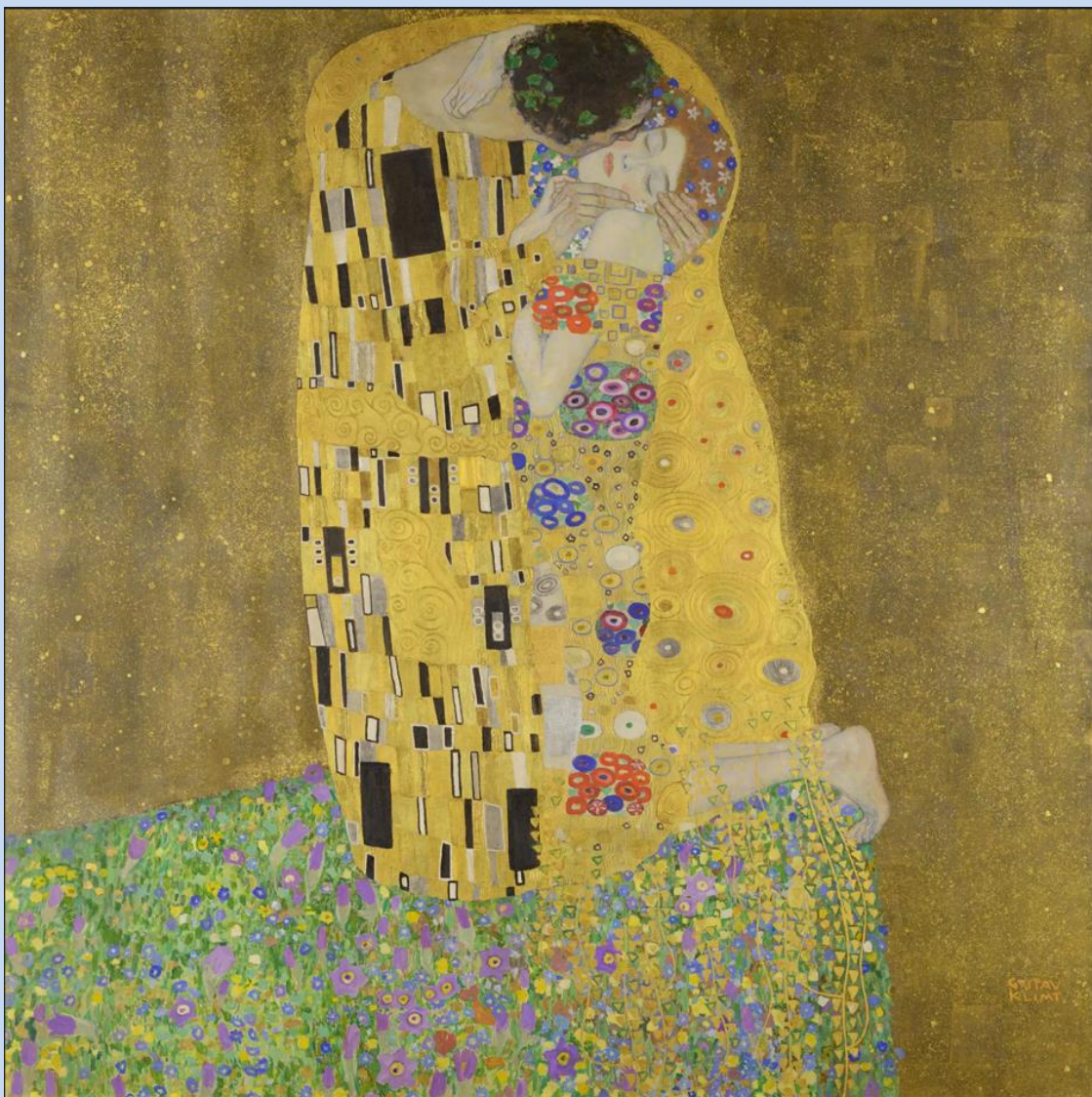


PIETRO MASULLO

*FUMO E PROFUMO DI DONNA*

*DANNO DA FUMO DI TABACCO SULLA SALUTE E IMMAGINE FEMMINILE*





**L'autore - Pietro Masullo**, medico oncologo, Direttore a r. U.O.C. Oncologia, Ospedale S. Luca, Vallo della Lucania (SA). Autore di vari saggi di interesse medico e oncologico: *Epistème medica* (2020), *Storie di Malattia* (2022), *Sostanze di origine vegetale ad attività anticancerogena* (2023), *Storie di Malattia vol II* (2025), *Karkinos malattia antica nel nostro tempo* (2025)



### **Progetto Vela**

Il progetto Vela , condotto in collaborazione con Associazioni di volontariato oncologico, si compone di interventi di educazione alla salute, educazione ambientale ed educazione terapeutica, è rivolto agli operatori sanitari, ai pazienti neoplastici e ai loro caregivers con l'obiettivo di rendere il malato protagonista del suo percorso di cura ottimizzando l'aderenza ai trattamenti in un'ottica di alleanza terapeutica e vigilando sul loro impatto ambientale. Evoca nella sua denominazione la valenza metaforica di uno strumento che, ad energia eolica pulita, spinge una barca che trasporta il malato verso l'approdo auspicabile della guarigione. Si compone di vari momenti nella proposizione del rapporto indissolubile tra salute personale e salubrità dell'ambiente. Sono stati finora pubblicati quattro libretti informativi :

- 1 – Prevenzione della contaminazione ambientale domiciliare da farmaci antitumorali (2020).
- 2 - Disassuefazione al fumo come trattamento co-adiuvante nella terapia oncologica (2021).
- 3 – Uso di sostanze di origine vegetale nella prevenzione e cura dei tumori (2023).
- 4 - Fumo e profumo di donna. Danno da fumo sulla salute e immagine femminile (2025)

*In copertina:* G. Klimt. Il Bacio (*Der Kuss*) ,olio su tela, di forma quadrato (180-180 cm), realizzato nel 1907-08 e conservato nell' *Osterreichische Galerie Belvedere* di Vienna al I piano.



Fig. 1 Pubblicità sigarette Malboro 1927



Fig. 2 Pubbl. della Virginia Slim 1977

Diverse strategie di marketing adottate dall'industria del tabacco per invogliare le donne a fumare

## PRESENTAZIONE

Il tema della campagna per la Giornata mondiale senza tabacco ( *World No Tobacco Day, Wntd*) del 31 maggio 2025 organizzata dall'OMS è incentrato sulle tattiche che da sempre le industrie del tabacco e della nicotina utilizzano per rendere maggiormente attraenti i loro prodotti in particolare per le donne e i giovani (Figg.1- 2):

*“Unmasking the appeal :Exposing industry tactics on tobacco and nicotine “*

(Smascherare l'attrattiva: rivelare le tattiche dell'industria sui prodotti del tabacco e della nicotina)

La nota dell'OMS spiega che una delle principali sfide per la salute pubblica oggi è l'attrattiva del tabacco , della nicotina e dei prodotti correlati rivolta principalmente alla popolazione femminile e giovanile :

*“L'industria cerca costantemente di trovare modi per rendere questi prodotti attraenti aggiungendo aromi e altri agenti che ne modificano l'odore, il sapore, l'aspetto mascherando la durezza del tabacco e aumentandone il gradimento”.*

Questo tema era già stato affrontato nella Giornata Mondiale senza tabacco del 2010 dedicato a “Identità di genere , tabacco e strategie di mercato.”

Evidente l'interessamento delle Organizzazioni sanitarie Internazionali a scoraggiare l'uso del fumo nelle donne visto che ormai nel mondo c'è oltre 1 miliardo di fumatrici (pari al 20% della popolazione mondiale ) e la cifra sembra destinata ad aumentare.

**Per le donne fumatrici persiste un rischio aggiuntivo: a causa di differenze genetiche,ormonali,metaboliche le donne risentono maggiormente degli effetti nocivi indotti dal fumo di tabacco .Infatti il fumo aumenta il rischio di cardiopatia ischemica nelle donne in premenopausa, vanificando e annullando il ruolo protettivo svolto sul sistema cardiovascolare dagli ormoni femminili. Il rischio di ictus e infarti aumenta del 20% se il consumo di tabacco si associa all'uso della pillola anticoncezionale. La BPCO si manifesta prima e con minore quantità di sigarette fumate nelle donne rispetto agli uomini a causa della ridotta superficie respiratoria . Infine il fumo anticipa la menopausa, aumenta il rischio di osteoporosi e accelera l'invecchiamento cutaneo. Da ultimo il fumo può influenzare il metabolismo di molti farmaci di uso frequente come i betabloccanti, le benzodiazepine... riducendone l'efficacia. La ricerca di genere ha evidenziato come il fumo abbia un impatto diverso su uomini e donne con queste ultime che possono avere una maggiore suscettibilità ai danni da fumo , una maggiore difficoltà a smettere e un rischio maggiore di malattie cardiovascolari e tumorali . La medicina di genere considera anche come le donne possono essere più influenzate da fattori ormonali e sociali nella dipendenza dal tabacco.**

Secondo i dati del Ministero della salute il 16,3% delle donne sopra i 15 anni fuma rispetto al 25,1% degli uomini con la percentuale più alta al Sud (18,9%) rispetto al Centro-Nord (12,5%) e ,tra i giovani , le ragazze iniziano a fumare prima dei loro coetanei maschi: tra le ragazze tra 14-17 anni il 36,6% consuma almeno un prodotto tra sigarette tradizionali e elettroniche in percentuale nettamente superiore a quella dei coetanei maschi. Il fumo incide fortemente sulla possibilità di diventare mamme perché interagisce con il sistema endocrino riducendo i livelli di estrogeni e anticipando la menopausa. Estremamente dannoso in gravidanza perché può portare ad un elevato rischio di mortalità infantile , sviluppo di patologie

respiratorie, complicazioni durante la gestazione e l'allattamento. Le donne sembrano sviluppare una dipendenza dal fumo maggiormente legata agli aspetti psicologici ed emotivi il che rende difficile la cessazione. Le fluttuazioni ormonali possono influenzare la metabolizzazione della nicotina o dei farmaci antifumo rendendo alcuni trattamenti meno efficaci rispetto agli uomini; da qui l'importanza di un approccio personalizzato alla disassuefazione.

**Il semplice gesto dell'accensione di una sigaretta, che viene identificato come un momento di piacere e di relax, è in realtà espressione di una malattia denominata *tabagismo*, complessa e grave per le sue implicazioni sanitarie e sociali ma che comunque è prevenibile ed evitabile. E' una sindrome tossica dovuta alla ripetuta e prolungata assunzione di tabacco e contraddistinta da un notevole livello di dipendenza. Per questo motivo l'OMS lo classifica come tale (ICD 10) e ha fatto rientrare questa condizione tra le tossicodipendenze (DSM4). Infatti il fumo di tabacco contiene nicotina, vera e propria sostanza di abuso che agisce sul sistema nervoso, cardiorespiratorio, sul metabolismo inducendo nel fumatore l'abitudine quotidiana di fumare visto il grado di dipendenza fisica, oltre che psicologica, che la nicotina comporta. Si inizia a fumare per "prova" o per "trasgressione" e si finisce per "l'ammalarsi": L'azione diretta delle sostanze irritanti e cancerogene contenute nella sigaretta, la sottrazione cronica di ossigeno dovuta al monossido di carbonio, la produzione di radicali liberi, lo stress ossidativo provocato dal fumo comportano l'instaurarsi di una condizione di infiammazione cronica, una sofferenza di organi e tessuti dovuta allo scarso apporto di ossigeno e mutazione a livello del DNA delle nostre cellule determinano un triste elenco di malattie destinato ad allungarsi man mano che si individuano e si conoscono meglio i danni biologici indotti dal fumo di tabacco.**

Ogni sigaretta produce due tipi di fumo, entrambi dannosi: dall'estremità che si trova in bocca viene aspirato il getto principale che provoca le malattie da fumo attivo; dall'estremità accesa della sigaretta si libera il fumo passivo che inquina l'ambiente circostante e causa danni anche alle persone che non fumano. Recenti studi di autori americani hanno identificato anche un terzo tipo di fumo cosiddetto di "terza mano", miscela tossica e invisibile che rimane adesa ai capelli e ai tessuti del fumatore e che viene rilasciata nell'ambiente che si frequenta. Da ultimo c'è anche il tema dell'inquinamento ambientale in rapporto all'enorme quantità di prodotti nocivi e non biodegradabili immesso attraverso le cicche di sigarette. Queste ultime, a causa del loro alto contenuto di sostanze radioattive e cancerogene, dovrebbero essere trattate e smaltite come "rifiuti speciali" e non abbandonati senza cautele sulle strade, sulle spiagge, nei parchi. Un recente studio condotto in Italia dall'ENEA ha calcolato che la quantità di sostanze nocive immesse ogni anno nell'ambiente attraverso le cicche di sigaretta ammonta a diverse centinaia di tonnellate.

Prevenire il consumo e la diffusione del tabacco e le gravi conseguenze che questo comporta si può, attraverso una presa di coscienza del problema e l'adozione di strategie che chiamano in causa le Istituzioni ma si fondano anche sulla responsabilità individuale.

## INTRODUZIONE

**“La sigaretta è il più mortale manufatto nella storia della civiltà umana”**

*Robert Neel Proctor*

*(Storico della scienza, Standford University, USA)*

**“Il consumo di tabacco è la prima causa di morte evitabile al mondo”**

*(Organizzazione Mondiale della Sanità OMS, 2016)*

**Il fumo nella storia : da rituale magico a medicamento, da voluttuario consumo di massa a veleno.**

Nell'antichità il fumo veniva considerato un elemento sacro e propiziatorio, un modo per entrare in contatto e comunicare con la divinità, non un consumo di massa come oggi. I sacerdoti aztechi, già intorno al 1000 a. C., durante le cerimonie religiose aspiravano il fumo, sfruttando i poteri eccitanti o ipnotici di determinate erbe, per curare malattie e per riti di iniziazione. La nuvoletta di fumo, “immateriale”, proprio come uno “spirito”, era un importante strumento religioso. Il fumo di tabacco viene descritto per la prima volta, all'epoca della scoperta dell'America, dai cronisti al seguito di Colombo come *Bartolomeo de Las Casas*, domenicano, autore nel 1561, della prima descrizione documentale della colonizzazione del nuovo continente riportata nella sua opera “*Historia general de Las Indias*”:

<< ...Gli Indiani mischiano il fiato con un'erba chiamata **pentum (o tobago)** e soffiano come dannati...>> .

Negli anni successivi *don Gonzalo Fernando de Oviedo Y Valdes*, governatore spagnolo di Santo Domingo, continuava nella sua “*Storia generale e naturale delle Indie*”:

<< ...Fra le molte sataniche arti gli Indigeni ne posseggono una altamente nefasta, l'aspirazione del fumo delle foglie che chiamano tabacco che provoca in loro un profondo stato di incoscienza...>>

Nel Vecchio Mondo una autorevole testimonianza viene fornita da *Erodoto*, storico e viaggiatore, parlando degli Sciti che utilizzavano semi di canapa (***cannabis sativa***) ossia **marijuana**, per inalarne il fumo:

<<...Si infilano sotto una tenda fatta di coperte e gettano i semi su pietre roventi, i semi bruciano producendo un fumo che nessun bagno a vapore greco potrebbe superare. Gli Sciti urlano di gioia...>>

Portato dai marinai di Cristoforo Colombo, in particolare da *Rodrigo de Jerez*, dal nuovo continente, il tabacco entrò in Europa e rapidamente il suo uso si diffuse. Nel 1560 *Jean Nicot*, ambasciatore portoghese in Francia, promosse il tabacco come pianta medicinale dando il nome al principio attivo (nicotina). Nel XVII secolo l'uso del tabacco si diffuse enormemente nella società inglese anche tra le classi più colte (scrittori, letterati, artisti) che in questo modo intendevano contestare i rigidi costumi dell'epoca. Alcune donne per lo stesso motivo fondarono l'Ordine della Giarrettiera. Pittori come *Adriaen Brouwer* diffusero l'immagine del fumatore di pipa e *Sebastian Bach* compose un'opera in onore del fumatore. Si diffuse nelle cene della borghesia inglese l'uso di indossare una giacca, fornita dall'ospite, per recarsi a fumare in una stanza attigua alla sala da pranzo, chiamata appunto **smoking**, che si dismetteva al rientro in sala per indossare la giacca abituale non intrisa dal fumo. Si utilizzavano pipe e sigari fino a quando nel 1832 alcuni soldati musulmani turchi, che assediavano la città di San Giovanni d'Acari, cominciarono a infilare tabacco nei cilindri di carta in cui era contenuta la polvere da sparo: era nata una rudimentale

sigaretta diventata man mano di uso comune per i militari al fronte ai quali veniva fornita in discreta quantità sfruttandone il potere euforizzante ed eccitante ai fini bellici. Per lo stesso motivo durante la guerra mondiale ai soldati americani al fronte europeo veniva fornita una razione di tabacco insieme alla razione alimentare: fu l'inizio del consumo di massa del fumo.

Ma ben presto cominciarono anche le preoccupazioni per i danni alla salute indotta dal fumo di tabacco diffuso in maniera incontrollata. Il primo governante a individuare la pericolosità di questa pratica del tabagismo fu *Re Giacomo I d'Inghilterra* agli inizi del Seicento. Nel suo libello contro i fumatori "*A counterblaste to tobacco*" (Contestazioni al tabacco) illustrò per la prima volta e con estrema ruvidezza i presunti danni che questa abitudine poteva provocare alla salute:

*" E' una abitudine abominevole per gli occhi, odiosa per il naso, dannosa per il cervello, pericolosa per i polmoni dal maleodorante e nero fumo, simile all'orrido fumo dello Stige "*. (Lo Stige è un fiume infernale già riportato da Omero)

Il monarca inglese impose la prima campagna contro il fumo proibendo l'uso della pianta aromatica e imponendo una pesantissima tassa sulla coltivazione.

Pochi anni dopo il Papa Urbano VIII, preoccupato per l'effetto afrodisiaco che poteva indurre il fumo, arrivò a scomunicare i fumatori.

Nel 1938 *Raymond Pearl della John Hopkins University* pubblicò uno studio condotto su 6813 fumatori che dimostrava la relazione tra fumo di sigaretta e morti premature. A conclusione del suo lavoro *Pearl* trovò che chi fumava aveva il 60% in più di possibilità di morire prematuramente e scrisse in maniera esplicita:

**<<Fumare tabacco accorcia la vita >>**

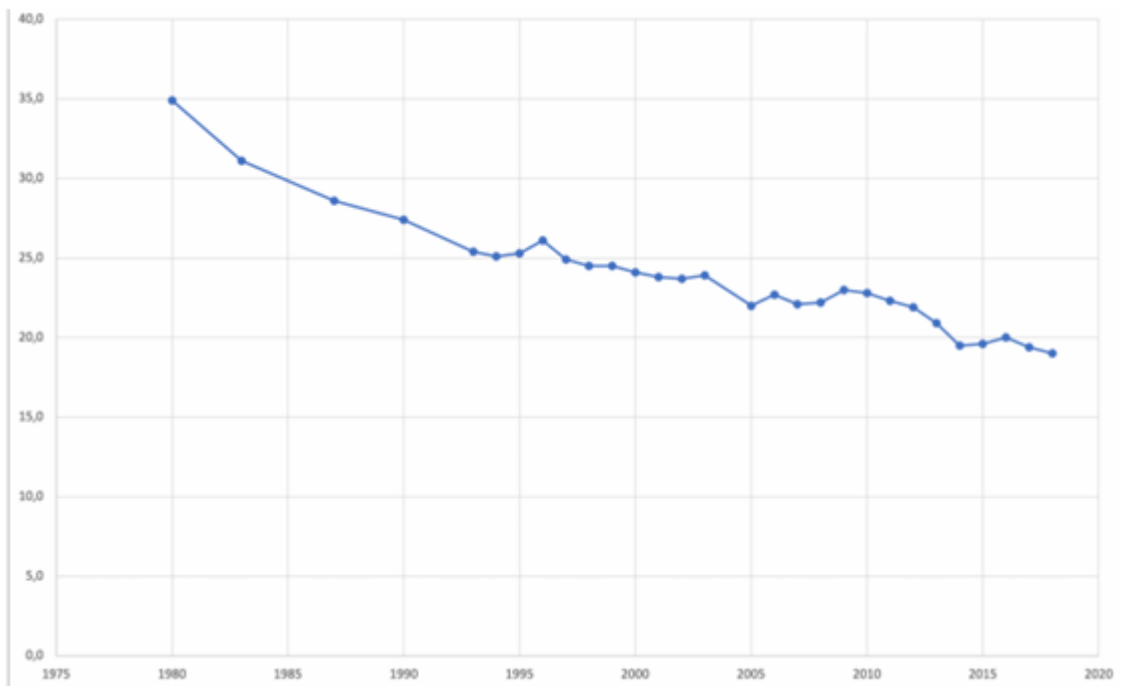
Il primo studio scientifico sui danni da tabacco fu realizzato nel 1939 da *Alton Ochsner e Michael Ellis DeBakey*, chirurghi americani, ed evidenziò che l'incremento registrato di incidenza del cancro polmonare fosse da mettere in relazione con l'uso delle sigarette dal momento che il fumo, da esse prodotto, contrariamente a quello generato da pipa e sigaro, veniva inalato. Successivamente, a inizio degli anni 50, due giovani ricercatori inglesi, *Richard Doll e Bradford Hill*, successivamente diventati maestri indiscussi della epidemiologia dei tumori, pubblicarono il primo lavoro (*Smoking and Carcinoma of the Lung*) in cui dimostravano come "*il rischio di malattia aumenti con la quantità di tabacco fumato*". Lo studio più importante di quegli anni fu realizzato da *Cuyler Hammond e Daniel Hornnel dell'American Cancer Society* nel 1954, in cui si dimostrava che il rischio di morte dei fumatori era superiore del 52% a quello dei non fumatori. Dieci anni dopo, 1964, venne pubblicato il primo rapporto ufficiale in cui si affermava che il fumo di sigaretta causava il cancro ai polmoni, ad opera di *Luther Terry*, chirurgo toracico, autore della relazione su *Smoking and Health*. Inoltre si chiariva che la nicotina causa dipendenza come tutte le sostanze stupefacenti e danni all'apparato cardio-circolatorio. Questi studi indicarono chiaramente un rapporto diretto tra il fumo e l'insorgenza del cancro al polmone che persisteva anche dopo aver smesso di fumare ed era proporzionale al numero di sigarette fumate e al tempo.

### Dati epidemiologici sul consumo di tabacco

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità il fumo di tabacco rappresenta la seconda causa di morte nel mondo e la principale evitabile (1). De decessi registrati circa 7.000.000 derivano dal consumo diretto di tabacco e 1.200.00 in conseguenza dell'esposizione al fumo passivo (*SHS, second hand smoke*). A questi due fattori è stato aggiunto negli ultimi anni un terzo rappresentato dal *third hand smoke* (terzo fumo) costituito da dalla permanenza in ambiente delle molecole chimiche rilasciate dal fumo anche dopo che un fumatore è andato via. Il Rapporto *Eurostat 245/2016* riferisce che in Europa una persona su 4 fuma e una su cinque respira fumo passivo. Nella classifica generale europea l'Italia si piazza al ventesimo posto con una percentuale di fumatori che si aggira intorno al 20% , mentre la media europea raggiunge il 22%

Alcuni dati importanti e ...allarmanti -

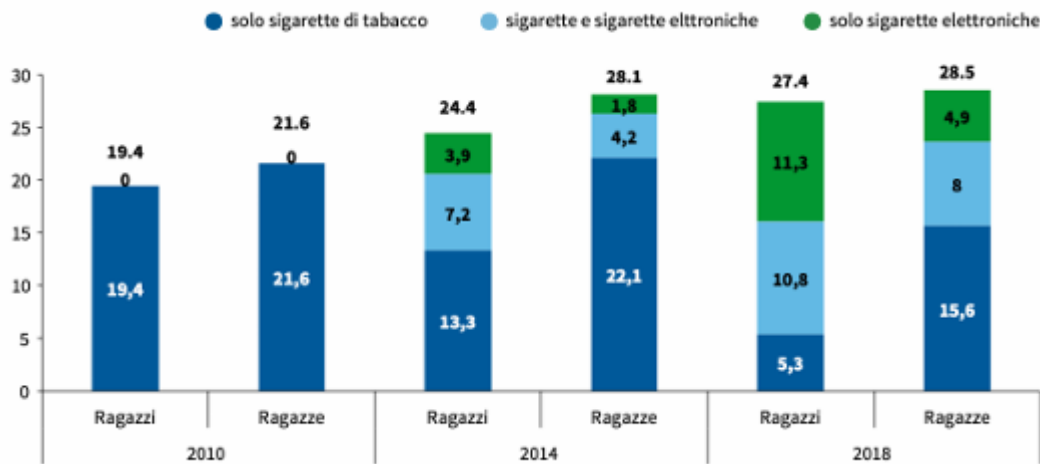
L'ISTAT riporta la presenza al 2020 di circa 10.000.000 di fumatori in Italia nella fascia di età da 14 anni in poi (1) con prevalenza al 18,4% ,in leggera discesa rispetto al 23% registrato nel triennio 2017-2019. Al giorno d'oggi il fumo è prevalentemente diffuso nella fascia di età 20-44 anni.



Tab.1 - Percentuale di fumatori da 14 anni in su in Italia dal 1980 al 2019 ( Fonte Istat, 2019)

Per quanto riguarda il fumo tra i minori italiani i dati sono forniti da due rilevazioni principali:

- 1) Lo studio *HBSC (Health behaviour in School-Aged Children)*, promosso dall'OMS che analizza dal 2001 gli studenti di 11,13,15 anni in tutte le regioni italiane (Nardone et al. 2020): i ragazzi che dichiarano di aver fumato almeno una volta aumentano progressivamente con l'età per entrambi i sessi mentre a 15 anni persiste una marcata differenza di genere con il 24,4% dei maschi contro il 31,9% delle ragazze.
- 2) Lo studio *GYTS (Global Youth Tobacco Survey)*, sempre promosso dall'OMS analizza dal 2010 gli studenti del terzo anno della scuola secondaria di primo grado e secondo anno della scuola secondaria di secondo grado (13,14,15 anni)(GYTS,2018) fornisce dati sulla prevalenza del fumo di sigaretta e esplora cinque fattori collegati all'abitudine del fumo: accessibilità, esposizione a fumo passivo, cessazione, effetto della pubblicità, curriculum scolastico. I ragazzi in grande maggioranza acquistano i prodotti presso le normali tabaccherie: per quanto la vendita ai minori sia vietata dal 2012 dalla legge 189 del 9 novembre e l'inasprimento delle sanzioni ai venditori che non rispettano il divieto risale al 2016 con il decreto 6 del 12 gennaio.



Tab .2 - Indagine Gyts, confronto tra ragazzi e ragazze 2010, 2014, 2018 (Fonte ISS, 2018)

Al fumo di tabacco vengono imputati circa 93.000 morti all'anno in Italia con oltre il 25% dei casi compresi nella fascia di età 35-65 anni. Le motivazioni che spingono i giovani adolescenti a fumare dipendono da un processo multifamiliare complesso sul quale è possibile intervenire opportunamente allo scopo di evitare l'assuefazione: fattori di rischio ambientali (facile accessibilità ai prodotti a base di tabacco nel contesto sociale di vita, disagio familiare...); fattori socio-ambientali (basso livello socio-economico) e comportamentali (basso livello di scolarità, basso livello di autostima...); fattori familiari (presenza di genitori e parenti fumatori..) (2). In Campania fumano oltre 1.200.000 persone pari al 22,2% della popolazione dai 14 anni in poi e con l'uso di tabacco in età giovanile in costante aumento e anche per colpa del fumo l'aspettativa di vita nella nostra regione è più bassa della media nazionale. È stato calcolato che 20 sigarette al giorno riducono la vita media di circa 4,6 anni di una persona che inizia a fumare intorno ai 25 anni.



## Composizione della sigaretta

Ogni sigaretta contiene circa 1 cm<sup>3</sup> di tabacco e sprigiona per effetto della combustione a circa 800°C circa 4.000 sostanze chimiche al netto di acqua e nicotina .



Fig.3 - Composizione della sigaretta

Pochi fumatori si soffermano davvero a domandarsi quante sostanze si trovano all'interno di una singola sigaretta. Sui pacchetti di qualunque marca, per legge, ne sono indicate tre: nicotina, monossido di carbonio e catrame. Non bisogna farsi trarre in inganno: durante la combustione, sono oltre 4.000 i composti che si sprigionano da ogni sigaretta, di cui 80 sono cancerogeni, cioè in grado di provocare tumori nell'uomo. Altre 250 sono nocive per la salute in altra maniera o "soltanto" irritanti. Le 4000 sostanze si dividono in agenti volatili (circa 500) nella fase acquosa (vapore) e semivolatili - non volatili (circa 3.500) nella fase particolata. Infine, vale la pena di ricordare che le principali sostanze dannose sono note, ma molte altre non ancora perché la composizione di ogni singola sigaretta è coperta dal segreto industriale.

Quali sono i principali componenti dannosi presenti in ogni sigaretta?

- **NICOTINA:** sostanza tossica e psicoattiva contenuta nelle foglie del tabacco. È una delle più potenti droghe conosciute: in pochi secondi raggiunge il cervello, dove crea rapidamente dipendenza ma con effetti tossici limitati nel breve periodo, se confrontata agli effetti dirompenti di cocaina, eroina, marijuana, alcol. Per questo, può essere considerata la "droga perfetta" perché innesca la dipendenza illudendo di essere innocua. Agisce sul sistema nervoso e su quello cardiocircolatorio, sul sistema ormonale e sul metabolismo.
- **MONOSSIDO DI CARBONIO:** è lo stesso composto che esce dai gas di scarico delle macchine o delle stufette intossicanti. Si lega in maniera irreversibile all'emoglobina del sangue al posto dell'ossigeno, con conseguente ridotto apporto di quest'ultimo ai tessuti che si traduce in danno della pelle e dei capelli, del sistema circolatorio, e dell'insorgenza del senso di affaticamento e dispnea.
- **POLVERI SOTTILI:** se ne sente parlare spesso al telegiornale a proposito dell'inquinamento dell'aria si è giustamente molto preoccupati per la propria salute. Quando si accende una sigaretta, si inalano polveri sottili in concentrazioni 10 volte superiori a quelli dei fumi di scarico delle auto. Sono irritanti per le vie

respiratorie e per le mucose. Provocano tosse e catarro, interferiscono con lo sviluppo dei polmoni dei bambini. Le polveri sottili permangono nell'aria anche dopo che la sigaretta è stata spenta.

- **NAFTALENE**: principale costituente delle palline di naftalina antitarre.
- **ARSENICO**: altamente tossico, usato come veleno per topi.
- **CLORURO DI ETILE**: componente dei tubi di PVC
- **AMMONIACA**: la stessa sostanza dall'odore acre e pungente che si usa per disinfettare la casa.
- **BENZENE**: additivo per gasolio e solventi industriali, cancerogeno, collegato a un più alto rischio di leucemia.
- **BUTANO**: noto ai fumatori - è il gas degli accendini - che però forse non sanno di aspirarlo anche dalla sigaretta.
- **ESAMMINA**: si usa come ingrediente per esplosivi.
- **ACIDO STEARICO**: presente in natura in vari tipi di grassi, viene usato fra l'altro nella produzione di candele di cera e nell'industria cosmetica.
- **ACROLEINA**: è un liquido incolore, irritante e tossico, usato anche nella produzione di pesticidi.
- **FORMALDEIDE**: irritante per le mucose e le vie aeree; usato anche in diversi materiali e prodotti per la casa, è cancerogeno: provoca in particolare tumori naso-faringei e leucemie. Si origina dalla combustione del tabacco e della carta che lo avvolge.
- **ACETONE**: liquido incolore e infiammabile, usato come solvente, ad esempio per rimuovere vernici e smalto dalle unghie.
- **ACIDO ACETICO**: corrosivo, può essere irritante per occhi, polmoni e vie aeree.
- **TOLUENE**: solvente nei processi di stampa e nelle vernici, e come antidetonante nella benzina; ha un'azione nociva sul sistema nervoso, sui reni e sugli occhi.
- **ACIDO CIANIDRICO**: usato nelle armi chimiche, lo conoscevano anche i nazisti che lo impiegarono per produrre lo Zyklon B delle camere a gas. Nell'organismo ostacola i meccanismi di rimozione delle tossine, distruggendo le ciglia delle cellule che rivestono le vie respiratorie.
- **AMMINE AROMATICHE**: sono utilizzate nelle industrie dei coloranti; cancerogene, sono fra i fattori di rischio riconosciuti per i tumori della vescica.
- **METANOLO**: usato come solvente industriale, molto tossico. Nelle sigarette sono contenuti anche metalli, particolarmente pericolosi per la salute, tra cui:
- **POLONIO-201**: sostanza che emette radioattività.
- **NICHEL**: può provocare irritazioni e dermatiti, e vere e proprie allergie.
- **CADMIO**: un metallo pesante, fra i più tossici componenti delle batterie
- **MERCURIO**: altamente tossico, inquinante e nocivo anche per l'ambiente.

Le sostanze più pericolose sono rappresentate dal polonio e dal catrame che contiene cancerogeni (**idrocarburi policiclici**) che vanno a depositarsi nelle vie respiratorie inducendo la formazione di alterazioni anatomiche che portano alla trasformazione neoplastica delle cellule epiteliali. Inoltre queste sostanze irritanti favoriscono l'instaurarsi di infezioni acute recidivanti che poi diventano croniche (es. bronchite). Inoltre sempre nel particolato è presente, come precedentemente segnalato, la nicotina, noto alcaloide di origine vegetale, che causa dipendenza ed alterazioni a carico dell'apparato cardiocircolatorio (aterosclerosi, ischemia miocardica improvvisa). La nicotina è una sostanza psicoattiva che ha come bersaglio principale il recettore specifico presente nel SNC ma anche nei gangli simpatici e parasimpatici e nelle giunzioni neuromuscolari: il legame con il recettore determina una eccitazione dei neuroni con il rilascio di molti neurotrasmettitori. A seguito della inalazione la nicotina giunge rapidissimamente a livello cerebrale producendo gli effetti ricercati dal fumatore: aumento del senso di piacere (per effetto della dopamina), riduzione dell'ansia (per effetto della liberazione di beta-endorfine), uno stato di vigile rilassamento; si ha anche un aumento della secrezione di adrenalina al quale consegue un rilascio di glucosio con effetto di aumento della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca e della respirazione; la sensazione calmante, ansiolitica riferita dai fumatori è dovuta alla riduzione degli effetti da astinenza che il fumatore vive come impellente bisogno di fumare; si può determinare un aumento della attività cerebrale con un artificioso miglioramento di concentrazione ed apprendimento (indotto dall'acetilcolina), dell'attenzione e della vigilanza (dovuti a acetilcolina e noradrenalina), può elevarsi la soglia del dolore per aumento di acetilcolina e beta-endorfine. Oltre ad alterare il sistema nervoso, il cardiocircolatorio, il respiratorio e comportare una alterazione dello scambio gassoso con conseguente peggioramento della ossigenazione (la concentrazione di carbossiemoglobina nei fumatori è del 4% mentre nei non fumatori è compresa tra lo 0,3-0,7% e nei forti fumatori può raggiungere anche il 15%) il fumo influenza negativamente diverse funzioni biologiche a carico di altri organi ed apparati quali colon-retto, pancreas, vescica, utero, mammella, laringe ed esofago. Uno studio del *Cdc (Center for Disease Control and Prevention)* degli USA afferma che il fumo "può causare tumori quasi ovunque" ed ha individuato 27 malattie correlate al fumo. Un altro aspetto importante da non sottovalutare è l'invecchiamento precoce dato che il fumo accelera decisamente il processo di degenerazione cellulare e le attività cerebrali. Il Ministero della salute segnala che "il vizio del fumo, se protratto per lungo tempo, aumenta notevolmente il rischio di declino mentale" (3).

## FUMO E NEOPLASIE

La IARC (*International Agency for Research on Cancer*) ha identificato 80 agenti cancerogeni nel tabacco (4) non escludendo la possibilità della presenza di altri (tra gli oltre 500 IPA) (5). E' ancora poco divulgata ma conosciuta e di temibile impatto la radioattività del fumo di sigaretta sostenuta dal Polonio 210 (Po-210) che, con emivita di circa 138 giorni, è dotato di elevata capacità cancerogena. La sua provenienza è riconosciuta nel fertilizzante usato rappresentato dai polifosfati ricchi di radio (ra-226) da cui emana il radon (Rn-222) che in aria decade a piombo -210 (Pb-210). Tramite i tricomi il Pb-210 viene concentrato nella foglia di tabacco dove si trasforma in Po-210 che alla temperatura di combustione della sigaretta (800-900°C) passa allo stato gassoso principalmente adsorbito sulle microparticelle liberate dalla combustione. Il fumo diventato così radioattivo nella sua componente gassosa e corpuscolata arriva a livello dell'apparato broncopolmonare dove, in sinergia con gli altri cancerogeni, esplicherà il suo potere cancerogeno specie a livello della biforcazione tracheale, sede elettiva di carcinoma squamoso. Vari studi confermano che il rischio biologico di Po-210 in un forte fumatore per un anno è pari a quello indotto da 30 rx del torace(6). Il Po -210 emette particelle alfa che hanno una bassa penetrazione ma un elevato potere ionizzante: se vengono emesse in prossimità del DNA cellulare sono in grado di alterarlo per azione diretta o indiretta mediata dalla radiolisi dell'acqua: in questo meccanismo risiede la sua cancerogenicità (6). Durante la combustione parte del Po-210 si disperde nell'ambiente circostante entrando a far parte del fumo passivo. La radioattività resta anche intrappolata nelle cicche di sigaretta entrando a far parte del cosiddetto fumo di terza mano. Infine le cicche di sigaretta (ossia la porzione non fumata delle sigarette ed il filtro) rilasciate nell'ambiente hanno un forte impatto negativo su di esso sono fortemente inquinabili, non degradabili che dovrebbero essere considerate rifiuti tossici e trattati come tali e non disperse liberamente nell'ambiente senza alcuna precauzione. (7). Rappresentano il tipo di rifiuto più comune sulla terra con 4,5 trilioni di scartati all'anno. Tossici per microbi, insetti, pesci, mammiferi rappresentano una seria minaccia per gli organismi viventi e per la salute degli ecosistemi. L'indagine sulla velocità di decomposizione delle cicche (8) ha rivelato che essa dipende dalla natura e dalla salubrità dell'ambiente nel quale avviene e comunque molto lentamente. Infine i metalli contenuti nelle cicche (cadmio, ferro, arsenico, nichel, rame, zinco) tramite diverse vie possono arrivare al mare per effetto del fenomeno del "ruscellamento" e entrare a far parte della catena alimentare. Le cicche sono responsabili ogni anno della morte di almeno 1.000.000 di pesci e uccelli marini e di circa 100.000 mammiferi (7-8).

Il fumo è collegato all'insorgenza di circa 20 tipi di neoplasie. Il mix di sostanze cancerogene che si sprigiona dalle sigarette è in grado di modificare il DNA delle cellule con cui viene a contatto avviando così il processo di cancerogenesi(9). Inoltre uno studio, condotto su 5000 cellule tumorali prelevate sia a pazienti fumatori che non fumatori, pubblicato su *Science*, ha evidenziato come il consumo di 20 sigarette al giorno possa causare 150 mutazioni all'anno. E' stato rilevato che l'effetto dannoso provocato dalle sostanze cancerogene sprigionate dal fumo consiste nel rimescolamento delle basi azotate del DNA: fortunatamente soltanto una parte di queste mutazioni darà origine ad un cancro e questo spiega perché molti fumatori incalliti non sviluppano il processo neoplastico. Un ulteriore meccanismo chiave nello sviluppo di un tumore è il malfunzionamento dei meccanismi di riparazione dei danni al DNA che quando si duplica è soggetto ad una serie di errori indotti da fenomeni casuali. Per fronteggiare questo fenomeno esiste un sistema che ripara il danno in maniera rapida ed efficace: il fumo colpisce il sistema di riparazione permettendo così l'accumulo di danni crescenti al DNA ed il conseguente sviluppo di mutazioni genetiche. L'insieme delle mutazioni genetiche possono costituire una "carta di identità" che contraddistingue uno specifico tipo di tumore (10). Il fumo aumenta del 27% il rischio di tumore al colon e di 3-4 volte quello del tumore del cavo orale

## LE DIFFERENZE DI GENERE NEL TABAGISMO

*“La sigaretta può essere fumata da una signora  
ma sempre in via eccezionale, e non per regola  
costante di vita”*

**Matilde Serao**

**scrittrice giornalista**

( Da *Manuale di Bon ton Saper vivere*, 1900 )

### **Premessa -**

La prevalenza di fumatori varia in modo marcato a seconda del genere , dell'area geografica e dell'età. Nei paesi ad alto reddito la prevalenza di fumatori maschi è aumentata in modo esponenziale nel corso del XX secolo per poi iniziare a diminuire : il picco di incidenza è stato raggiunto tra il 1950 e il 1980 nella maggior parte dei paesi occidentali . Le donne hanno iniziato a fumare alcuni decenni più tardi e la prevalenza è continuata ad aumentare anche quando negli uomini è iniziata a decrescere portando ad una sostanziale convergenza tra i due sessi. Secondo i dati forniti nel 2012 da *Thun, Peto et al.* la prevalenza tende a diminuire anche nelle donne dei paesi ad alto reddito (1)

Negli ultimi decenni la percentuale di donne e ragazze fumatrici è fortemente aumentata , soprattutto nella fascia di età tra i 18 e i 25 anni mentre in passato il consumo di tabacco era fortemente diffuso nella popolazione maschile. Probabilmente incide molto la pubblicità che presenta il fumo come uno strumento di liberazione e di emancipazione : alle sigarette si associano valori positivi : il divertimento , la compagnia, lo sensualità lo spirito di avventura e di ribellione... Per conquistare nuove consumatrici sono in commercio sigarette ingannevolmente definite “*ligh*”, da “*donna*”.

Il fumo serve per segnalare disinibizione, come controllo del peso, spesso è conseguenza dell'appartenenza a famiglie di fumatori. Le ragazze e i giovani complessivamente non sono spesso consapevoli dei rischi che corrono quando iniziano a fumare e negli adolescenti la dipendenza da nicotina si sviluppa molto rapidamente.

Il rapporto del Surgeon General USA(2), del 2001, dedicato agli effetti del fumo sulla salute delle donne ha mostrato che le donne sono più suscettibili degli uomini al danno da fumo.

I rischi relativi stimati per le donne nel Million Women Study (3)sono più elevati di quelli stimati per gli uomini dallo studio di Doll e Peto del 2004 (4). (TAB 3)

Paese	Uomini			Donne		
	2000-2004 <sup>1</sup>	2005-2009 <sup>3</sup>	2015 <sup>4</sup>	2000-2004 <sup>5</sup>	2005-2009 <sup>5</sup>	2015 <sup>4</sup>
Unione Europea <sup>2</sup>	45	42	36	11	13	14
Francia	45	42	35	8	10	12
Germania	39	35	30	11	13	15
Italia	45	39	31	9	9	10
Polonia	68	62	47	13	15	17
Spagna	46	43	38	5	6	8
UK (Regno Unito)	37	33	27	20	21	20

Tab.3 - Tassi di mortalità per cancro polmonare per 100000 uomini e donne nei periodi 2000-2004 e 2005-2009. Tasso predetto nel 2015 nella UE e nei 7 paesi più popolosi (Malvezzi et al., Ann. Onc., 2015)

### Patologie associate in entrambi i sessi

- Aumento del rischio di morte
- Aumento di rischio per i tumori del polmone, orofaringe e cavo orale, pancreas, fegato, colonretto, vescica, rene, leucemia mieloide acuta
- Possibile diminuzione del rischio di tumore della tiroide
- Aumento del rischio di malattie coronariche, ictus ischemico e emorragia cerebrale subaracnoidea, aterosclerosi carotidea, aterosclerosi vascolare periferica e aneurisma dell'aorta addominale
- Bronco pneumopatia cronico ostruttiva (BPCO), tasso ridotto di crescita del polmone nelle adolescenti e declino prematuro della funzione polmonare nelle donne adulte

### Patologie della donna

- Aumentato rischio di tumore della cervice uterina e possibilmente di tumore della vulva
- Possibile aumento di rischio del tumore della mammella e dell'ovaio (solo mucinoso)
- Associazione inversa con il tumore dell'endometrio, limitato alla postmenopausa
- Rischio aumentato di disordini associati alla deficienza di estrogeni
- Possibile aumento di rischio di dismenorrea (mestruazioni dolorose), amenorrea secondaria (assenza di mestruazioni in donne che le hanno avute in precedenza) e irregolarità mestruali
- Diminuzione dell'età di menopausa
- Possibile diminuzione del rischio di fibromi uterini

### Eventi riproduttivi

- Aumentato rischio di ritardi nel concepimento e di infertilità primaria e secondaria
- Aumento di rischio di gravidanze ectopiche e aborti spontanei
- In gravidanza aumento di rischio di rottura prematura delle membrane, distacco di placenta, placenta previa, parto prematuro e ridotto rischio di preeclampsia
- I bambini di donne che fumano in gravidanza hanno un aumentato rischio di basso peso alla nascita e mortalità perinatale
- Non vi è apparente associazione con malformazioni congenite

Tab. 4 – Principali patologie da fumo di sigaretta nelle donne (da Malvezzi et al. Ann. Onc., 2015)

Causa di morte	RR (95% CI) rispetto alle donne non fumatrici	
	Fumatrici	Forti fumatrici
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO)	35 (29-43)	61 (50-74)
Tumore del polmone	21 (20-23)	36 (33-39)
Malattie ischenmiche	4.5 (4.2-4.8)	5.9 (5.4-6.4)
Malattie cerebrovascolari	3.1 (2.8-3.3)	3.8 (3.4-4.3)
Tutte le cause	2.8 (2.7-2.8)	3.7 (3.6-3.8)

Tab. 5 -Stime di rischio relativo di morte per le patologie fumo-correlat nelle fumatrici

(Da Pirie et al ., Lancet ,2013

### Donne e fumo

Il comportamento delle donne fumatrici è diverso da quello degli uomini : le donne sono più motivate rispetto agli uomini a fumare e a non smettere: l'accensione di una sigaretta rappresenta un momento dedicato a se stesse, un mezzo per affrontare lo stress, un simbolo di emancipazione , fascino, parità con l'altro sesso.

Complici la pubblicità e le campagne di marketing delle multinazionali si utilizzano incessanti messaggi pubblicitari : la sigaretta è donna sottile, light, bionda.

Invece bisogna tener presente che :

***A causa di fattori genetici , costituzionali, ormonali, l'organismo delle donne è più sensibile all'azione nociva del fumo***

Le cosiddette sigarette leggere (*Mild, Lught, Ultra-Light*) sono egualmente pericolose perché contengono le stesse sostanze dannose del tabacco normale. Queste sigarette contengono una minore quantità di nicotina e di conseguenza chi fuma tende a consumarne di più aumentando anche l'intensità della "tirata" esponendo quindi l'apparato respiratorio, specialmente i bronchioli periferici, ad una maggiore quantità di sostanze tossiche e cancerogene

### Il viaggio del fumo nel corpo

La prima tappa è **la bocca** e quindi i primi danni del fumo all'interno dell'organismo si verificano in essa per poi arrivare in tutti i distretti corporei con effetti deleteri dovuti alle 4000 sostanze dannose contenute nelle sigarette. Una delle prime modifiche a carico della cavità orale interessa *il microbiota*, quell'insieme di microorganismi che convivono dentro di noi in condizioni di normale funzionamento del sistema immunitario colonizzando specifici habitat come la cavità orale. L'eterogeneità del microbiota corrisponde ad una maggiore stabilità che contrasta le perturbazioni provenienti dall'esterno e può subire modifiche indotte da stili di vita, esposizione a inquinanti ambientali, utilizzo di farmaci: la modifica del microbiota è una delle conseguenze dall'azione del fumo di tabacco che modifica l'ecosistema e predispone all'insorgenza delle malattie. L'esposizione prolungata al fumo sembra selezionare gruppi specifici di patogeni di natura batterica e fungina. Inoltre l'aumento della temperatura e la riduzione di ossigeno indotta dal fumo comporta una maggiore diversità del microbiota sottogengivale e una maggiore colonizzazione di batteri parodontopatogeni (5) con conseguente danno parodontale. Vari microrganismi intra-oralmente prevalentemente gram-negativi possono provocare la degradazione proteolitica di vari substrati contenenti solfuro, ac. butirrico, ac. propionico, putrescina e cadaverina. Ne consegue l'insorgenza di alitosi con impatto negativo su molti aspetti della vita quotidiana, sulla vita di relazione, con esiti di disagio e imbarazzo sociale. Il fumo non può essere definito una causa primaria di alitosi ma certamente una concausa visto che induce una riduzione di flusso salivare con secchezza intra-orale. Il fumo inoltre altera le papille gustative e quindi la soglia di percezione dei sapori è più alta nei fumatori con ridotta presenza di papille gustative sulla lingua.

Il viaggio continua **nell'apparato respiratorio** causando BPCO con una ostruzione irreversibile delle vie aeree di variabile entità. La malattia è progressiva ed associata ad una infiammazione cronica del tessuto polmonare. Ne consegue una ridotta capacità respiratoria e dell'apparato cardiovascolare ove contribuisce all'aumento della PA, accelera il processo di aterosclerosi, aumenta il rischio di infarto e di ictus tramite diversi meccanismi. Le sostanze chimiche rilasciate dal fumo che sono in grado di promuovere un danno ossidativo, inducendo aterogenesi e trombogenesi, sono i radicali liberi e le specie reattive di ossigeno e nitrogeno. Va inoltre considerata l'esposizione al monossido di carbonio che può aumentare sino al 10% la carbossiemoglobina circolante inducendo una forma di anemia. L'ipossiemia aggrava preesistenti condizioni di angina pectoris e arteriopatia periferica accrescendo la viscosità del sangue attraverso l'aumento compensativo della massa di cellule circolanti. Inoltre nel fumo di tabacco sono presenti metalli pesanti potenzialmente cardiotoxici (piombo, cadmio, arsenico) il cui accumulo contribuisce al danno endoteliale. Da considerare anche l'azione della nicotina che incrementa alcuni parametri fisiologici (PA, FC, aggregazione piastrinica) che accelerano l'aterosclerosi. Si è inoltre osservato che il fumo di sigaretta favorisce l'ispessimento delle pareti delle arterie carotidee e che, a parità di numero di sigarette fumate, nelle donne l'ispessimento risulta di cinque volte maggiore rispetto all'uomo. Si tenga presente che le carotidi rispecchiano le condizioni delle arterie coronarie e quindi lo spessore delle prime, chiamato **Imt (intima media thickness)** è un fattore predittivo sia di ictus cerebrale sia di infarto miocardico.

**Nell'apparato gastroenterico** il fumo induce:

deterioramento dello sfintere cardale ossia di quella valvola che, posta tra esofago e stomaco regola il transito del cibo, predisponendo alla comparsa della malattia da reflusso gastro-esofageo caratterizzata dalla risalita in esofago del contenuto acido gastrico; si altera in tal modo ed in maniera permanente la mucosa esofagea predisponendo l'organo all'insorgenza della malattia di Barrett e tumori. A livello

gastrico il fumo stimola la produzione di pepsina che danneggia la parete con predisposizione alla infezione da H.P.

E' il principale fattore di rischio per il cancro del pancreas essendone responsabile per circa il 15-25% dei casi . Il rischio persiste anche per gli ex-fumatori da meno di 10 anni.

Secondo uno studio *dell'American Cancer Society* i fumatori hanno una probabilità maggiore del 27% di sviluppare un tumore al colon derivante dai danni da fumo ed è stato riscontrato che pazienti curati per tumore ad colon che continuano a fumare hanno un rischio di morte doppio rispetto ai non tabagisti tratti per la stessa patologia.

#### **Nessun organo del corpo è al sicuro dai danni da fumo**

**Nella BOCCA** l'azione della sigaretta viene spesso enfaticamente paragonata a quella di un vulcano che erutta a circa 900° . A distanza di meno di 10 cm dalla bocca si liberano dalla sigaretta molte sostanze nocive in essa contenute che, passando allo stato gassoso, hanno maggiore possibilità di accedere alle vie respiratorie. Il fumo è direttamente responsabile dell'ingiallimento dei denti , aumenta il tartaro e la carie, terreno fertile per i batteri responsabili della carie e produttori di solfuri che provocano l'alito cattivo , provoca paradontite che può causare la caduta dei denti, stimola le cellule irritate a produrre sulla gengiva e sulla lingua placche bianche e ruvide di cheratina sviluppando la leucoplachia, lesione precancerosa.



Figg. 4-5 Effetti del fumo sui denti e gengive

Sulla **CUTE** ingiallisce unghia e dita per la presenza di nicotina, causa guance poco toniche e flaccide , colorito pallido e "zampe di gallina". Infatti il fumo disidrata e ingriscisce la pelle ,produce radicali liberi,

molecole dannose che sono responsabili dell'invecchiamento precoce e rallentano i processi rigenerativi del nostro organismo, restringono i capillari che portano il sangue ossigenato alla pelle che si disidrata e assume un colorito pallido, incrementa la produzione di enzimi metalloproteinasi (MM-P1) deputati a distruggere il collagene, proteina che ha funzione di supporto ed è responsabile della resistenza della pelle, con la conseguente comparsa di rughe e accelerazione del processo di invecchiamento cutaneo. Infine il fumo esercita un effetto tossico sui fibroblasti, cellule deputate alla sintesi di collagene, elastina ed ac. ialuronico nel derma, con conseguente perdita della struttura e funzione di sostegno da esse esercitate: rallentano i processi di cicatrizzazione e aumentano le probabilità di insuccesso degli interventi di **lifting**.

Il volto dei fumatori porta segni caratteristici e ben identificabili racchiusi nella fortunata definizione di "*smoker's face* coniato da *Douglas Model*, medico britannico, in un noto articolo pubblicato nel 1985 sul **British Medical Journal : Smoker's face: an underrated clinical sign?**(6) **Faccia da fumatore: un segnale clinico sottovalutato**) presenti sul viso dei fumatori di lunga data, indipendentemente dall'età, sesso, peso corporeo, esposizione al sole:

La **tipica smoker's face** è caratterizzata da :

- Zampe di gallina e rughe periorculari molto accentuate
- Guance atrofiche e lasse
- Rughe perpendicolari alle labbra (a forma di codice a barre) (6) con linee più sottili sulle guance e sulle mandibole
- Cute del viso anelastica, secca, ruvida
- Colorito disomogeneo.

Sugli **OCCHI** danneggia la macula, zona molto importante della retina, danneggia il cristallino con la comparsa di cataratta, provoca sindrome dell'occhio secco con diminuzione del sottile strato di lacrime che protegge la congiuntiva.

Sul **CERVELLO** accelera la morte dei neuroni, peggiora la memoria induce, tramite la nicotina, dipendenza, stimola il rilascio di dopamina, neurotrasmettitore responsabile dei meccanismi di soddisfazione e gratificazione che svanisce in fretta inducendo il fumatore a cercarli con ...un'altra sigaretta.

Sulla vescica a causa dell'accumulo di sostanze tossiche contenute nelle sigarette e filtrate dai reni e eliminate con le urine che si accumulano nella vescica.

Sulla **GRAVIDANZA** diminuisce del 40% le possibilità di concepimento, riduce l'apporto di ossigeno al feto, trasmettendogli parte delle 4000 sostanze inalate con il fumo, provoca gravi problemi sullo sviluppo del SN nel bambino, aumenta le possibilità di aborto, il rischio di morte improvvisa in culla, di asma e malattie respiratorie

**Sul SENO** il tabagismo è sempre stato considerato un fattore di rischio marginale rispetto ad altri elementi di maggior peso come la genetica, l'obesità, la TOS, la nulliparità ... Una metanalisi cinese pubblicata di recente su *Frontiers in Oncology* sulla base di 77 studi ha evidenziato una chiara associazione tra fumo attivo e passivo e rischio di tumore al seno rispetto alla mancata esposizione al tabacco specie nelle donne in premenopausa con aumento del rischio di circa il 15%. L'ipotesi più accreditata riguarda le modifiche che subisce il DNA per effetti degli effetti cancerogeni sprigionati dal fumo, le mutazioni che si possono verificare nel DNA cellulare, l'alterata regolazione delle vie di segnalazione tra cellule da parte del p53 (oncosoppressore che in condizioni normali inibisce la trasformazione neoplastica). Si ipotizza inoltre che gli effetti dannosi del fumo sulla mammella dipendono dall'antagonismo tra gli effetti estrogeno-simili e

quelli antiestrogeni del tabacco. E' ampiamente noto che l'esposizione a lungo termine agli estrogeni o l'aumento della risposta cellulare a questi ormoni rappresenta un importante fattore di rischio per lo sviluppo del cancro mammario. E' possibile che i metalli cancerogeni come il cadmio, l'arsenico, il cromo presenti nel tabacco possono indurre l'attivazione del recettore degli estrogeni e di conseguenza svolgere un ruolo simil-estrogenico. Non va dimenticato che gli IPA svolgono un ruolo antiestrogeno competendo con i recettori specifici o inducendo il metabolismo ormonale a ridurre il livello degli estrogeni attivi nell'organismo. Si tende comunque a considerare l'effetto estrogeno-simile prevalente rispetto all'effetto protettivo sul seno derivante dall'azione antiestrogenica del tabacco.

## FUMO DONNA DANNO

### *Particolare vulnerabilità delle donne nei confronti del fumo*

#### *Considerazioni biologiche*

- 1 - Esistono a livello cellulare differenze biologiche tra maschio e femmina nella suscettibilità al fumo: la donna fumatrice ha un maggior rischio di danno genotossico in seguito ad esposizione a raggi ionizzanti rispetto all'uomo (1).
- 2- Nonostante il fumo sia prevalente nel sesso maschile in termini di frequenza e di numero di sigarette fumate, il sesso femminile ha recentemente sopravanzato gli uomini nella prevalenza a livello mondiale di BCPO (broncopatia cronica ostruttiva) (2)
- 3 - Nelle donne fumatrici è più accentuato il declino della funzionalità respiratoria rispetto ai maschi (3)
- 4 - Maggiore suscettibilità della donna anche al fumo passivo (4, 5)
- 5 – La particolare suscettibilità delle donne ai fattori inquinanti ambientali (PM10) aumenta di molto il rischio di contrarre malattie respiratorie nelle donne fumatrici: l'associazione fra i due fattori (inquinamento ambientale e fumo di sigaretta) costituiscono un temibile binomio per danno respiratorio (6)
- 6 – L'aumento delle donne fumatrici è soprattutto appannaggio delle classi giovanili con inevitabili ripercussioni negative sullo stato di gravidanza e con le ripercussioni che il fumo comporta.

#### *Aspetti molecolari*

Alcuni studi dimostrano una maggiore predisposizione delle donne allo sviluppo di alterazioni genetiche indotte dalle sostanze cancerogene contenute nel tabacco.

- 1) E' più frequente nelle donne fumatrici rispetto agli uomini la mutazione dell'oncogene p53 causata dalla formazione di addotti del DNA imputabile al fumo (7)
- 2) Nelle donne affette da tumori polmonari non fumatrici è stata dimostrata l'iperespressione del citocromo CYP1A1 coinvolto nella attivazione degli idrocarburi policiclici aromatici presenti nel fumo di tabacco: tale attivazione conferisce un aumentato rischio di tumore polmonare nelle donne non fumatrici (8)

#### *Aspetti ormonali*

- 1 - E' stato ipotizzato per primo da Gao un possibile ruolo degli estrogeni nello sviluppo di neoplasie polmonari riportando un tasso d'incidenza di tre volte superiore nelle donne con ciclo mestruale breve. (9)
- 2 – Il recettore per gli estrogeni ER, ed in particolare ER $\beta$  è espresso sia a livello delle cellule bronchiali sane che di quelle tumorali ed è in grado di stimolare la crescita di queste ultime in modelli in vitro (10)

3 – Uno studio caso-controllo ha dimostrato che una età più precoce alla menopausa (40 anni o meno) si associa ad un ridotto rischio di sviluppare un adenocarcinoma polmonare (11)

4 – Uno studio di coorte suggerisce un ruolo protettivo degli estrogeni endogeni evidenziando un minor rischio di carcinoma polmonare nelle donne con menopausa in età più avanzata (12)

5 – Gli ormoni sessuali femminili (progesterone e progestinici sintetici) sono in grado di inibire la detossificazione di NNK (Nicotine-derived Nitrosamine Ketone) ritenuto uno dei più potenti cancerogeni prodotti dal fumo di sigaretta (13)

6 – In una metanalisi del 2010 è stato valutato l'impatto delle terapie ormonali sul rischio di sviluppare tumori polmonari: la terapia estrogenica si associava ad una riduzione significativa (27%) del rischio (14)

7 - Gli estrogeni possono favorire la dipendenza da nicotina nelle donne per cui riesce più difficoltose smettere di fumare. Ricercatori della University of Kentucky College of Medicine hanno scoperto che l'estrogeno induce l'espressione di olfattomedine, proteine che vengono soppresse dalla nicotina in aree chiave cerebrali coinvolte nel meccanismo della dipendenza

#### *Aspetti prognostici -*

Il sesso femminile risulta essere un fattore prognostico positivo nella fase avanzata del ca polmonare e uno studio francese riporta una sopravvivenza ad un anno pari al 41,9% nelle donne e al 38,8% negli uomini (15). Inoltre lo studio Eurocare 4 che ha incluso 338.775 pazienti affetti da tumore polmonare rileva una differenza di sopravvivenza a 5 anni corretta per età e regione geografica pari al 2,4% in favore delle donne. (16). Infine viene dimostrata una sopravvivenza nettamente superiore nelle donne (77,7 mesi vs 62,2 negli uomini) dai dati di uno studio dell'European Thoracic Oncology Platform lungscape project, studio che ha coinvolto 2449 pazienti di entrambi i sessi affetti da tumore polmonare non small I-III B operati (17) Ad oggi non è del tutto chiaro il motivo per cui il sesso femminile sembra rappresentare un fattore prognostico positivo.

#### *Aspetti terapeutici -*

Da numerosi studi effettuati si evince una migliore risposta ai trattamenti chemioterapici nelle pazienti donne indipendentemente da età, stadio, esame istologico, tipo di trattamento (16-17-18). La maggior risposta ai farmaci derivati da complesso del platino (che ancora oggi rappresenta il trattamento di prima scelta – gold standard – nei tumori polmonari avanzati non caratterizzati da alterazioni molecolari personalizzate (oncogene addicted) sembra sia dovuto ad una ridotta capacità di riparazione dei danni al DNA che caratterizza il sesso femminile (18). Di converso lo stesso studio ha evidenziato una maggiore tossicità gastroenterologica, neurologica e di alopecia nelle pazienti di sesso femminile rispetto alla controparte maschile. Infine lo studio ECOG 4599 ha mostrato una maggiore incidenza di ipertensione nelle pazienti trattate con bevacizumab e chemioterapia (19)

Il trattamento mirato con inibitori tirosinchinasici si è dimostrato più efficace in termini di sopravvivenza libera da progressione nelle donne rispetto agli uomini anche se non sono ancora noti i fattori che spiegano questa maggiore sensibilità (20).

Infine negli ultimi anni l'immunoterapia è sempre più frequentemente indicata nel trattamento del NSCLC con l'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro specifici checkpoint immunitari come PD-1 o il suo ligando PDL-1 espressi a livello dei linfociti T o delle cellule tumorali (21). Attualmente non sono state riscontrate differenze di genere in questo tipo di trattamento (21).

### **Considerazioni -**

La differente anatomia di uomini e donne li rende naturalmente soggetti a tumori di tipo diverso. Ma anche nel caso di tumori comuni ai due sessi si riscontrano svariate differenze a livello di localizzazione, aggressività e risposta alle terapie: ad es., nel ca del colon-retto si ha sintomatologia più tardiva ed esiti più sfavorevoli nelle donne anche per la maggiore incidenza nella parte destra del colon. In secondo luogo l'attivazione di una diversa risposta immunitaria nei sessi, legata a differenze genetiche, ormonali, ambientali, è invece alla base della miglior risposta alle terapie da parte delle pazienti donne. Lo studio di queste differenze di genere ha condotto al riconoscimento del ruolo degli ormoni sessuali come fattori di crescita per alcuni tumori (mammella, prostata) aprendo la strada alla medicina di precisione: nuove molecole e nuovi farmaci in rapporto al sesso per fornire una terapia mirata.

- Il rischio di infarto del miocardio e di ictus cerebrale aumenta di dieci volte nelle donne fumatrici rispetto alle non fumatrici e fino a venti volte se si assume la piccola anticoncezionale. Notoriamente gli ormoni sessuali femminili svolgono una azione protettiva sull'intero sistema cardio-circolatorio fino alla età della menopausa. Il fumo ha il potere di vanificare questa naturale attività di difesa: quando un infarto colpisce una donna al di sotto dei cinquanta anni in nove casi su dieci si tratta di una fumatrice
  - La BPCO prima e in seguito ad una minore quantità di sigarette rispetto agli uomini a causa della minore superficie respiratoria.
  - Il fumo anticipa la menopausa e aumenta il rischio di osteoporosi.
- \* Aumenta il rischio di tumore al polmone -

Il tumore del polmone è sempre stato considerato una malattia a retaggio maschile ma, a partire dagli anni sessanta, l'incidenza e la mortalità sono aumentate anche nelle donne così che è diventato in alcuni paesi del mondo la causa principale di mortalità per neoplasia anche nella donna superando il tumore della mammella. E' certamente da correlarsi all'aumento dell'abitudine al fumo nelle donne anche se va sottolineato che è rilevabile una prevalenza del sesso femminile nella insorgenza di tumore polmonare nelle persone che non hanno mai fumato. I maggiori picchi di incidenza si registrano nei paesi dell'Est Europa. Esistono dati che suggeriscono alcune possibili differenze per il tumore polmonare nell'uomo e nella donna: nella donna la malattia viene diagnosticata in età più giovane, e per lo più si tratta di adenocarcinomi; indipendentemente dallo stadio di malattia nelle donne si registra una migliore risposta alle terapie associate però ad una peggiore tossicità, le donne sembrano avere una maggiore suscettibilità agli agenti cancerogeni presenti nel fumo.

I fattori sottesi a queste differenze di genere non sono al momento del tutto noti e definiti; tra le ipotesi più probabili e più studiate vi sono differenze nei meccanismi di riparazione del DNA e nell'assetto ormonale (livello di espressione dei recettori per gli ormoni, lunghezza del periodo fertile...)

## Conseguenze -

*Danno ormonale* - La nicotina influenza l'equilibrio endocrino della donna con alterazioni del ciclo ovarico. Le fumatrici in età fertile vanno maggiormente soggette a disturbi e disfunzioni mestruali per una diminuita concentrazione degli estrogeni.

*Riduzione della fertilità* - La nicotina agisce sulle tube rallentando il passaggio al loro interno degli spermatozoi rendendo quindi più difficoltoso il concepimento

*La terapia anticoncezionale* - L'uso della terapia anticoncezionale comporta un lieve incremento del rischio di eventi cardiovascolari (trombosi, infarto, ictus) . Il fumo aumenta questo rischio

*I tumori della cervice uterina* - Il rischio raddoppia nelle donne fumatrici

*Menopausa ed osteoporosi* - Compare prima nelle donne fumatrici rispetto alle non fumatrici ed anche il rischio di osteoporosi è maggiore

## Gravidanza -

\*L'esposizione prenatale alla nicotina attraverso il fumo materno (*Maternal Smoking during Pregnancy o MSDP*) è stata ritenuta come la più diffusa minaccia alla salute dei bambini nel mondo.

\*Il fumo provoca un maggior rischio di aborto spontaneo e di gravidanze extrauterine , altera il decorso della gravidanza aumentando la probabilità di insufficienza placentare con ritardo di crescita e rischio di parto prematuro

\*Diminuzione significativa del peso del bambino alla nascita a causa della riduzione dell'apporto sanguigno placentare

\*Le sostanze contenute nel fumo di sigaretta , assorbite dalla madre, passano direttamente al nascituro attraverso la placenta. Il feto va incontro ad aumento della frequenza cardiaca, minore circonferenza cranica, maggiore predisposizione a malattie croniche dell'apparato respiratorio, allergie, asma, otite.

\*Nelle mamme fumatrici si riduce il latte sia come quantità giornaliera sia come qualità con diminuzione di contenuto in grassi

\*Le sostanze contenute nel fumo, compresa la nicotina, vengono secrete nel latte provocando nel neonato disturbi del sonno, irrequietezza, sintomi gastrointestinali (diarrea, vomito, coliche del lattante...)

\*Il CO, trasportato dai globuli rossi materni , attraversa la barriera placentare e si lega all'emoglobina del feto riducendo la disponibilità totale di O<sub>2</sub> di cui il feto ha molto bisogno per l'intensa fase di crescita (Ipossemia fetale) .La nicotina per la sua azione vasocostrittrice compromette la circolazione utero-placentare con ulteriore riduzione dell'apporto di ossigeno.

## Una fumatrice particolare: la paziente in chemioterapia

### FUMO E TRATTAMENTI ONCOLOGICI

Sono sicuramente molte le patologie correlate al fumo e di queste numerose sono quelle neoplastiche: vie aeree superiori e inferiori, esofago, stomaco, pancreas, rene, vescica. Ma bisogna tener presente anche il dato che viene dalla letteratura e che pone il problema della correlazione fumo-tumori sotto un duplice aspetto: il fumo provoca il cancro, il fumo interferisce negativamente sui trattamenti messi in atto per curare la stessa malattia indotta.

Gli studi sulla persistenza del tabagismo sulla popolazione oncologica dicono che:

- Si riduce l'efficacia dei trattamenti aumentandone gli effetti collaterali, gli eventi avversi, le interazioni tra farmaci.
- Aumenta la probabilità di indurre nuove manifestazioni neoplastiche sotto forma di recidive o di insorgenza di secondi tumori dovuta all'interessamento del campo di cancerizzazione.
- Riduce la sopravvivenza della popolazione neoplastica soggetta, per effetto del fumo, ad altre patologie (cardiovascolari, respiratorie) fumo-correlate.

Nel caso di malati curati per tumori polmonari la letteratura evidenzia che continua a fumare una percentuale compresa tra 11 e 48% e nei pazienti trattati per i tumori dell'orofaringe la percentuale si assesta tra il 21 ed il 35% (Sanderson et al., Browman et al.2002).

Nel report 2014 del Surgeon General statunitense si afferma che nei fumatori che ricevono una diagnosi di tumore tra quelli che smettono si registra una mortalità inferiore del 30-40% rispetto a quelli che continuano a fumare (1,3). L'enorme importanza di questa riduzione in termini percentuali è stata confermata da un recente studio di coorte (2)

I motivi per cui i pazienti trattati per cancro continuano a fumare sono molteplici:

- Consapevolezza dell'assenza di legame tra fumo e patologia
- Consapevolezza dell'assenza di legame tra fumo di tabacco e trattamenti

Continuare a fumare interferisce con tutti i trattamenti utilizzati in oncologia .

Infatti il fumo gioca un ruolo cruciale nell'efficacia delle cure oncologiche:

- aumenta il rischio di infezioni e complicanze post-operatorie (3,5)
- aumenta la tossicità acuta e a lungo termine legata alla chemioterapia (4)
- aumenta la tossicità anche della radioterapia (5,7)
- interferisce negativamente con l'azione di entrambe (6)

*Le evidenze scientifiche dei trial sono forti e tali da indurre gli esperti a definire la "smoking cessation" il quarto pilastro delle cure oncologiche dopo chirurgia, radioterapia, chemio-immunoterapia. (7,8).*

Per quanto riguarda il primo punto la fisiopatologia polmonare evidenzia che i fumatori hanno una maggiore produzione di muco e una cronica continua distruzione delle cellule ciliate dell'apparato bronchiale che determina una maggiore frequenza di infezioni broncopolmonari e altre complicanze respiratorie (8,9). Le ferite chirurgiche sono notevolmente influenzate, nei tempi e nella cicatrizzazione, dal consumo di sigarette che interferisce sui meccanismi biologici di guarigione. Chang DW (10) et al. nel 2000 hanno pubblicato un lavoro che evidenzia come sugli interventi ricostruttivi con lembo miocutaneo dopo mastectomia tre le donne fumatrici sono più frequenti le complicanze circolatorie che possono condurre alla necrosi del tessuto trasferito. Inoltre un lavoro recente pubblicato su Lancet da Moller A. et al, dimostra come nei pazienti che smettono di fumare anche poche settimane prima dell'intervento le complicanze operatorie diminuiscono sensibilmente (11).

Fin dal 1951 la rivista Nature pubblicò uno studio che dimostrava che una maggiore ossigenazione aumentava l'efficacia della radioterapia e che la risposta al trattamento era decisamente più bassa nei pazienti che fumavano rispetto ai non fumatori (45%<74%): In seguito si è evidenziato che il fumo interferisce anche con l'azione della radioterapia sul controllo loco-regionale delle lesioni neoplastiche attraverso il meccanismo di ipossiemia tumorale causata dal fumo e mantenuta dalla intossicazione cronica di CO.

La persistenza del tabagismo nei pazienti oncologici rappresenta un aspetto che solo di recente è oggetto di indagine epidemiologica. Lo studio di J. Ostrof (12) et al del 2000 su un gruppo di pazienti onco-ematologici in chemioterapia ha evidenziato che circa il 70% continuava a fumare e le motivazioni di questa abitudine venivano rapportate a :

- Consapevolezza dell'assenza di causalità tra fumo e specifica patologia
- Scarsa consapevolezza dell'interferenza del tabagismo con le terapie praticate
- Insufficiente valutazione del rischio di causalità tra fumo e evoluzione della malattia
- Prevalenza delle terapie orali e quindi domiciliari lontano dall'ospedale

Un successivo studio di S. Lemon (13) nel 2004 ha indagato i comportamenti adottati negli stili di vita nelle donne operate di carcinoma del seno con l'obiettivo di valutare l'attuazione di cambiamenti specifici potenzialmente a rischio. Le pazienti indagate a sei mesi dalla diagnosi hanno manifestato cambiamenti nel tipo di alimentazione adottandone una più consona, incentivazione della attività fisica ed in generale della cura di sé ma hanno mantenuta pressoché invariata l'abitudine al fumo percepita come poco attinente al tumore al seno. In realtà si può affermare che i pazienti affetti da tumore fortemente associati al fumo (cavo orale, apparato tracheobronchiale) cessano di fumare più frequentemente degli altri portatori di patologie diverse a carico di altri organi.

A sottolineare l'importanza della correlazione tra abitudine al fumo e sopravvivenza oncologica è intervenuto un altro studio di Videtic GM (14) del 2003 pubblicato sul *Journal Clinical Oncology* che ha evidenziato come nel microcitoma polmonare, tumore aggressivo ma particolarmente sensibile alla chemio-radioterapia, la cessazione dal fumo all'atto della diagnosi e continuata per tutta la durata dalle chemioterapia, ha influito significativamente sulla sopravvivenza al punto tale da essere ritenuta efficace alla pari di un farmaco aggiunto al protocollo utilizzato!!!

Di recente acquisizione sono le interazioni dei prodotti del fumo con i farmaci antiblastici. In effetti il carico di fumo misurato in *Pack years (PY)*, dose di fumo che un fumatore riceve fumando 20 sigarette al giorno per un anno, sembra condizionare la risposta alla chemioterapia.

Vengono di seguito riportate alcune interazioni antiblastici-fumo scientificamente documentate:

**CISPLATINO E FUMO** - Risale al 2008 un importante studio retrospettivo condotto a Rio de Janeiro in Brasile su 285 pazienti affetti da tumore polmonare in chemioterapia a base di cis-platino che ha mostrato una maggiore significativa risposta nei pazienti non fumatori o con carico di fumo minore misurata in PY con la necessaria considerazione del carico di fumo come principale variabile negativa indipendente (Questo evento può correlarsi ad una interazione possibile fra il farmaco e il polonio 210 liberato dal fumo).(Duarte,2008) (15)

In verità molte ricerche hanno mostrato che il fumo acuisce gli effetti collaterali dei farmaci ma non solo: agisce direttamente sulla loro efficacia riducendola per un meccanismo biochimico di interazione, aumenta la percezione di fatigue a causa dei maggiori livelli di monossido di carbonio presente nel sangue circolante, aggrava la potenziale tossicità cardiaca e polmonare indotta da numerosi farmaci, provoca stomatiti e infezioni ricorrenti causate dalla neutropenia iatrogena, allunga i tempi di guarigione, altera ritardandoli i regolari cicli di somministrazione.

**5-FLUOROURACILE E FUMO** - Una ulteriore segnalazione in letteratura è comparsa di recente sulla interazione tra 5-fluorouracile e fumo di sigaretta nelle donne operate di carcinoma del seno che hanno mantenuto l'abitudine al fumo. L'interazione avviene tra la molecola di fluorouracile ed il cadmio che si libera nel fumo ed antagonizza l'azione del farmaco oltre ad agire come estrogeno- mimetico attivando un processo di interferenza endocrina che agisce sulle cellule dell'epitelio mammario innescando un meccanismo di trasformazione neoplastica.

Il cadmio, scoperto in Germania da F. Stromeyer nel 1817, è un elemento metallico di colore bianco, piuttosto raro in natura, prodotto in discrete quantità nelle fusione dello zinco dal relativo minerale e viene rilasciato in ambiente; si ritrova nei fiumi in seguito alla erosione delle rocce ed in piccola parte nell'aria in conseguenza degli incendi boschivi e dell'attività vulcanica e dall'uso dei combustibili fossili.

Concimi fosfati	41,3%
Uso di combustibili fossili	22,0%
Produzione di ferro e acciaio	16,7%
Fonti naturali	8,0%
Metalli non ferrosi	6,3%
Produzione di cemento	2,5%
Prodotti del cadmio	2,5%
Incenerimento	1,0%

Tab. 6 - Fonti di produzione di Cd (1998)

Viene principalmente adoperato per la produzione di batterie energetiche ricaricabili, nei materiali di rivestimento, fertilizzanti a base di fosforo, detersivi e prodotti petroliferi raffinati. E' presente nel tabacco le cui foglie lo assorbono dal suolo e dall'acqua di irrigazione per essere dopo rilasciato in ambiente dal fumo: i forti fumatori assumono approssimativamente una quantità doppia del cadmio assunto da tutte le altre fonti dai non fumatori. Lo si ritrova anche nelle sostanze antiruggine ed infine nell'acqua potabile in quanto le tubature metalliche degli acquedotti realizzate con il ferro galvanizzato lo possono rilasciare nell'acqua. Per avere un'idea della quantità di cadmio che viene rilasciata ogni anno in ambiente basti pensare che ogni anno vengono commercializzate nella UE circa 190000 tonnellate di batterie per uso industriale e 160000 per uso domestico; in Italia si consumano circa 300 milioni di pile energetiche. L'assorbimento del cadmio nell'organismo può avvenire per inalazione, ingestione, contatto cutaneo, si accumula facilmente nel fegato e nei reni, produce effetti teratogeni e carcinogenetici. Fin dal 1974 è stata segnalata la sua presenza oltre che nell'acqua, anche nel fumo di sigaretta (Nadkarni RA) e successivamente confermata nel 2009 anche nel fumo passivo (Lewiz GP) (17). L'esposizione del forte fumatore al cadmio ammonta a circa 2-4 microgrammi giornalieri. Non bisogna dimenticare la pericolosità per la salute di quelle popolazioni che vivono in prossimità di discariche o fabbriche di raffineria del metallo che scaricano Cd nell'aria. A causa delle sue caratteristiche il cadmio è stato inserito dalla IARC (Agenzia Internazionale per la ricerca sul cancro) nell'elenco degli elementi cancerogeni e classificato nella categoria 1 e gli sono state attribuite proprietà estrogeno-simili agendo come distruttore endocrino (Esmeralda P., 2013) contribuendo allo sviluppo di fenotipi neoplastici in svariate forme di cancro compreso quello alla mammella nel fenotipo Basal-like (Her -2 neg, ER e PR neg., espressione di BRCA1, iper-espressione di p63 e CK5). Dalla recente letteratura risulta che nei pazienti (specialmente donne affette da cancro mammario) che sono esposti all'azione del cadmio l'efficacia di un farmaco ampiamente utilizzato (5-fluorouracile) risulta ridotta notevolmente; quindi il cadmio svolgerebbe una funzione antagonista rispetto al fluorouracile. Sono stati condotti due importanti studi sull'argomento dalla Università di Sassari nel 2012

e nel 2013 (18,19). Il cadmio svolgerebbe il suo ruolo di antagonista con la inibizione del citocromo 2E1 mentre non agirebbe sul 3A4.

**CAMPTOTECINA E FUMO** - E' stata anche segnalata una interferenza tra prodotti del fumo di sigaretta e la camptotecina, farmaco utilizzato nella cura dei carcinomi dell'apparato digerente spesso in associazione al 5-fluorouracile: i pazienti fumatori mostrano curve di concentrazione plasmatica inferiore rispetto ai non fumatori (Mazza, 2010) (20)

**ERLOTINIB E FUMO** - Un altro farmaco per il quale è stata documentata una interferenza negativa indotta dal fumo di sigaretta è rappresentato dall'Erlotinib molecola ad attività biologica indicata come da scheda tecnica per il trattamento del NSCLC localmente avanzato o metastatico in I Linea nelle forme con EGFR mutato e il II Linea come trattamento di mantenimento (switch maintenance) nelle forme con mutazioni attivanti dell'EGFR e malattia stabile dopo una prima linea di chemioterapia o nelle forme avanzate dopo fallimento di un precedente regime chemioterapico. Si tratta di un farmaco che inibisce la tirosin-chinasi del recettore del fattore di crescita epidermico umano (EGFR) coinvolto nella regolazione della proliferazione e della sopravvivenza cellulare. Somministrato per via orale raggiunge il picco delle concentrazioni plasmatiche dopo circa 4 ore e viene metabolizzato nel fegato dal sistema microsomiale e soprattutto dal CYP 3A4 ed in minor misura dal CYP 1A2 (Hamilton, 2006) (21).

Come riportato anche nella scheda tecnica la farmacocinetica di questo farmaco biologico risulta differente nei fumatori rispetto ai pazienti non fumatori in quanto è stato riscontrato un aumento della clearance metabolica nei primi (Mazza) (20):" E' stato dimostrato che il fumo di sigaretta riduce l'esposizione a Erlotinib del 50-60% . La dose massima tollerata di Tarceva (R) nei pazienti con NSCLC che fumano sigarette è risultata pari a 300 mgr. L'efficacia e la sicurezza a lungo termine di una dose più elevata rispetto a quelle iniziali raccomandate non sono state determinate nei pazienti che continuano a fumare. Pertanto ai fumatori si deve raccomandare di smettere di fumare perché le concentrazioni plasmatiche di erlotinib nei fumatori sono ridotte rispetto a quelle dei non fumatori....Il grado di riduzione potrebbe essere clinicamente significativo... (dalla Scheda tecnica) (22)

**IMMUNOTERAPIA E FUMO** - Una revisione della letteratura presentata all'ESMO 2018 a cura di Norum J. et al (*Tobacco smoking and cessation and PD-L1 inhibitors in NSCLC*) ha esaminato l'associazione tra storia di fumo e efficacia dei trattamenti immunoterapici nei p. con tumore polmonare. Alcune evidenze hanno suggerito che il fumo si associ ad un incremento del carico mutazionale delle cellule tumorali, quindi del carico di neo-antigeni, risultando potenzialmente associato ad una maggior efficacia della terapia. Comunque gli stessi autori raccomandano, in attesa di dati più solidi, la smoking cessation.

E' stato inoltre evidenziato che nei fumatori affetti da carcinoma polmonare si instaura una forma di chemioresistenza al trattamento anche se mai trattati in precedenza. E' stato ipotizzato che i carcinogeni (idrocarburi) e metalli pesanti (Pb e Po 210) hanno la capacità di bloccare l'apoptosi potendo in tal modo indurre da una parte sviluppo del tumore e dall'altro resistenza alla terapia. Gli idrocarburi aromatici (come il benzopirene) policiclici (PAH) prodotti della incompleta combustione di sostanze organiche come legno,

carbone, oli non raffinati, benzina e tabacco, sono alcuni dei più potenti cancerogeni presenti del fumo. (Zevin S.1999) (23). Il benzopirene per svolgere la sua azione deve essere attivato attraverso l'*aryl hydrocarbon hidroxilases* e l'induzione degli enzimi epatici agendo su alcune glucuroniltransferasi con modificazioni sia del metabolismo dei farmaci sia con produzione di sostanze cancerogene (Cooper C., 1983) (24).

Il fumo di sigaretta determina un aumento della concentrazione dell'isoenzima CYP 1A2, responsabile dell'attivazione di alcuni agenti cancerogeni e del metabolismo di molti farmaci (22) e molte interazioni farmacodinamiche col fumo di tabacco sono dovute alla nicotina (principalmente metabolizzata in cotinina nel fegato per azione del citocromo 2A6) per attivazione del sistema nervoso simpatico. Inoltre la nicotina inibisce la apoptosi attraverso la modulazione del segnale mitocondriale aumentando la sopravvivenza delle cellule cancerose e inducendo un modesto aumento della sintesi del DNA (Zhang) (37). E' pertanto verosimile che il fumo di tabacco incide negativamente sull'efficacia della chemioterapia come anche della radioterapia anche se ad oggi la letteratura in merito risulta ancora scarsa e si ravvisa la necessità di disporre di altri studi confemativi. E' comunque di estrema importanza una maggiore sensibilizzazione, in un'ottica educativa, sul tema rivolta ai pazienti neoplastici finalizzata ad intraprendere un percorso di disassuefazione dal fumo che va a buon ragione considerato un percorso terapeutico (Dresler CM, 2003) (25)

**RIEPILOGO -**

*La medicina di genere che negli ultimi anni ha compiuto molti passi in avanti in termini di ricerca e cure condivise, ha messo in luce differenze fondamentali nella salute tra uomini e donne, evidenziando come il fumo abbia un impatto più grave su queste ultime essendo maggiormente vulnerabili e determinati effetti negativi a livello cardiorespiratorio, ormonale, riproduttivo, oncologico. Secondo i dati del Ministero della Salute fuma il 16,3% delle donne sopra i 15 anni e il 25,1% degli uomini con prevalenza al Sud ove l'incidenza di fumatrici è più alta (18,9% rispetto al centro (12,5%). Le donne sviluppano una dipendenza da nicotina più legata ad aspetti psicologici il che rende più difficile la cessazione. Le fluttuazioni ormonali possono influenzare la metabolizzazione della nicotina rendendola terapia sostitutiva meno efficace. Continuare a fumare incide negativamente anche sulle terapie antitumorali per chi è in trattamento per tumore maligno.*

### Interazioni fumo e farmaci

Il fumo di sigaretta può compromettere l'efficacia di numerosi trattamenti farmacologici interferendo attraverso due meccanismi principali:

- alterando l'assorbimento, la distribuzione, il metabolismo l'eliminazione (farmacocinetica)
- interferendo direttamente con il suo meccanismo di funzionamento (farmacodinamica)

L'attività dei sistemi enzimatici coinvolti nel metabolismo dei farmaci è sensibile agli inibitori e agli induttori enzimatici. Un inibitore provoca un accumulo di un altro farmaco \sostanza inibendone il metabolismo. Gli effetti clinici degli inibitori si verificano di solito in circa 2-3 giorni dato che il meccanismo più comune è la competizione per l'enzima che viene inibito. Invece un induttore accelera il metabolismo di un altro farmaco \sostanza e gli effetti clinici richiedono più tempo rispetto agli inibitori, circa 2-3 settimane, perché il meccanismo di induzione comporta un aumento della sintesi enzimatica o un rallentamento della degradazione dell'enzima interessato. Gli idrocarburi policiclici aromatici (IPA), prodotti dalla combustione incompleta, sono alcuni dei principali cancerogeni polmonari del fumo di tabacco e sono anche potenti induttori di diversi isoenzimi del citocromo P450. Gli isoenzimi più importanti indotti dal fumo sono CYP1A2 e CYP2B6. Inoltre gli IPA (benzopirene, antracene, fenantrene...) possono indurre anche la via metabolica della glucuronidazione.

Substrati di isoenzimi del citocromo P450 indotti dal fumo	
<b>CYP1A2</b>	amitriptilina, caffeina, clozapina, duloxetina, fluvoxamina, aloperidolo, imipramina, olanzapina, ondansetron, paracetamolo, propranololo, teofillina, warfarin (R-isomero)
<b>CYP2B6</b>	bupropione, clopidogrel, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadone, nevirapina

Tab. 7

Molti farmaci sono substrati del CYP1A2 e nei fumatori il loro metabolismo viene indotto con conseguente diminuzione clinicamente significativa degli effetti farmacologici. Di conseguenza i fumatori necessitano di dosi più elevate di farmaci substrati del CYP 1A2 e quando si smette di fumare è necessaria una riduzione della posologia solitamente del 10% specialmente per i farmaci con ristretta finestra terapeutica come ad es. gli antitumorali.

Queste alterazioni farmacocinetiche sono causate dagli IPA mentre le alterazioni farmacodinamiche con il fumo di tabacco sono in gran parte dovute alla nicotina che attiva il sistema nervoso simpatico e può contrastare l'azione farmacologica di alcuni prodotti. Ad es. la caffeina è metabolizzata dal CYP1A2 e viene spesso utilizzata negli studi come marcatore dell'attività di questo isoenzima; nei fumatori la sua clearance aumenta del 56% per cui quando un fumatore smette di fumare l'assunzione di caffeina andrebbe dimezzata per evitare eccessivi livelli di caffeina e i sintomi della tossicità da caffeina (irritabilità, insonnia...) sono simili a quelli dell'astinenza da nicotina per cui si può generare confusione. Anche la teofillina, un'altra metilxantina, ha una clearance raddoppiata nei fumatori.

Per quanto riguarda le alterazioni farmacodinamiche quella con il maggior significato clinico è con i contraccettivi estroprogestinici.

*Il rischio cardiovascolare associato agli estroprogestinici è pressochè raddoppiato nelle fumatrici*

TABELLA 2. INTERAZIONI FARMACOCINETICHE CLINICAMENTE SIGNIFICATIVE TRA FUMO E FARMACI (1)		
Farmaco	Meccanismo	Effetto nei fumatori
Teofillina	induzione della CYP1A2	il fumo può condurre a ridotte concentrazioni sieriche di t. e a ridotti effetti clinici; l'eliminazione di t. è considerevolmente più rapida nei fumatori che nei non fumatori; siccome la teofillina ha un range terapeutico ridotto, la sua interazione col fumo è di moderata/elevata rilevanza clinica
Propranololo	aumentato rilascio di catecolamine nei fumatori	i fumatori che assumono p. possono avere un'aumentata pressione arteriosa e frequenza cardiaca rispetto ai non fumatori; il fumo può interferire nell'efficacia del p. nel trattamento dell'angina pectoris; il fumo inoltre può ridurre l'efficacia del p. nel prevenire l'ictus nei pazienti ipertesi
Mexiletina	induzione della CYP2D6	il fumo incrementa il ritmo di eliminazione della m.; aggiustamenti del dosaggio sono spesso necessari
Eparina	aumentato legame all'antitrombina III	i fumatori possono richiedere un dosaggio leggerm. più alto rispetto ai non fumatori; i fumatori hanno un'emivita più breve e una eliminazione più rapida dell'e. rispetto ai non fumatori
Tacrina	induzione della CYP1A2	l'efficacia della t. nei fumatori può essere ridotta; le concentrazioni medie della t. nei fumatori sono del 67% inferiori
Insulina	riduzione dell'assorbimento dell'i., che può legato alla vasocostrizione periferica	i diabetici insulino-dipendenti forti fumatori possono richiedere una dose superiore del 15-30% rispetto ai non fumatori
Flecainide	sconosciuto	il fumo di sigaretta può ridurre secondo una metanalisi le concentrazioni sieriche di f.; pazienti fumatori con contrazioni ventricolari premature, in uno studio, richiedevano dosaggi più alti rispetto ai non fumatori, sebbene il meccanismo di questa interazione sia sconosciuto, è possibile un aumento del metabolismo epatico della f.
Pentazocina	sconosciuto	il fumo può causare riduzione dell'effetto analgesico della p.; i fumatori possono richiedere un dosaggio maggiore del 40-50% per avere lo stesso effetto
Propossifene	sconosciuto	nei forti fumatori può essere necessario un dosaggio maggiore per ottenere lo stesso effetto analgesico
Antidepressivi triciclici	aumento del metabolismo epatico	secondo alcuni, ma non tutti gli studi, sono state rilevate nei fumatori concentrazioni sieriche di a.t. minori
Benzodiazepine	sconosciuto	i fumatori possono necessitare di dosaggi maggiori di b. per avere gli stessi effetti sedativi
Estradiolo	aumento del metabolismo verso metaboliti meno attivi	

Tab.8 - Interazione tra fumo e farmaci

### Fumo arte letteratura

C'è sempre stato un legame molto stretto tra fumo ,arte e letteratura. Simbolo ambivalente di trasgressione e piacere, di disobbedienza e autocompimento, compagna e confidente di riflessioni e decisioni la sigaretta ha attraversato i secoli conquistando milioni di uomini per poi estendere il proprio dominio anche sulle donne. Artisti, scrittori, letterati obbligati a scegliere tra salute e malattia, tra trasgressione e morale , tra piacere e astinenza l'hanno eletta a musa ispiratrice e racchiudendo in essa intuizioni, slanci poetici, visioni pittoriche , storie romanzate ne hanno subito l'influenza dell'attimo del piacere perfetto.



**Fig. 6 - Italo Svevo (1861-1928)**

Uno degli autori del Novecento che maggiormente ha risentito dell'avvolgente fascino del fumo e che ha trasferito nei suoi romanzi è stato Italo Svevo ossia Aaron Hector Schmitz , triestino di nascita, vissuto tra la fine dell'Ottocento e la prima metà del XX secolo . Il fumo è un simbolo che contraddistingue Svevo ma allo stesso tempo ne ha segnato la vita. Agli inizi del Novecento la sigaretta diventa un vero e proprio culto, simbolo di eleganza e modernità , di elevazione e distinzione sociale in un mondo raffinato, dinamico, in continuo sviluppo; in questo ambiente vive, si forma e scrive Italo Svevo che ha fatto del fumo uno dei temi principali della sua letteratura:

*<<Il vizio del fumo è tanto complesso che la farmacia è impotente a levarlo. Nel vero fumatore fumano gli occhi, lo stomaco, i polmoni, il cervello; ogni singolo organo del vizioso è un vizioso... Il fumatore è innanzitutto un sognatore , è il più immediato effetto del suo vizio che lo rende tale; un sognatore terribile*

*che si logorerà l'intelligenza e i dieci sogni e si ritroverà con l'aver notato una sola parola. I sogni saranno geniali e arditi ma lasceranno una traccia sproporzionatamente piccola rispetto al suo volume; sarà stato sognato un mondo e tracciata una nube, sognate una tragedia e un'epopea e fissato un verso. Il sognatore non è mai conseguente a se stesso perché il sogno, porta lontano e non in linea retta mentre la persona conseguente a sé stessa si muove in uno spazio più ristretto e simmetrico...>>*

*Da Echi montani. Il fumo, 1890*

Svevo paragona il fumatore ad un sognatore: entrambi dotati di geniale intelligenza ma del tutto inconcludenti, incapaci di portare a realtà la materia dei sogni evanescenti come una nuvoletta di fumo.

Nelle lettere alla moglie Livia Veneziani è sovente presente il buon proposito di smettere di fumare con i vari tentativi andati regolarmente a vuoto. Con la coscienza di Zeno il tema del fumo diventerà uno dei protagonisti della autobiografia immaginaria. In esso Svevo cerca di convincersi di essere il suo personaggio, camminando e fumando come lui e recandosi dallo psicoanalista per cercarsi di liberarsi del vizio del fumo. Per cercare le radici della sua dipendenza il medico gli consiglia di una cura particolare: la stesura di un diario. Tutto ciò che giace nella coscienza di Zeno inizia ad emergere attraverso la scrittura terapeutica: il fumo è memoria.

**<<..Oggi scopro subito qualche cosa che più non ricordavo. Le prime sigarette che fumai non esistono più in commercio. Intorno al 70 se ne vendevano in Austria di quelle che venivano venute in scatoline di cartone munite del marchio dell'aquila bicipite...>>**

Il fumo rievoca una serie di marchi e provenienze di sigarette che a loro volta rievocano una serie di ricordi e situazione del passato. Il fumo diventa una modalità di conoscere e ricordare: è uno strumento della memoria, un mezzo per indagare "La coscienza di Zeno".

Ma rappresenta anche un rito di passaggio all'età adulta. Scrive ancora Zeno che era solito rubare i soldi al padre per comprare di nascosto le sigarette e fumare i mezzi sigari che lasciava a casa:

**<<...Già all'atto di impadronirmene venivo pervaso da un brivido di ribrezzo sapendo quale malessere mi avrebbero procurato. Poi li fumavo finché la mia fronte non si fosse coperta di sudori freddi ed il mio stomaco si contorceva...>>**

L'esperienza della prima sigaretta è disgustosa e fonte di malessere ma viene vissuta come mezzo per il passaggio all'età adulta, una assunzione di veleno per un rito di passaggio, una tecnica di soffocamento come prova da superare presente in tutte le culture ancestrali. Con il passare del tempo e con l'affermarsi della dipendenza lo scrittore inizierà a vivere l'abitudine al fumo come una malattia che lo invoglierà ad esperire vari ma inutili tentativi di smettere con il risultato di trasformare la dipendenza in una nevrosi.

Una scrittrice di fine Ottocento e inizi Novecento che ha dato importanza all'abitudine al fumo nelle donne è stata Matilde Serao, giornalista, narratrice napoletana, molto attenta ai costumi del suo tempo e della sua città. All'alba del XX secolo erano poche le donne, per lo più della classe media, che avevano scoperto "il piacere" della sigaretta e ne facevano ostentatamente uso come un segno distintivo qualificante. Era

diffusa in quegli anni una rivista di settore chiamata *Il Tabacco* che si fece promotrice del fumo in “rosa; comprendeva una rubrica femminile denominata “*La Scintilla*” che nella prima edizione del 1897 così , con un vivace linguaggio, raccontava il fumo femminile:

**<<...Si può pensare che una donna, sia essa sconosciuta o ben nota, perda il proprio fascino se accende un sigaro o fuma come un motore in pubblico. Ma, sia che il mondo disapprovi o al contrario trovi piacevole la nuova moda, entrambe, le donne e quella moda insieme, riacquistano la loro purezza se sono i caffè, i teatri, i circoli esclusivi a sostituire i salotti privati , alla cui ombra e nel cui calore si scambiano confidenziali dichiarazioni di amicizia e di amore...>>**



**Fig. 7 - Matilde Serao (1856-1927)**

Per la società borghese dell’epoca il fumo era inappropriato per una signora negli spazi pubblici ma consentito e incoraggiato in ambienti esclusivi. Al riguardo prese posizione anche Matilde Serao in un manuale di *Bon Ton* chiamati “*Saper vivere*” e pubblicato per la prima volta il 1900. Nel capitolo specifico intitolato “*La sigaretta. Le donne dovrebbero fumare?*” scrive:

**<<...Quindici o venti anni addietro una domanda come questa avrebbe scandalizzato perfino i pensatori più progressisti e liberali. Domanda oziosa, inutile, spropositata, non al passo coi tempi, di fronte al fatto che molte signore o signorine fumino. La sigaretta, articolo solo per uomini è considerazione obsoleta! Ormai le donne si dedicano a tanti esercizi maschili, perché porsi la domanda sulla possibilità di fumare? Basta non fumare tanto! In fondo il fumo fa male alla bocca, ai denti (delle donne) , compromette il sorriso (della donna) e immaginare una donna con l’alito che odora di fumo quando bacia, no, proprio non sarebbe accettabile! Ne perderebbe in fascino e seduzione. Per l’uomo non è così grave : anche nella conversazione guai a disturbare l’olfatto dell’interlocutore maschio! Comunque una donna che fuma può avere anche un aspetto grazioso; talvolta dipende dal carattere: una donna allegra, serena, spensierata può essere addirittura gradevole , mentre una donna formosa o triste e malinconica, certamente s renderebbe ridicola con una sigaretta tra le labbra ! Insomma basta non esagerare per le signore che hanno già iniziato ; il consiglio da dare alle signorine è non fumare; ma tanto non lo prenderanno in considerazione! In fin dei conti in una gaia brigata una signora può fumare una sigaretta senza che la poesia della sua immagine ne sia offuscata. Addirittura mariti e amanti dovrebbero insegnare a fumare alle loro donne, per un proprio tornaconto, perché la sigaretta è un sicuro calmante dei nervi femminili : gli uomini ne troverebbero grande beneficio...>>.**

Quindi negli anni compresi tra il 1900 e il 1920 il fumo era accettato tra le signore della borghesia e ad esso veniva attribuito anche una sorta di fascino e attrazione. Recependo i cambiamenti del costume in materia il Monopolio di Stato introdusse nel 1924 una sigaretta per il pubblico femminile descritta come leggera, profumata ed elegante, dal costo doppio rispetto alle comuni Nazionali, denominata opportunamente "Eva" dal successo immediato e rimasta in produzione fino agli anni del dopoguerra.

Un'altra scrittrice e giornalista al riguardo fu Maria Vittoria Rossi, nata il 1911 e nota con lo pseudonimo di Irene Brin che incentrò il suo lavoro di ricerca sulla società, la cultura e la moda del suo tempo. Nel suo libro "Uso e Costumi, 1920-1940" racconta:

**<<I fumatori, uomini e donne allo stesso modo, sono presi da qualcosa che va oltre il semplice desiderio di fumare: vivono i marchi, i gesti, la passione. Intorno al 1920 il dibattito circa il fatto se le signore della buona società potessero fumare in pubblico raggiunse il proprio apice. I mariti protestavano fieramente, i fidanzati lamentavano le dita macchiate di nicotina o denti ingialliti, l'alito pesante causato dal fumo. Ma i romanzieri del mondo continuarono a scrivere del vezzo femminile di soffiare dolci e leggere volute di fumo nell'aria. Presto tutte le restrizioni e i pregiudizi vennero meno...>>.**

Evidente che l'immagine della donna fumatrice poteva essere vista in positivo o in negativo.

Anche l'arte pittorica comincia ad interessarsi al fumo dopo la scoperta dell'America del 1492 allorquando iniziò la sua irresistibile ascesa nella società occidentale del Vecchio Mondo. Resta comunque difficile per non dire impossibile stabilire quale pittore abbia trattato per primo il tema del tabacco. Per completezza di argomento si riportano due esempi di opere pittoriche sull'argomento.

Molto presente nella pittura olandese del XVII sec. il fumo ha avuto una sua trattazione pittorica nelle opere di Frans Hals (1580-1666), uno degli artisti più significativi del suo tempo. Abilissimo nel cogliere con il suo tratto meticoloso e indagatore anche gli aspetti più nascosti del volto dei suoi personaggi, delle smorfie, di riprodurre mirabilmente la luce degli occhi, di cogliere le minuziose sfumature dell'espressione. Uno dei dipinti più famosi è *Ragazzo con pipa e donna che ride* (1623-25) conservato al Metropolitan Museum di New York.



**Fig.8 -. Frans Hals (1580-1666) Ragazzo con pipa e donna che sorride, Metr. Museum New York**



**Fig.9 - Adriaen Brouwe 1605-1638) Il fumatore, Louvre, Parigi**

Si suppone che la scena si svolga in un interno probabilmente una taverna e i due protagonisti non offrono una immagine edificante. Sembrano colti e raffigurati in un momento godereccio, fuori dalle regole del galateo e della morale dedicato a quello che si potrebbe definire un *en plein* vizioso con donne, fumo e forse alcool. D'altronde Hals viene descritto come un uomo dal temperamento brioso, gioviale, buon bevitore, sempre alle prese con i debiti non saldati. Un suo allievo Adriaen Brouwer (1605-38) nel suo // *Fumatore* ritrae il protagonista avvolto in una nuvola di fumo m che accenna ad un appena percettibile ghigno sardonico, rappresentato con tecnica rapida e sprezzante .

Parlando dell'arte olandese non si può certo trascurare Vincent Van Gogh (1853-1890) genio assoluto della pittura che nell'arco della sua breve ma intensissima vita, ebbe modo di dipingere diversi quadri che hanno per soggetto fumatori di pipa tra i quali alcuni autoritratti.



**Fig.10 Vincent Van Gogh (1853-1890) Autoritratto (1889) ,Chicago)**



**Fig.11 Vincent Van Gogh (1853-1890) Ritratto di giovane contadino(1884)**



**Fig.12 -- Vincent Van Gogh (1853-1890) Agostina Segatori al Café du Tambourin (1887) Amsterrdam**

Anche figure femminili sono state rappresentate dall'artista nell'atto di fumare. Basti ricordare il quadro più celebre *Agostina Segatori al Cafè du Tabourin* (1887) il cui la dama viene colta in un momento di solitudine notturna mentre con eleganza sfoggia una sigaretta fra le dita.

Significativo il quadro *Teschio con sigaretta accesa* (1885-86) dipinto ad Anversa che si configura come un vero e proprio *memento mori*, una rielaborazione nordica e post-impressionista delle *vanitas* seicentesche. In essa non si può non cogliere una riflessione, dal contenuto profondamente filosofico, pienamente e crudemente umana sullo scorrere del tempo, sulla fugacità delle vita, ineluttabilità della morte. Un dipinto dallo sfondo cupo, scuro, quasi nero, uno scheletro giallo anatomicamente preciso, il teschio ghignante con una sigaretta accesa tra i denti e dalla quale si eleva un tenue filo di fumo, come una dissacrante ironia sulla vita e sulla morte, quasi moderno spot antitabagismo.



**Fig. 13 - Vincent Van Gogh ((1853-1890)**

**Teschio con sigaretta accesa (1885),Amsterdam**

*“La storia umana non si può disgiungere dalla pratica del fumo le cui origini si perdono nella notte dei tempi. Il fumo nell’arte sublima la propria essenza di strumento di elevazione e di decadenza allo stesso tempo . Da pratica antica quanto l’uomo , corrispondente al desiderio mistico di elevazione, il fumo di tabacco nelle sue varie strumentazioni, diventa parte della iconografia antica e moderna. Da simbolo sfaccettato e complesso interessante la società a vari livelli assume vari significati metaforici dell’esistenza umana e della sua fugacità. Nel suo elevarsi e svanire verso l’alto , il filo di fumo di una pipa o di una sigaretta esteriorizza plasticamente l’inconscio , eterno desiderio di elevazione, l’ansia di rigenerazione, la rinascita dalle ceneri con tutta la ritualità associata meccanicamente e inconsapevolmente al gesto che assume il suo significato in un intreccio di decadenza e speranza , di rimpianto per il passato e fiducia nel futuro.”*

(da M. Martelli, V. Zagà, Il fumo di tabacco nell’arte pittorica

Tabaccologia, 2011)

## L'ULTIMA MODA: LA SIGARETTA ELETTRONICA

Per e-cig (sigaretta elettronica) si intende un dispositivo che permette di inalare vapore, in genere aromatizzato, contenente quantità variabili di nicotina. A differenza delle sigarette tradizionali il vapore viene prodotto scaldando il liquido attraverso la resistenza elettrica e quindi manca il processo di combustione della carta e delle foglie di tabacco da cui deriva la maggior parte delle sostanze cancerogene e tossiche. Da non confondere con la sigaretta a tabacco riscaldato che invece è un ibrido tra la sigaretta tradizionale e quella elettronica essendo costituita da un dispositivo elettrico che scalda tabacco e non un liquido per generare nicotina. Tuttavia il vapore delle sigarette elettroniche non è privo di vari tipi di sostanze nocive: nicotina, particolato ultrafine, metalli pesanti, come nichel. Non è noto il loro impatto sulla salute per uso prolungato nel medio e lungo periodo. Nei fumatori la pratica di aspirare dal cilindretto a forma di sigaretta (*svapare*) fornisce non solo la nicotina di cui avverte il bisogno l'organismo che ha sviluppato dipendenza ma anche una esperienza tattile, olfattiva e gustativa che richiama quelle delle sigarette. Le e-cig contengono una quantità variabile di nicotina (tra 6 e 20 mg) in una miscela composta da acqua, glicole propilenico, glicerolo e aromatizzanti. Alcuni modelli non contengono nicotina ma soltanto un vapore aromatizzato. Il principio è stato messo a punto in Cina nei primi anni del 2000 ad opera di un farmacista Hon Lik, fumatore incallito scosso dalla perdita del padre per carcinoma polmonare. Le prime e-cig vennero immesse in commercio in Cina nel 2006 e poi in Occidente intorno al 2010-12. Nella Giornata mondiale senza tabacco del 2022 l'Istituto Superiore della Sanità ha presentato un rapporto che rivela che in Italia fanno uso di questo dispositivo 1.200.000 persone (2,4% della popolazione in aumento). I vari dispositivi hanno forme diverse ma sono costituiti da tre elementi:

- inalatore (la cartuccia che contiene la sostanza liquida da nebulizzare)
- atomizzatore (elemento che scalda e vaporizza il liquido)
- batteria (che alimenta l'atomizzatore)

Sostanze potenzialmente dannose sono state segnalate nel vapore prodotto delle sigarette:

il glicole propilenico, che può provocare allergie con irritazione delle vie aeree in caso di inalazione prolungata.

formaldeide e acetaldeide liberate dal glicole propilenico e glicerina portate ad alte temperature e considerati cancerogeni certi dalla IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) e inseriti nel Gruppo I delle sostanze cancerogene.

Secondo uno studio pubblicato il 2007 dalla Società Americana di Fisiologia ci sono circa 7000 composti aromatizzanti nelle sigarette elettroniche made in USA con caratteristiche chimiche molto variabili.

Un report finanziato dalla UE nel 2023 ha identificato 107 sostanze cancerogene, 32 mutagene, 20 che possono alterare la fertilità

Sempre sul tema delle e-cig una ricerca presentata all'American College of Cardiology nel 2024 sui dati di 175.000 adulti ha evidenziato che chi svapa ha il 19% in più di sviluppare una insufficienza cardiaca rispetto ai non utilizzatori. E il "vaping" quotidiano si associa a un rischio maggiore di infarto del miocardio.

Sono state inoltre evidenziate le stesse modifiche epigenetiche (modificazioni ereditabili che non alterano la sequenza del DNA ma l'espressione dei geni) sia nei fumatori tradizionali sia negli utilizzatori di sigarette elettroniche con il risultato di poter indurre lesioni tumorali. Inoltre una revisione Cochrane di

studi randomizzati che ha il compito di raccogliere, valutare criticamente e diffondere le informazioni relative all'efficacia degli interventi sanitari, nel 2024, dopo aver esaminato molteplici studi randomizzati, ha concluso che le sigarette elettroniche possono essere utili per smettere di fumare più della terapia sostitutiva di nicotina; l'uso nei non fumatori è comunque sconsigliato.

Le e-cig sono molto popolari tra i ragazzi e specie tra le ragazze e dal 2022 sono in testa ai consumi di tabacco tra i giovani: nelle donne 14,9% rispetto all'11,6% dei ragazzi come rivela lo studio Health Behavior In Schoolaged Children (GYTS) che monitora il fumo nei minori di 11, 13, 15, 17 anni. Inoltre lo studio Global Youth Tobacco Survey sull'abitudine al fumo nei minori è salito nelle ragazze dal 13 al 21% dal 2018 al 2022 mentre si è ridotto nei ragazzi dal 22% al 18%.

Infine le sigarette elettroniche sono bandite dalla legge in tutte le scuole di ogni ordine e grado. L'Italia per consumo di e-cig è seconda al mondo solo al Giappone, insieme a Corea del Sud e Polonia, mentre l'Australia, che ha una delle legislazioni più severe in tema di uso di tabacco, consente l'uso delle sigarette elettroniche solo su prescrizione medica nell'ambito di un programma di cessazione del fumo. Secondo una ricerca condotta dall'Istituto M. Negri sugli stili di vita in Italia i cosiddetti *dual users* (coloro che utilizzano sigarette tradizionali ed elettroniche) ammontano a circa l'80%. È noto che l'uso combinato è più dannoso rispetto al solo uso della sigaretta tradizionale e quadruplica il rischio di carcinoma polmonare.

***L' incessante invito******NON FUMARE***

Smettere di fumare è un processo non un singolo avvenimento e come tale richiede tempo, vuol dire rinascere , liberarsi di una schiavitù , fuggire un pericolo , ritrovare una bellezza che il fumo ha offuscato. Fumare lascia un segno soprattutto sul viso:

La pelle delle fumatrici perde più rapidamente la capacità di rigenerarsi, dopo i 40 anni diventa secca e si irrita con facilità. A causa della nicotina, del monossido di carbonio, e delle altre sostanze nocive risulta meno irrorata , meno nutrita e quindi maggiormente esposta all'azione dei radicali liberi responsabili dell'invecchiamento cutaneo con la formazione di rughe intorno agli occhi , borse sulle palpebre, guance cadenti, colorito diseguale.

I primi effetti visibili e apprezzabili dell'astensione del fumo sono:

\*la reversibilità dell'invecchiamento della pelle che riacquista levigatezza , luminosità, colorito ed elasticità, per una maggiore ossigenazione dei tessuti, una diminuzione di radicali liberi , un miglioramento dell'idratazione cutanea.

\*capelli più vitali e lucenti, dite rosee e non ingiallite, denti più bianchi e privi di macchie, alito fresco e non più pesante, tipico del fumatore, abiti profumati e non olezzanti di fumo

\*migliore circolazione e capacità respiratoria

\*più autostima

***Si riacquista e si diffonde tutt'intorno a sè quell'inimitabile , personalissimo profumo di donna che la "nuvoletta" di fumo generata dalla combustione di una sigaretta riusciva ad occultare.***

*NON FUMARE*

Liberarsi delle sigarette rende più belle e più giovani.

Dopo aver smesso si sta meglio fisicamente... e si vede!

Il monossido di carbonio si elimina già dopo 1-2 giorni e si ripristina immediatamente la quota di ossigeno che prima veniva sottratta alla respirazione: ne beneficiano da subito tutti i tessuti:

La pelle si schiarisce in modo sorprendentemente rapido e resta più luminosa, mentre migliora l'energia fisica

Sparisce l'odore di fumo, l'alito diventa fresco e gradevole, i denti più bianchi.

Le mucose 'rifioriscono', riacquistano la loro normale sensibilità, la voce si schiarisce e i sintomi respiratori, se presenti, si attenuano.

Si acquiscono gusto e olfatto e aumenta il desiderio sessuale.



**Conclusione -**

*Il fumo rappresenta tuttora uno dei più importanti problemi di salute specialmente per le donne , dal momento che influenza il metabolismo degli estrogeni e aumenta il rischio di sviluppare una molteplicità di patologie estrogeno-sensibili. Molti degli effetti indiretti del fumo sono provocati dalla capacità da parte dei prodotti della combustione di determinare modifiche a carico di numerosi farmaci , enzimi, ormoni con effetti significativi a livello dei processi di produzione e di metabolismo degli estrogeni. In alcuni casi , fra cui l'osteoporosi e il carcinoma dell'endometrio il fumo sembra attenuare gli effetti degli estrogeni. Nel caso di carcinoma della mammella , la malattia tromboembolica venosa e la malattia coronarica la relazione tra fumo e estrogeni non è ben definita. Sulla base delle evidenze cliniche (Minerva ginecologica, 2004; 56 (1):105-16) le donne fumatrici necessitano di dosi più elevate di terapia ormonale sostitutiva per conseguire effetti clinici comparabili a quelli osservati nelle non fumatrici. Pertanto bisogna incoraggiare le donne a smettere di fumare per potersi avvalere della terapia ormonale sostitutiva utilizzando la dose più bassa possibile*

## BIBLIOGRAFIA

### Dati epidemiologici

- 1) WHO report on the global tobacco epidemic , 2017:monitoring tobacco use and prevention policies <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- 2) [www.epicentro.iss.it](http://www.epicentro.iss.it)
- 3) Min. della salute. Danni derivati dall'uso del tabacco, 5 gennaio 2018, [www.salute.gov.it/Ministero](http://www.salute.gov.it/Ministero)
- 4) IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking, IARC Monograph Eval Carcinog Risks Hum, 2004, 83:1-1438
- 5) Rodgman A, Perfetti TA, The composition of cigarette smoke : a catalogue of the polycyclic aromatic hydrocarbons. Beitr tabak forschung Inti ,2006, 22:13-69
- 6) Zagà V, Gattavecchi E, Polonio 210 nel fumo di tabacco : il killer radioattivo, Tabaccologia, 2006, 4. 22-28
- 7) Lombardi CC , Di Cicco G, Zagà V, Impatto ambientale delle cicche di sigaretta. Energia ambiente e Innovazione, 2010,; 4: 59-69
- 8) Novotny TE et al, Cigarettes Butts and Case for an Environmental Policy on Hazardous Cigarette Waste, Int J. Environ., Res 2009; 6:1691-1705.
- 9) Ordonez-Mena Jm et al, Quantification of the smoking associated cancer risk with rate advancement period: meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANGES consortium , BMC Med 2016; 14-62
- 10) Hang B. et al., Adverse health effects of third-hand smoke :from cell to animal models . Int J Mol Sci ,2017, 28; 18 (5): 932

### Differenze di genere

- 1) Thun M r, Peto R, et al, 2012 Stages of the cigarette epidemic on entering its second century, Tob Control 21 (2): 96-101.
- 2) Surgeon General 2001 . Women and smoking . A report of the Surgeon General . Atlanta
- 3) Porie K, Peto R, et al, 2013 Million Women Study, Lancet 381 (9861):133-141
- 4) Doll R, PetomR, et al, Mortality in relation to smoking :50 years' observations on male British doctors, 2014 BMJ 328 (7455):15-19
- 5) Burku K, et al., Effects of smoking on non surgical periodontal therapy in patients with periodontitis Stage III or IV , and Grade C First published : 26 august 2019
- 6) Model D., Smoker's face: an underrated clinical sign?, Br. Med: J., 291 (6511): 1760-1762, 1985
- 7) Ordonez-mena Jm et al, Quantification of the smoking associated cancer risk with rate advancement period : meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANGES consortium, BMC Med 2016, ; 14-62
- 8) Hang b, et al, Adverse health effects of third-hand smoke : from cell to animal models. Int j Mol Sci, 2017 28; 18 (5):932

## **Fumo donna danno -**

### *Considerazioni biologiche e aspetti molecolari*

- 1) Wang LE et al, Gender difference in smoking effect on chromosome sensitivity to gamma radiation in a healthy population, *Radiation Res* 2000; 154:20-7
- 2) Mannino DM et al, Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000, *MMWR Survey Summ* 2002;51:1-16
- 3) Connett JE et al, Changes in smoking status affect women more than men : results of the Lung Heath Study. *Am J Epidemiol.* 2003;157:973-9
- 4) Carey MA et al, It's all about sex: male-female differences in lung development and disease
- 5) Dransfield MT et al, racial and gender differences in susceptibility to tobacco smoke among patients with chronic obstructive disease. *Resp. Med* 2006;100:1110-6
- 6) Bridevaux PO et al, Secondhand Smoke and Health-Related Quality of Life in Never Smokers. Results From the SAPALDIA Cohort Study 2. *Arch Inter Med* 2007;167:2516-23
- 7) Toyooka S. et al, The p53 gene , tobacco exposure , and lung cancer, *Hum Mutat* 2003;21:229-39
- 8) Yang XR et al, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Lett* 2004;214:197-204

### *Aspetti ormonali*

- 9) Gao YT. et al, Lung cancer among chinese women. *In J Cancer* , 1987; 40:640-9
- 10) Stabile LP. et al Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in NSCLC shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res* 2005;65:1459-70
- 11) Taioli E., et al, Re: endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women, *J Naz Cancer Inst*, 1994;86:869-70
- 12) Weiss JM., et al., Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime non smokers . *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1319-25
- 13) Stapelfied C., et al Different inhibitory potential of sex hormones on NNK detoxification in vitro: a possible explanation of gender-specific lung cancer risk. *Cancer Lett* 2017; 405:120-6
- 14) Greiser CM., et al, menopausal hormone therapy and risk of lung cancer : systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010; 65: 198-204

### *Aspetti prognostici*

- 15) Debieuvre D. et al, The new face of non-small-cell lung cancer in men: results of two French prospective epidemiological studies conducted 10 Years apart. *Lung Cancer* 2016;91: 1-6
- 16) Micheli A., et al, The advantage of women in cancer survival : an analysis of EURO CARE-4 data, *Eur J Cancer* 2009;45:1017-27
- 17) Peters S. et al, Lungscape: resected NSCLC outcome by clinical and pathological parameters , *J. Thorac Oncol* 2014;9:1675-84

*Aspetti terapeutici –*

- 18) Wakelee HA et al., Survival differences by sex for patients with advanced NSCLC on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594 . J Thorac Oncol 2006;1:441-6
- 19) Brahmer J., et al, Sex differences in outcome with bevacizumab therapy : analysis of patients with advanced-stage NSCLC treated with or without bevacizumab in combination with paclitaxel and carboplatin in the ECOG Group Trial 4599, J Thorac Oncol 2011;6:103-8
- 20) Lee CK et al, Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine Kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer. J Clinical Oncol 2015;33:1958-65
- 21) Rivizi N et al, Cancer immunology .Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in NSCLC. Science 2015;348:124-8

**Una fumatrice particolare: la donna in chemioterapia**

- 1) Nelson DR et al, The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers, early trivial names of enzymes, and nomenclature. , DNA Cell Biol Jan-feb 1996
- 2) Parkinson A., An overview of current cytochrome P450 technology for assessing the safety and efficacy of new materials, Toxicol Pathol. Jan-feb., 1996
- 3) Gajdos C., et al., Adverse effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients . Ann Surg. Oncol. 2012, 19 (5) :1430-38
- 4) Wuketich S., et al., Prevalence of clinically relevant oral mucositis in outpatients receiving myelosuppressive chemotherapy for solid tumor., Support cancer care 2012., 20( 1): 175-83
- 5) Chen AM, 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 (2): 414-9.
- 6) Fiore MC., et al. Effective cessation Treatment for patients with cancer who smoke - The fourth pillar of cancer care , JAMA, Netw Open, 2019 , 2 (9): 1912264
- 7) National Center of chronic disease prevention and health promotion (US) office of smoking and health . The health consequences of smoking : 50 years of progress: A report of the surgeon general . Atlanta, GA ,2014
- 8) Koshiaris C., et al., Smoking cessation and survival in lung, upper aerodigestive tract and bladder cancer: cohort study . Br. J. Cancer 2017, 117 (8): 1224-32
- 9) Schwilk B., et al., Perioperative respiratory events in smokers and non-smokers undergoing general anaesthesia . Acta Anaesthesiologica Scand., 1997,; 41 (3): 345-348.

- 10) Moller A., et al., Postoperative intensive care admittance : to role of tobacco smoking. *Acta Anaesthes. Scand.*, 2001; 45 (3): 345-348.
- 11) Chang DW, et al., Effects of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plastic and Reconst. Surg* 2000 ; 105:2374-2380.
- 12) Moller A., et al., Effect preoperative smoking intervention on postoperative complications: a randomised clinical trial . *Lancet* , 200;359:114-117.
- 13) Ostroff J. Et al., Cigarette smoking pattern in patients treatment of bladder cancer. *J cancer Education*, 2000;15: 86-90.
- 14) Lemon S., Health behaviour change among women with recent familial diagnosis of breast cancer. *Prevention medicine* 2004; 39: 253-262
- 15) Videtic GM. Et al.,Continued cigarette smoking by patients receiving concurrent chemoradiotherapy for limited –stage small cell lung cancer is associated with decreased survival. *J Clin Onc.* 2003;21:1544-49.
- 16) Duarte RL,et al,The cigarette burden (measured by the number of PY smoked) negatively impacts the response rate to platinum- based chemotherapy in lung cancer patients. *Lung cancer*,aug 2008; 61 (2): 244-254
- 17) Lewis GP et al Contribution of cigarette smoking to cadmium accumulation in man, *Lancet* 2009
- 18) Asara Y., et al., Cadmium influences the 5fluorouracil cytotoxic effects on breast cancer cells , *Univ. Sassari ,European Journal oh Histochemistry*, vol 56, 2012
- 19) Asara Y., et al.,Cadmium modifies the cell cicle and apoptotic profiles of human breast cancer cells treated with 5-fluorouracil , *Univ. Sassari, Int. J. Mol, Sci*, 14, 2013
- 20) Mazza R et al., *Annals of oncology* , 2010
- 21) Hamilton M. et al, Effect of smoking on the phamacokinetics of erlotinib, *Clin Cancer Resear.* April 1, 2006,12, 2166-2171
- 22) Erlotinib , Scheda tecnica, Allegato 1 Caratteristiche del prodotto, Roche
- 23) Zevin S. et al. Drug interactions with tobacco smoking:an update . *Clin. Pharmac.* 1999.6:425-38
- 24) Cooper C., et al., The metabolism and activation of benzo(a)pyrene. In *Progr. In drug metabolism* 7th, Chichester , 1983
- 25) Dresler CM., It is more important to quit smoking than whitc chemotherapy is used? *Lung Cancer*, : Feb. 2003

**INDICE**

<b>Presentazione</b>	<b>4</b>
<b>Introduzione</b>	<b>6</b>
Il fumo nella storia: da rituale magico a medicamento , da consumo voluttuario di massa a veleno	
Dati epidemiologici del consumo di tabacco	<b>8</b>
Composizione di una sigaretta	<b>11</b>
Fumo e neoplasie	<b>14</b>
<b>Le differenze di genere</b>	<b>15</b>
Premessa	<b>15</b>
Il viaggio del fumo nel corpo	<b>18</b>
Fumo donna danno	<b>22</b>
Una fumatrice particolare: la paziente in chemioterapia	<b>26</b>
<b>Fumo e farmaci: interazioni</b>	<b>33</b>
<b>Fumo arte letteratura</b>	<b>35</b>
<b>L'ultima moda: la sigaretta elettronica</b>	
<b>L'incessante invito: Non fumare</b>	<b>43</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>46</b>
<b>Indice</b>	<b>50</b>

*PROGETTO VELA*

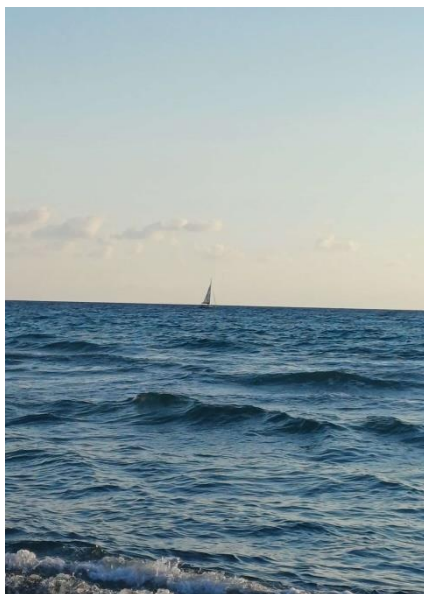


Foto mrp

*PATROCINI*





**Progetto Vela**