

# Danni respiratori da fumo di tabacco

## Respiratory tobacco smoking damages

Vincenzo Zagà, Paola Martucci

### Riassunto

Il fumo di tabacco è responsabile di un marcato aumento della morbilità e mortalità di un gran numero di patologie fumo-correlate, prime fra tutte le malattie dell'apparato respiratorio. Per alcune di esse, come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) o il tumore del polmone, il nesso di causalità con lo sviluppo di tali affezioni è stato chiaramente dimostrato, mentre per altre (asma bronchiale, infezioni respiratorie, tubercolosi polmonare, interstiziopatie polmonari, patologie professionali, disturbi respiratori nel sonno e sindrome delle apnee ostruttive nel sonno – OSAS) è documentata soprattutto un'influenza del fumo sulla frequenza, gravità nel decorso e sugli outcome di malattia. In generale, l'effetto del tabagismo sul polmone è nefasto e devastante. La cessazione tabagica assicura sempre una ridotta evoluzione delle patologie respiratorie fumo-correlate in questione e una migliore prognosi, che potrà essere più o meno evidente anche in relazione alla storia di esposizione globale al fumo e all'entità del danno già instauratosi.

**Parole chiave:** Fumo di tabacco, BPCO, tumore polmonare, asma bronchiale, tubercolosi, OSAS.

### Abstract

*Tobacco smoke is responsible for a marked increase in the morbidity and mortality of a large number of smoking-related diseases, first of all bronchopulmonary diseases. For some respiratory diseases such as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) or lung cancer, the causal link with the development of these diseases has been clearly demonstrated, while for others (bronchial asthma, non-specific respiratory infections, pulmonary tuberculosis, pulmonary interstitial diseases, occupational diseases, respiratory disorders in sleep and Obstructive Sleep Apnea Syndrome – OSAS) an influence on the frequency, severity in the course and on the outcomes of the disease is documented. In general, the effect of smoking on the lung is harmful and devastating. Quitting to smoke always ensures a milder evolution of these smoke-related respiratory pathologies and a better prognosis, which may be more or less evident also in relation to the history of global exposure to smoking and to the extent of damage already established.*

**Keywords:** Tobacco smoking, COPD, lung cancer, bronchial asthma, tuberculosis, OSAS.

### Introduzione

La centenaria epidemia da fumo di tabacco causa un'enorme, ancorché eludibile, tragedia di salute pubblica; infatti, con 1,1 miliardi di fumatori nel mondo e una ecatombe di 7 milioni di decessi l'anno, pari al 7% della popolazione mondiale, di cui 900 mila da fumo passivo, rappresenta la più importante causa di morte evitabile fra quelle non infettive [1].

Il 14% delle morti per malattie non-trasmissibili è dovuto al tabacco, che è responsabile del:

- 71% di tutti i decessi per tumore polmonare;

- 42% dei decessi per Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO);
- 38% delle morti per cardiopatia ischemica negli adulti di 30-44 anni;
- 36% di tutte le morti per patologie dell'apparato respiratorio;
- 22% di tutte le morti per cancro;
- 10% di tutte le malattie cardiovascolari.

I dati della *U.S. Health Interview Survey* [2] che ha coinvolto 113.752 donne e 88.496 uomini di 25 anni o più, intervistati tra il 1997 e il 2004, mostrano che nel gruppo di 25-79

anni, la mortalità dei fumatori correnti, di entrambi i sessi, era tre volte superiore a quella dei partecipanti che non avevano mai fumato. I vantaggi ottenuti con lo smettere di fumare erano "drammaticamente" positivi per tutte le età, con guadagni sostanziali nell'aspettativa di vita, rispetto ai partecipanti che avevano continuato a fumare. Il guadagno in anni di vita era di 10 anni per quelli che avevano smesso tra i 25 e i 34 anni; di 9 per quelli che avevano smesso tra i 35 e i 44 anni; di 6 anni per quelli che avevano smesso di fumare tra i 45 e i 54 anni e, infine, era pari a 4 anni

1,3 - Butadiene, 1-Aminonaftalene, 1-Metilpirrolidina, 2,3- e 4-Metilpiridina, 2,5-Dimetilpi  
 Arsenico, Benzantracene, Benzene, Benzopirene, Benfluorantene, Berillio, Biciclohexil  
 Dibenzopirene, Dimetilamina, 1,1-Dimetilidrazina, Etilacetato, Etilbenzene, Formaldeide,  
 Nickel, Nicotina, Ossido Nitrico, Nitrogeno diossido, 2-Metilpropana, N-nitrosoanabasina  
 (NNN), N-nitrosopirrolidina, O-Cresolo, Fenolo, **Polonio-210**, Propionaldeide, Pir  
 Etile Esanoato, Etile Isovalerato, Etile Latato, Etile Laurato, Etile Levulinato, Etile Maltolo,  
 Valerato, Etile Vanillina, 2-Etile-1-Esanoato, 3-Et  
 Eucaliptolo, Farnesolo, Etilacetato, Etilacetato, Etilacetato, Etilacetato, Etilacetato,  
 Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato,  
 Gamma-Epiallatone, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato,  
 trans-2-Acido Epsenoico, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato, Geranil Acetato,  
 Furanone, 2-Hidroxi-3,4-Dihidro-2H-piridin-5(1H)-one, 3-Pentenoico Acido  
 Beta-Ionone, Alfa-Ironone, 2-Butirato, Isoamil Cinn  
 Salicilato, 2-Isobutil-3-Metoxipirazine, Alfa-Isobutiraleide, Alcololo, Isobutiraleide, Acid  
 Acido Lattico, Acido Laurico, Aldeide Laurica, Olio di Lavanda, Olio di Limone ed Estratto,  
 Powder, Estratto an  
 Metoxi-4-Metilefeno  
 Metile Benzoato, Me  
 (52%) Mixture, Metil  
 Propionaldeide, 5-M  
 Metileanisolo, alFa  
 Metilebutiraleide,  
 Metilepirazine, 5-Metilequinoxalina, 2-Metiletetraidrofuran-3-One, (Metiletio)Metilepirazir  
 Miristaldeide, Miristico Acido, Mirra Olio, Beta-Naptil Etile EtEpr, Nerolo, Neroloi Bigarde  
 ed Olio di Foglie di Quercia, Oak Moss Puro, 9,12-Otadecadienoico Acido (48%) e 9,12,1

**What are you smoking?**

**In ogni puff si liberano >7 mila sostanze nocive**

(www.fda.gov/TobaccoProduct/)

per coloro che avevano smesso tra i 55 e i 64 anni. Queste differenze persistevano anche dopo la correzione per variabili potenzialmente confondenti come il livello d'istruzione, l'uso di alcool e l'obesità. In Italia come registrato dal Rapporto ISS-DOXA 2019, a fronte di 11,6 milioni di fumatori, pari al 22% della popolazione dai 15 anni in su [3], si registrano più di 70 mila morti/anno per patologie fumo-correlate su 570 mila/anno per tutte le cause [4]. Approssimativamente ogni sigaretta riduce la vita di 11 minuti e si stima che il 50% dei fumatori abbia vita più breve di 6,5 anni a causa del fumo di tabacco [5].

Il problema della tossicità del fumo di tabacco è legata essenzialmente ai prodotti della combustione. L'avvento di nuove e più sofisticate tecniche di spettro-cromatografia ha consentito alla *Food & Drug Administration* (FDA) di effettuare un aggiornamento del numero di sostanze diverse che si liberano con la combustione del tabacco [6]. In fase aspirativa la sigaretta brucia, nel fornello di combustione, a circa 800-900°C con la liberazione nel fumo attivo di oltre 7 mila sostanze che, per il livello di importanza delle patologie che possono generare, vengono suddivise in 4 gruppi: a)

Nicotina; b) Monossido di carbonio (CO); c) Irritanti e radicali liberi; d) Sostanze cancerogene. Pertanto il tabagismo, patologia da dipendenza, con le migliaia di sostanze che si liberano durante la combustione del tabacco, è capace, come una "bomba a grappolo", di condizionare spesso in maniera determinante varie patologie in tutti gli organi e apparati [7].

Il fumo di tabacco, sia attivo che passivo, si comporta da fattore etiologicalo trasversale a vari organi e apparati, sia per patologie tumorali sia per quelle infiammatorie croniche, avendo come principali organi target orofaringe, apparato bronco-polmonare e cardiovascolare.

### Patologie fumo-correlate

Sono già trascorsi più di 50 anni dalla pubblicazione (11 gennaio 1964) del primo report statunitense del *Surgeon General* (SG) con le conclusioni su pericolosità e impatto del fumo di tabacco sulla salute, mettendo in relazione di causa/effetto, per la prima volta, il consumo di tabacco e i danni per la salute, compreso il tumore del polmone e le patologie cardiovascolari [8].

Negli ultimi 50 anni si sono susseguiti vari altri report di update sull'onda dei numerosi studi scientifici che hanno definito sempre meglio e dettagliatamente le relazioni causali tra non solo fumo attivo, ma anche tra esposizione a fumo passivo e un'ampia gamma di malattie e altri effetti dannosi per l'organismo umano [9].

Nell'ultimo report del SG del 2015, summa dei precedenti atti relativi alle conseguenze sulla salute nei consumatori di fumo di tabacco, si è allungata la lista delle malattie e degli altri effetti avversi causati dal fumo. Il nuovo elenco include, infatti, quelle patologie per le quali l'evidenza era precedentemente considerata come suggestiva, compresa la degenerazione maculare, il cancro del colon retto, il cancro della mammella, il cancro della prostata e la disfunzione sessuale maschile. Inoltre individua, per il fumo attivo e passivo, ulteriori effetti che non erano stati trattati in modo esaustivo nei precedenti report SG, compresi quelli generali sul sistema immunitario e lo sviluppo di diverse malattie in cui il sistema immunitario gioca un ruolo chiave, come la tubercolosi, il diabete, l'artrite reumatoide e il lupus eritematoso sistemico.

### Patologie dell'apparato respiratorio fumo-correlate

Per alcune patologie respiratorie come la Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) e il tumore del polmone il nesso di causalità con lo sviluppo di tali affezioni è stato chiaramente dimostrato, mentre per altre è documentata un'influenza sulla frequenza, gravità nel decorso e sugli outcome di malattia. In generale, l'effetto del fumo di tabacco sul polmone è nefasto [10]; solo per qualche rara malattia (sarcoidosi, polmonite da ipersensibilità [11,12]) si suppone possa esserci invece un certo effetto protettivo.

BPCO e cancro polmonare condividono alcune caratteristiche: elevata mortalità, fattori di rischio comuni, predisposizione genetica, esposizione

ni ambientali e una base comune di processi infiammatori [13] e il consumo di tabacco è il principale fattore di rischio per entrambe le patologie. Infatti, oltre l'85% di tutti i tumori del polmone e l'80-85% dei casi di BPCO si verificano tra i fumatori attuali o ex-fumatori.

## BPCO

La BPCO è la quarta causa di morte nel mondo con una tendenza a essere la terza entro il 2020 e con un'attuale prevalenza intorno al 10% [14] potendo però arrivare a colpire fino al 50% dei fumatori [15]. La BPCO, oltre a essere una patologia bronchiale ostruttiva caratterizzata da una parziale o totale irreversibilità dell'ostruzione bronchiale e con un progressivo fatale deterioramento polmonare nel tempo [16], nonché un effetto marcato sulla qualità di vita dei pazienti, è anche riconosciuta come una patologia infiammatoria sistemica con sintomatologia polmonare ed extra-polmonare, incluso l'aumentato rischio di sviluppare tumore polmo-

nare [17]. Il danno broncopolmonare è causato da stress ossidativo (sia esogeno da fumo che endogeno), rilascio di citochine infiammatorie, aumentata attività proteasica a causa dello sbilanciamento fra proteasi/antiproteasi ed espressione di autoanticorpi [18] che insieme, a loro volta, possono portare a un quadro di bronchite cronica con alterazione della clearance mucociliare e possibile progressiva evoluzione verso un quadro di BPCO e di enfisema polmonare. La BPCO e l'enfisema polmonare possono essere fattori di rischio per il tumore polmonare [19].

La BPCO è fondamentalmente legata al consumo di tabacco. Il Rapporto di Rischio (RR) nei fumatori è pari a 3,51; 95% IC: 3,08-3,99 rispetto ai non fumatori (RR = 2,29; 95% IC: 2,69-3,17) e agli ex-fumatori (RR = 2,35; 95% IC: 2,11-2,63). Prossimi ai suddetti valori, in una recente metanalisi [20] viene confermato che nei fumatori esiste un rischio 4,01 volte maggiore di sviluppare BPCO (RR = 4,01; 95% IC, 3,18-5,05) senza alcuna differenza

tra i sessi. L'esposizione a fumo passivo nell'adulto, in media per 1 ora al giorno, comporta un rischio di sviluppare BPCO di 1,44 volte rispetto alla non esposizione. La percentuale di fumatori che sviluppa BPCO classicamente è stabilita pari al 15-20% sulla scorta di lavori storici di Fletcher e Peto [21], cifre ritenute assolutamente sottostimate [22] come confermano anche altri Autori che posizionano tali percentuali tra il 40 e il 50% [15,23,24]. Un declino più precoce del FEV<sub>1</sub> si registra negli adolescenti fumatori mentre il livello massimo di funzione respiratoria sembra almeno in parte determinata dalla esposizione al fumo nella vita prenatale e dopo la nascita [25]. I dati relativi all'età di esordio del consumo di tabacco relativi alla coorte di Framingham [26] di 15,7 anni per i maschi e 18,8 anni per le femmine necessitano tuttavia di essere adeguati agli attuali profili di consumo tra gli adolescenti. È noto che il rischio di BPCO è dose dipendente, correlato alla durata del consumo di tabacco e alla dose cumulativa. Il più basso valore di FEV<sub>1</sub> si osserva tra i fumatori con riacutizzazioni; uno studio recente ha evidenziato che a ciascuna nuova riacutizzazione corrisponde una perdita supplementare di 23 ml/anno oltre gli 87 ml/anno di base [27]. La colonizzazione batterica è correlata da un lato allo stato di ostruzione bronchiale dall'altra allo stato di fumatore corrente. Esiste pertanto una doppia priorità: prevenire da un lato le riacutizzazioni e dall'altro favorire la cessazione tabagica. I benefici derivanti da una cessazione tabagica precoce sono molteplici: prevenire la comparsa della patologia, limitare la sua evoluzione [28], ridurre la morbilità e mortalità per patologie associate come quelle cardiovascolari o il tumore polmonare [29]. La cessazione tabagica va proposta a tutti i pazienti con BPCO indipendentemente dallo stadio di gravità e dalle motivazioni del paziente a smettere [30]. I pazienti con BPCO sono fumatori difficili, presentano in genere una forte dipendenza ni-



cotinica, un consumo giornaliero piuttosto elevato di tabacco, spiccati tratti ansioso-depressivi. Spesso uno stato socio-economico precario è associato a un aumento della dispnea e a una ridotta percezione dei sintomi. La cessazione completa del fumo è necessaria, mentre la semplice riduzione del consumo di tabacco non è sufficiente a limitare il declino della funzione respiratoria [31].

## Tumore polmonare

Secondo le autorevoli stime del *Global Burden of Disease* (GBD), il tabacco (fumato da poco più del 20% della popolazione mondiale) provoca più di 7 milioni di morti all'anno (circa il 10% di tutte le morti) [32].

Le principali cause di morte per fumo includono, oltre a malattie respiratorie non neoplastiche e patologie cardiovascolari, svariati tumori, tra i quali in particolare il tumore del polmone [33,34].

In medicina non esiste nessuna associazione causa-effetto più provata e documentata di quella del parallelo epidemico fra fumo di sigaretta e tumore polmonare [35-37]. Questa evidenza appare chiara e inesorabile se si segue il progressivo aumento del consumo del tabacco da fumo che inizia verso la fine dell'800 con la fabbricazione della prima macchina automatica per produrre sigarette a opera di Bonsack e il progressivo aumento di incidenza e mortalità per tumore polmonare nel mondo. Nel 1889 il tumore polmonare era una malattia estremamente rara: 140 soltanto i casi documentati nel mondo [38,39]. Il nesso causale tra il fumo di tabacco e questa neoplasia è noto sin dal 1950, quando sono stati pubblicati i primi studi che mettevano in evidenza un aumento del rischio di tumore polmonare tra i fumatori [37,40]. Nei successivi 70 anni, centinaia di studi hanno confermato tale risultato mostrando come il fumo di sigaretta nei Paesi ad alto reddito sia la causa di circa l'80-85% di tutti i casi di (e di tutte le

morti per) tumore del polmone [33,34].

In Italia ogni anno muoiono a causa del tumore del polmone circa 33.000 persone; di queste, quasi l'80% (e cioè 26.000) sono attribuibili al fumo [4]. Ed è così che anche in Italia il tumore del polmone, estremamente raro nei non fumatori, è diventato nel corso degli ultimi decenni la prima causa di morte per tumore a causa della diffusione del fumo. Infatti, il tumore del polmone non solo è ora il primo tumore nel mondo in termini di incidenza [41], ma rimane ancora a livello mondiale la prima causa di mortalità, con più di 1.400.000 decessi/anno (fino al 13% di tutti i decessi per cancro) [42], a causa di una prognosi molto sfavorevole con la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi intorno al 10% [43].

Il rischio aumenta col crescere della durata di fumo [44] ed è direttamente proporzionale al carico totale di fumo effettuato nel corso della vita. Infatti, vari studi [45-48] dimostrano una significativa correlazione fra carico di fumo effettuato nel corso della vita, espresso in *pack/years* (p/y), e rischio di cancro polmonare (da 3 a 12 volte): (< 20 p/y: RR = 3; 20-40 p/y: RR = 7; 40-60 p/y: RR = 11; > 60 p/y: RR = 12). Nelle linee guida della *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [49] per lo *screening* del tumore del polmone il p/y assume una grossa rilevanza, assieme all'età del fumatore, per costituire 4 classi di rischio:

- 1) basso rischio < 50 anni e < 20 p/y;
- 2) rischio moderato  $\geq$  50 anni d'età e  $\geq$  20 p/y di fumo passivo o in assenza di altri fattori di rischio;
- 3) rischio alto  $\geq$  50 anni d'età e  $\geq$  20 p/y di fumo attivo in presenza di un altro fattore di rischio eccetto il fumo passivo;
- 4) rischio altissimo  $\geq$  55 anni d'età e  $\geq$  30 p/y di fumo attivo (a meno che il soggetto non sia ex-fumatore da più di 15 anni).

Lo *screening* è fortemente consigliato nelle categorie a rischio alto e altissimo, seppure in assenza di segni o sintomi riferibili alla malattia.

È stato dimostrato formalmente, a partire dagli studi condotti negli anni Cinquanta, che il tabagismo è un fattore di rischio innegabile per il tumore del polmone, con una relazione diretta tra il consumo di tabacco e lo sviluppo di un tumore polmonare [40]. I fumatori attivi hanno un rischio 11 volte più elevato di sviluppare un tumore del polmone (RR = 10,92; 95% IC, 8,28-14,40); si è registrata, negli ultimi decenni, una modifica dell'istotipo del tumore del polmone con predominanza dell'adenocarcinoma su quello epidermoide. Si sa che l'elemento determinante per il rischio carcinogenetico è la durata di esposizione al fumo di tabacco più che il numero totale di sigarette fumate e dunque l'iniziazione al fumo in giovane età ne accresce il rischio [50]. Alcuni studi segnalano un rischio maggiore nel sesso femminile rispetto agli uomini (RR = 1,9; 95% IC, 1,5-2,5) [51].

Jha e coll., nello studio della *U.S. Health Interview Survey*, riportano i rapporti di rischio maschio/femmina per la mortalità da cancro del polmone come sconcertanti: 17,8 per le donne fumatrici e 14,6 per i fumatori maschi. Inoltre, il rischio di morte per le donne fumatrici è superiore del 50% rispetto alle stime riportate negli anni Ottanta [2]. Thun e coll. [52] in un loro studio hanno calcolato che i rischi relativi, per la morte a causa di tumore del polmone tra i fumatori, erano quasi cinque volte più alti per gli uomini rispetto alle donne, nella coorte 1959-1965, mentre nella coorte 2000-2010 i rischi si erano eguagliati nei due sessi ma aumentati di 25 volte per entrambi. In Italia, tra gli uomini, la mortalità per tumore del polmone è in forte diminuzione: dal 1990 (picco massimo) e costantemente diminuito del 10% nell'ultimo quinquennio (da 38/100.000 nel 2007 a 34/100.000 nel 2012). Al contrario, tra le donne italiane la mortalità per tumore del polmone è in aumento ed è cresciuta del 10% negli ultimi 5 anni (da 9/100.000 nel 2007 a 10/100.000 nel 2012) [53].

Anche l'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di tumore del polmone (RR = 1,41; 95% IC, 1,21-1,65). Esistono anche fattori di rischio genetici e particolari profili genotipo/fenotipici di eliminazione degli xenobiotici che modificano il metabolismo degli idrocarburi policiclici aromatici modulando in tal modo il rischio di cancro. A tutt'oggi nel fumo di sigaretta sono state individuate dall'agenzia per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC), 72 carcinogeni con "sufficient evidence for carcinogenicity" per gli animali e gli esseri umani e classificati nel 1° Gruppo (33,34,54-57). Fra questi alcuni fra i più importanti sono rappresentati da: idrocarburi policiclici aromatici, amine aromatiche, nitrosammine, arsenico, piombo e polonio<sup>210</sup> [59].

Le moderne e sofisticate tecniche di laboratorio ci dicono che il fumo di una sigaretta contiene più di 500 trilioni (miliardi di miliardi) di molecole cancerogene [7,58]. Il fumo di 20 sigarette/die per un anno è in grado di determinare 150 mutazioni nel DNA di ogni cellula polmonare; dato che spiega, secondo i ricercatori del *Los Alamos National Laboratory*, il perché i fumatori ed ex-fumatori abbiano un più alto rischio di sviluppare un cancro polmonare. Tali mutazioni rappresentano, infatti, dei potenziali individuali *start point* di una cascata di danno genetico che può eventualmente evolvere in cancro. Se è vero che il numero di mutazioni all'interno di una qualsiasi cellula cancerogena varia da individuo a individuo, questo studio mostra, tuttavia, il carico addizionale certo di mutazioni causato dal tabacco [60]. E il rischio per la salute in seguito all'esposizione al fumo di tabacco risulta essere un fenomeno senza soglia: anche una sola sigaretta al giorno è associata a un rischio minimo ma definito e quantificabile [61].

I benefici della cessazione tabagica per i pazienti con cancro del polmone sono numerosi: in caso di intervento chirurgico, meno problemi respiratori nel postoperatorio, mi-

gliore efficacia e tollerabilità della radioterapia, migliore risposta ai chemioterapici, riduzione del rischio di un secondo tumore, migliore sopravvivenza per le forme localizzate; per il tumore del polmone non a piccole cellule stadi IA e IB, la sopravvivenza a 10 anni è stimata da alcuni autori al 37% per i fumatori con storia di esposizione cumulativa di più di 30 packs/year vs l'83% nei non fumatori. Per il cancro del polmone a piccole cellule, fortemente associato al fumo di tabacco, la prognosi delle forme localizzate (stadio I) trattate con radio e chemioterapia è meno vantaggiosa nei pazienti ancora fumatori, con una mediana di sopravvivenza di 13,6 mesi vs 18 mesi tra gli astinenti. Il tabagismo è inoltre associato a maggiore incidenza di sviluppo di metastasi polmonari da carcinoma della mammella (14,3% versus 8,7% nei non fumatori) [62]. Dati più recenti confermano che la mortalità è significativamente ridotta nei pazienti che hanno smesso di fumare nel primo anno successivo alla diagnosi di cancro (HR: 0,82 (0,74-0,92)). In prevenzione primaria, l'abbassamento del rischio di tumore del polmone, una volta sospeso il fumo, è un processo lento: classicamente bisogna attendere 10-15 anni dall'ultima sigaretta fumata nella speranza di riallinearsi al rischio di chi non ha mai fumato.

### Asma bronchiale

La prevalenza del tabagismo nei soggetti con asma è paragonabile a quello nella popolazione generale attestandosi intorno al 25% ma raggiungendo in alcuni casi anche percentuali del 30,5% [63], fino a punte del 34% nel sesso femminile in alcuni Paesi del mondo [64]. L'esposizione al fumo di tabacco della madre nella vita gestazionale e dopo la nascita può condizionare lo sviluppo di asma nel bambino [65]. Eliminare il fumo di tabacco durante la gravidanza può pertanto ridurre considerevolmente la comparsa di asma nella generazione

prossima ma possibilmente anche nelle generazioni successive per le modifiche epigenetiche transgenerazionali che l'esposizione al fumo in utero comporta anche come aumento della iperreattività bronchiale e attenuazione delle risposte ai corticosteroidi [66].

I fumatori hanno un rischio maggiore di sviluppare asma rispetto ai non fumatori (RR = 1,61; 95% IC, 1,07-2,42) [20] e il fumo negli asmatici è associato ad aumentato rischio di severità della patologia con maggior incremento del numero di riaccutizzazioni della sintomatologia, maggiore accesso alle cure di pronto soccorso, peggiore qualità di vita e più elevata mortalità associata [67]. I soggetti asmatici fumatori sono più ostruiti dei non fumatori con un coinvolgimento maggiore delle piccole vie aeree, rispondono molto meno bene ai broncodilatatori e mostrano un declino accelerato del FEV<sub>1</sub> [68]. Nei bambini asmatici, nei quali sono stati rilevati tassi di cotinina che testimoniano la diretta esposizione al fumo di tabacco, si registrano più accessi al pronto soccorso e maggiori ricoveri ospedalieri rispetto ai bambini non esposti [69].

L'infiammazione bronchiale che sottende l'asma nei fumatori appartiene a un particolare sottotipo la cui diagnosi differenziale si avvale di misure particolari come quella dell'ossido nitrico azoto (NO) nell'esalato (FeNO) e la misura del tasso di eosinofili nell'espettorato indotto. Gli asmatici fumatori presentano una risposta ridotta ai corticosteroidi inalatori e orali. I meccanismi alla base della resistenza agli steroidi includono una sovraespressione dei recettori non funzionali per i glucocorticoidi, un aumento dell'attivazione dei fattori di trascrizione NFκB e delle citochine proinfiammatorie (IL-4, IL-8, TNF-α) e una diminuzione dell'attività dell'istone deacetilasi oltre a un eccesso di produzione di mediatori infiammatori come i leucotrieni, in particolare LTB<sub>4</sub> che contribuisce alla resistenza agli steroidi [70]. La cessazione tabagica è una priorità nella

presa in carico del paziente asmatico e determina un miglior controllo dei sintomi, un minor ricorso ai farmaci al bisogno, una riduzione della iperreattività bronchiale e una migliore qualità di vita [71].

## Infezioni polmonari specifiche

Alterazioni della *clearance* mucociliare associata a perdita della funzione ciliare da un lato e a modifiche della struttura del muco dall'altra, sono caratteristiche peculiari del soggetto fumatore. Nel lavaggio bronco-alveolare (BAL) si osserva tipicamente un aumento della quota cellulare di macrofagi e neutrofili come pure di citochine infiammatorie. Le proprietà funzionali dei macrofagi sono tuttavia profondamente alterate dall'esposizione al fumo di tabacco: il potere battericida, quella di presentazione dell'antigene, la liberazione di citochine proinfiammatorie (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) [72].

Globalmente queste alterazioni rendono conto della predisposizione all'aumento delle infezioni polmonari siano esse di origine batterica, virale o da micobatteri tubercolari. Il rischio di polmonite comunitaria in pazienti fumatori è tre volte quello nei non fumatori [73]. In caso di pazienti con BPCO, il rischio di polmonite comunitaria attribuibile all'intossicazione da fumo di tabacco è pari al 32,4%. Il tabagismo aggrava la severità delle polmoniti da molteplici germi e costituisce un fattore indipendente di ammissione in terapia intensiva per infezioni polmonari. Il rischio di infezione disseminata da pneumococco (con emocolture positive) è quattro volte superiore nei fumatori ed egualmente favorita dall'esposizione a fumo passivo nei non fumatori [74].

Il rischio di sviluppare infezione da *Legionella pneumophila* è fortemente condizionato dallo stato di fumatore (RR, 3,58) [75].

La prevalenza di polmoniti dopo interventi di chirurgia toracica è aumentata con un'incidenza del 23%

tra i fumatori, e non si registra un aumento delle complicanze postoperatorie se la cessazione tabagica avviene otto settimane prima dell'intervento previsto. Le infezioni virali sono altresì favorite dal tabagismo: la rinite virale è due volte più frequente nei fumatori, mentre l'infezione da virus influenzale è favorita dal tabagismo che ne condiziona anche la gravità e le complicanze più frequenti [76].

## Tubercolosi polmonare

È ormai evidenza comune infatti, peraltro supportata da dati clinici ed epidemiologici, che i fumatori si infettano di più, si ammalano di più e muoiono di più di tubercolosi [77]. Perché succede questo?

Fino a qualche anno fa gran parte della ricerca era focalizzata, quasi esclusivamente, sul calo delle difese meccaniche (alterazioni della *clearance* mucociliare per perdita della funzione ciliare e per modifiche reologiche del muco) e immunitarie che il fumo attacca a tutto campo (ridotta funzione fagocitaria, ridotta produzione di IL-18, di TNF- $\alpha$ , di NO, ecc.), sotto il pesante martellamento della bomba ossidativa che l'organismo subisce a ogni boccata ( $10^{15}$  di radicali liberi gassosi e  $10^{17}$  nella fase tar). Oggi alcuni studi mostrano come non si verifichi solo un'alterazione delle difese dell'ospite ma anche un'amplificazione della virulenza del *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Già nel 1983 sul *Journal of the Royal Society of Medicine* fu pubblicata una lettera di Kotian sul fumo come elemento di crescita per i MT [78].

La dimostrazione in vitro si è avuta nel 2007 con la pubblicazione dello studio sulla rivista *Tabaccologia* [79] da parte del gruppo di Shpyrkov della *State Medical Academy di Nizhny Novgorod* (Russia), in cui, per la prima volta in letteratura, si è tentato di spiegare cosa succede al bacillo tubercolare sotto l'azione del fumo di tabacco. Da questo studio si evidenzia come il condensato del fumo di tabacco (CFT) ha

determinato nelle colonie esposte vs le colonie controllo: a) crescita batterica accelerata di 7-8 giorni; b) aumento di due volte della massa batterica; c) moderato aumento dell'attività enzimatica; d) variazioni quantitative di alcuni acidi grassi con aumento di picco dell'acido micolico; e) ispessimento della capsula lipidica; f) aumento del numero di polisomi e di granuli semimetabofosfatici che suggeriscono l'attivazione di processi biochimici nei micobatteri esposti.

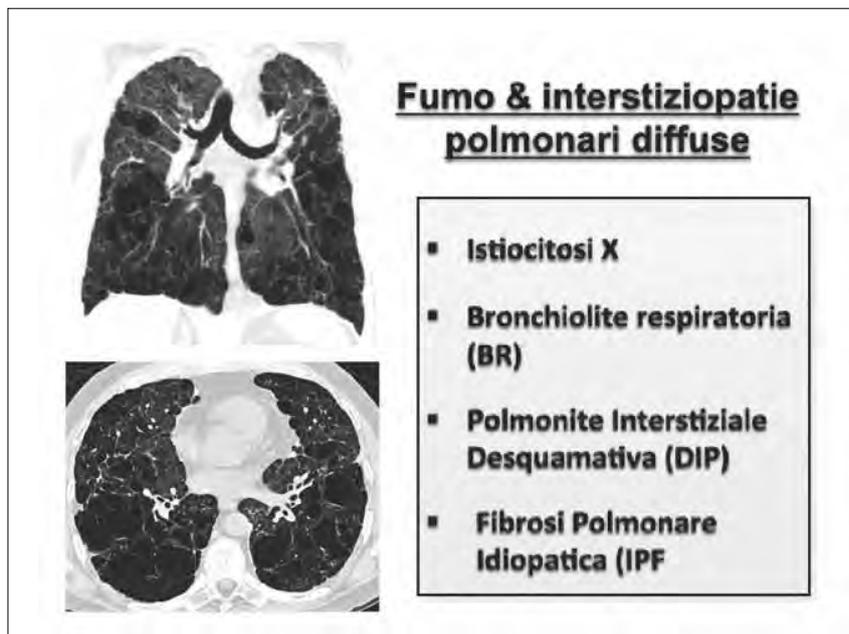
Questa maggiore aggressività del MT nei pazienti fumatori, frutto quindi della combinazione incrociata di una riduzione delle difese immunitarie e di una più spiccata virulenza dovuta a un qualche fattore di crescita presente nel CFT, oltre a giustificare i dati epidemiologici di maggiore capacità infettiva, morbilità e mortalità, contribuisce a spiegare anche il rilievo laboratoristico della più tardiva negativizzazione dei pazienti fumatori affetti da tubercolosi e dell'insorgenza di farmacoresistenze con tutte le possibili conseguenze cliniche del caso [80-83].

Una *review* sistematica di Jayes [20] conferma il legame tabagismo-tubercolosi: i fumatori hanno un rischio maggiore di sviluppare una tubercolosi rispetto ai non fumatori (RR, 1,57; 95% IC, 1,18-2,10), che mostra essere dose dipendente [84]. Sul piano clinico ed evolutivo, nei fumatori si riscontrano più frequentemente oltre a ritardo diagnostico, una più lunga durata di ospedalizzazione, tosse e dispnea più frequenti, predominanza di forme escavate e ricadute più frequenti. Esiste infine un'associazione tra tabagismo e mortalità per tubercolosi (RR, 2,15; 95% IC, 1,38-3,35). È nota inoltre un'associazione positiva tra tabagismo attivo e infezione tubercolare latente (OR 1,91; 95% IC, 1,36-2,67) [85], una peggiore risposta al trattamento antitubercolare, mentre la cessazione tabagica si accompagna a tassi di guarigione più elevati [86].

## Pneumopatie interstiziali

Delle numerose patologie interstiziali diffuse connesse al consumo di tabacco, cinque in particolare possono essere a esso direttamente riconducibili:

- **L'istiocitosi polmonare a cellule di Langerhans (Istiocitosi X)**, che si osserva raramente in non fumatori, è associata a un consistente consumo di tabacco (> 20 p/y) [87], occorre in genere in giovani fumatori o ex-fumatori e determina un quadro di pneumopatia infiltrativa diffusa di tipo cistico che si associa a un aumento della cellularità alveolare con incremento del numero di macrofagi pigmentati nel BAL. La prima misura terapeutica è la cessazione tabagica che diminuisce il rischio di progressione precoce della malattia e che in prospettiva si associa a un abbassamento del rischio di decremento della funzione polmonare [88].
- La **bronchiolite respiratoria (BR)** e la **Polmonite Interstiziale Desquamativa (DIP)** si osservano pressoché quasi esclusivamente in forti fumatori e in caso di cessazione tabagica si osservano casi di regressione anche totale delle lesioni senza che però uno studio controllato ne abbia realmente dimostrato i benefici; le lesioni possono d'altra parte persistere nella metà dei casi negli ex-fumatori.
- La prevalenza del tabagismo nei pazienti con **Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF)** varia dal 41% all'83% [89]. Il fumo di tabacco è implicato direttamente nella patogenesi della IPF, agendo come fattore di rischio indipendente con un OR da 1,11 a 3,23 nei fumatori; esiste inoltre una robusta associazione tra il tabagismo e lo sviluppo di una fibrosi polmonare familiare (OR = 3,6). Il tabagismo condiziona inoltre l'evoluzione della IPF ed è un fattore di rischio per esacerbazioni acute della patologia pur essendo stati registrati a tale riguardo dati contrastanti [90].



- La **Sindrome Enfisema-Fibrosi (CPFE)** è individuata come una definita entità clinico-radiologica che si osserva principalmente in fumatori sintomatici, in genere maschi di età > 65 anni, con una storia di esposizione al fumo > 40 p/y [91].

## Malattie professionali

Il rischio di asbestosi aumenta nei fumatori esposti; oltre al rischio aumentato di patologie da esposizione all'amianto, un fumatore esposto a sorgenti professionali di radon e uranio, vede aumentato il rischio di patologie respiratorie [92].

## Disturbi respiratori del sonno e OSAS

Studi epidemiologici, per lo più condotti negli Stati Uniti, indicano che l'OSAS ha una prevalenza molto elevata nella popolazione adulta, con percentuali che variano tra il 9% nelle donne fino al 24% negli uomini [93]. I principali fattori di rischio per lo sviluppo di OSAS sono il sesso maschile, l'età, l'obesità e le malformazioni cranio-facciali; tuttavia, alcuni studi suggeriscono che anche il fumo può essere annoverato come un possibile fatto-

re di rischio per lo sviluppo di disturbi respiratori nel sonno.

Jays e coll. [20] hanno riscontrato che fumatori attivi hanno un rischio raddoppiato di presentare una OSAS rispetto ai non fumatori (RR, 1,97; IC, 1,02-3,82) senza differenza tra i sessi. Wetter e coll. hanno evidenziato una relazione dose-risposta in uno studio che ha mostrato nei fumatori un maggior rischio di russamento (OR: 2,29) e di OSAS o di ipopnee (OR: 4,44) rispetto ai non fumatori [94].

Il fumo potrebbe aumentare la gravità dell'OSAS, per l'infiammazione del tratto respiratorio superiore e un possibile cambiamento nell'architettura del sonno. In definitiva, mentre ci sono solide evidenze circa l'associazione indipendente tra russamento e fumo, non è ancora chiaro se il fumo costituisca anche un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di OSAS, nonostante i numerosi studi effettuati per valutare questo *link*. È comunque possibile che l'associazione tra fumo e OSAS sia un'associazione debole, nel senso che rispetto ad altri fattori, il fumo avrebbe minore impatto nella fisiopatologia delle apnee notturne [95].

## Conclusioni

Fattore causale o favorente numerose malattie respiratorie, il tabagismo attivo e l'esposizione a fumo passivo sono al primo posto nel determinismo di malattie come la BPCO, l'asma bronchiale e il tumore del polmone. Modulando l'epidemiologia, la clinica, le anomalie radiologiche o tomografiche, il tabagismo influenza l'evoluzione e la storia naturale di numerose patologie dell'apparato respiratorio tanto nell'adulto che in età pediatrica. È raccomandabile che

tutti i professionisti della salute siano adeguatamente formati a fornire un aiuto per smettere di fumare. I pazienti fumatori difficili devono essere indirizzati ai Centri specialistici per un'opportuna presa in carico.

[*Tabaccologia* 2019; 3:24-34]

### Vincenzo Zagà

Presidente della Società Italiana di Tabaccologia (SITAB),  
Medico Pneumologo, Giornalista  
Medico Scientifico, Bologna

### Paola Martucci

U.O.C. Pneumologia Interventistica,  
Responsabile del Centro  
per il Trattamento del Tabagismo  
A.O.R.N. "A.Cardarelli", Napoli

► *Disclosure: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto d'interessi.*

## Bibliografia

- WHO: <http://www.who.int/mediacentre/events/2018/world-no-tobacco-day/en/> (20/06/2018).
- Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:341-50.
- ISS-DOXA Report 2019: <https://ofad.iss.it/wp-content/uploads/2019/06/PACIFICI-31-maggio-2019.pdf>.
- Gallus S, Mutarak R, Martínez-Sánchez JM, Zuccaro P, Colombo P, La Vecchia C. Smoking prevalence and smoking attributable mortality in Italy, 2010. *Prev Med* 2011;52:434-8.
- Shaw M, Richard Mitchell R, Dorling D. Time for a smoke? One cigarette reduces your life by 11 minutes. *BMJ*, 1 January 2000;320:53.
- U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health; 2010. FDA: <http://www.fda.gov>.
- Zagà V. Fumo di tabacco e danni alla salute. In: In sostanza. Manuale sulle dipendenze patologiche, vol 2, cap 8:50-7. Edizioni CLAD Onlus, Verona 2018.
- U.S. Department of Health Education and Welfare. Smoking and Health: Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service; 1964. PHS publication No. 1103.
- Cole HM, Fiore MC. The war against tobacco: 50 years and counting. *JAMA* 2014;311:131-2.
- Peiffer G, Underner M, Perriot J. Les effets respiratoires du tabagisme. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:133-44.
- Valeyre D, Soler P, Clerici C, Pré J, Battesti JP, Georges R, et al. Smoking and pulmonary sarcoidosis: effects of cigarette smoking on prevalence, clinical manifestations, alveolitis and evolution of the disease. *Thorax* 1988;43:516-24.
- Hayashi H, Fukutomi Y, Mitsui C, Nakatani E, Watai K, Kamide Y, et al. Smoking cessation as a possible risk factor for the development of aspirin-exacerbated respiratory diseases in smokers. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:116-25.
- Durham AL, Adcock IM. The relationship between COPD and lung cancer. *Lung Cancer* 2015;90:121-7.
- Miraviteles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al.; Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. Spanish COPD guidelines (GeEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012;48:247-57.
- Lundbäck B, Lindberg A, Lindström M, Rönmark E, Jonsson AC, Larsson LG, et al.; Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. Not 15 but 50% of smokers develop COPD? Report from the obstructive lung disease in northern sweden studies. *Respir Med* 2003;97:115-22.
- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier G, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
- Decramer M, Rennard S, Troosters T, Mapel DW, Giardino N, Mannino D, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences – Clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD* 2008;5:235-56.
- Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;378:1015-26.
- Wang ZL. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: the missing link. *Chin Med J* 2013;126:154-65.
- Jayes L, Haslam PL, Gratiou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al. SmokeHaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164-79.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic air flow obstruction. *Br Med J* 1977;1:1645-8.
- Rennard SI, Vestbo J. COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006;367:1216-9.

23. Gibson G, Loddenkemper R, Lundbäck B, Sibille Y. European lung white book. Sheffield, UK: European Respiratory Society 2013.
24. Løkke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25-year follow up study of the general population. *Thorax* 2006;61:935-9.
25. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.
26. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist S, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3-10.
27. Dransfield MT, Kunisaki KM, Strand MJ, Anzueto A, Bhatt SP, Bowler RP, et al. Acute exacerbations and lung function loss in smokers with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:324-30.
28. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altone MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
29. Wu J, Sin DD. Improved patient outcome with smoking cessation: when is it too late? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011;6:259-67.
30. Haute Autorité de santé. Guide du parcours de soin: bronchopneumopathie chronique obstructive; 2012 [63 p.].
31. Peiffer G, Perriot J, Uderner M. Chez le patient atteint de BPCO, la réduction de 50% du tabagisme permet-elle de limiter le déclin du VEMS? *Rev Mal Respir* 2017;34:177-9.
32. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 2017;390:1345-422.
33. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1-1438.
34. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100 E. A review of human carcinogens. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;100:1-538.
35. Hurt RD, Ebbert JO, Hays JT, McFadden DD. Preventing lung cancer by treating tobacco dependence. *Clin Chest Med* 2011;32:645-57.
36. Musk AW, de Klerk NH. History of tobacco and health. *Respirology* 2003;8:286-90.
37. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc* 1950;143:329-36.
38. Kaminsky M. Ein primäres Lungencarcinom mit verhornten Plattenepithelien. *Greifswald J Abel* 1898.
39. Borio G. The Tobacco Timeline. 1993-2007: Available from: [http://grace4life.com/History\\_of\\_Tobacco\\_Gene\\_Borio.pdf](http://grace4life.com/History_of_Tobacco_Gene_Borio.pdf).
40. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J* 1950;2:739-48.
41. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
42. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.
43. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr, Wu YL, Paz-Ares L. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017;389:299-311.
44. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlmann H, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131:1210-9.
45. Jee SH, Samet JM, Ohrr H, Kim JH, Kim IS. Smoking and cancer risk in Korean men and women. *Cancer Causes Control* 2004;15:341-8.
46. Bae JM, Lee MS, Shin MH, Kim DH, Li ZM, Ahn YO. Cigarette smoking and risk of lung cancer in Korean men: the Seoul Male Cancer Cohort Study. *J Korean Med Sci* 2007;22:508-12.
47. Osaki Y, Okamoto M, Kaetsu A, Kishimoto T, Suyama A. Retrospective cohort study of smoking and lung cancer incidence in rural prefecture, Japan. *Environ Health Prev Med* 2007;12:178-82.
48. Cammarata LM, Zagà V, Pistone G. L'utilità del "pack-year" come espressione dell'uso cumulativo di tabacco nella vita. *Tabaccologia* 2014;1-2:31-4.
49. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): guidelines for patients/lung cancer screening 2014.
50. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-9.
51. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. International Early Lung Cancer Action Program Investigators. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. *JAMA* 2006;296:180-4 [Erratum in: *JAMA* 2008;299:1775].
52. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, et al. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med* 2013;368:351-64.
53. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2017, with focus on lung cancer. *Ann Oncol* 2017;28:1117-23.
54. IARC. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals man. Tobacco smoking. Lyon: World Health Organization, 1986; vol 38.

- 55.** IARC. Ionizing Radiation, Part 2: Some Internally Deposited Radionuclides in IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 78 (2001).
- 56.** IARC. Number of agents/exposures classified in: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, IARC Press, 1972-2002; Vols 1-82.
- 57.** IARC. Some non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons and some related exposures. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 92. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 58.** Hecht SS. More than 500 trillion molecules of strong carcinogens per cigarette: use in product labelling? *Tobacco Control* 2011;20:387.
- 59.** Zagà V, Lygidakis C, Chaouachi K, Gattavecchia E. Polonium and lung cancer. *J Oncol* 2011. doi: 10.1155/2011/860103.
- 60.** Alexandrov LB, Ju YS, Haese K, Van Loo P, Martincorena I, Nik-Zaina S, et al. Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science* 2016;354:618-22.
- 61.** Pistone G, Zagà V, Cammarata LM. Il fenomeno dei Light e Intermittent Smokers/Light and Intermittent Smokers phenomenon. *Tabaccologia* 2012;3-4:31-5.
- 62.** Scanlon EF, Suh O, Murthy SM, Mettlin C, Reid SE, Cummings KM. Influence of smoking on the development of lung metastases from breast cancer. *Cancer* 1995;75:2693-9.
- 63.** Backman H, Hedman L, Stridsman C, Jansson SA, Lindberg A, Lundbäck B, Rönmark E. A population-based cohort of adults with asthma: mortality and participation in a long-term follow-up. *Eur Clin Respir J* 2017;4:1334508.
- 64.** Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax* 2010;65:739-44.
- 65.** Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E, Martinez D, Henderson AJ, Granell R, et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016;48:115-24.
- 66.** Spindel ER, McEvoy CT. The role of nicotine in the effects of maternal smoking during pregnancy on lung development and childhood respiratory disease. Implications for dangers of e-cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:486-94.
- 67.** Eisner MD, Iribarren C. The influence of cigarette smoking on adult asthma outcomes. *Nicotine Tob Res* 2007;9:53-6.
- 68.** Tommola M, Ilmarinen P, Tuomisto LE, Haanpää J, Kankaanranta T, Niemelä O, et al. The effect of smoking on lung function: a clinical study of adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016;48:1298-306.
- 69.** Merianos AL, Jandarov RA, Mahabee-Gittens EM. Secondhand smoke exposure and pediatric healthcare visits and hospitalizations. *Am J Prev Med* 2017;53:441-8.
- 70.** Girodet PO. Quelle est l'efficacité des corticoïdes chez l'asthmatique qui fume. *Rev Mal Respir* 2008;25:185-92.
- 71.** Perret JL, Bonevski B, McDonald CF, Abramson MJ. Smoking cessation strategies for patients with asthma: improving patient outcomes. *J Asthma Allergy* 2016;9:117-28.
- 72.** Trosini-Desert V, Germaud P, Dautzenberg B. Exposition a la fumée du tabac et risque infectieux bacterien. *Rev Mal Respir* 2004;21:539-47.
- 73.** Almirall J, Bolibar I, Balanzo X, Gonzales CA. Risk factors for community acquired pneumoniae in adults: a population-based case control study. *Eur Respir J* 1999;13:349-55.
- 74.** Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczac MS, Breiman RF. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
- 75.** Straus WL, Plouffe JF, File Jr TM, Lipman HB, Hackman BH, Salstrom SJ, et al. Risk factors for domestic acquisition of legionnaires disease. Ohio legionnaires Disease Group. *Arch Intern Med* 1996;156:1685-92.
- 76.** Godoy P, Castilla J, Soldevila N, Mayoral JM, Toledo D, Martín V, et al.; CIBERESP Cases and Controls in Pandemic Influenza Working Group, Spain\*. Smoking may increase the risk of influenza hospitalization and reduce influenza vaccine effectiveness in the elderly. *Eur J Public Health* 2018; 28:150-5.
- 77.** Perriot J, Tollis E, Underner M, Peiffer G. Tabagismo e supporti al trattamento nei pazienti con tubercolosi. *Tabaccologia* 2019;2:34-42.
- 78.** Kotian M, Shivananda PG, Rao KNA. Modified medium for the rapid growth of *Mycobacterium tuberculosis*. *J R Soc Med* 1983;76:530-1.
- 79.** Shprykov AS, Shkarin VV, Shprykova ON. Fumo di tabacco e crescita del *Mycobacterium Tuberculosis*/Tobacco smoking and the *Mycobacterium Tuberculosis*'s growth. *Tabaccologia* 2007;4:22-6.
- 80.** Shprykov AS. Drug resistance in *Mycobacterium Tuberculosis* during chronic intoxication by tobacco: clinical and experimental studies. *Tuberk Biolezn Legkih* 2009;8:34-7.
- 81.** Gullón JA, Suárez I, Leccona M, Fernández R, Rubinos G, Medina A, et al. Time to culture conversion in smokers with pulmonary tuberculosis. *Monaldi Arch Chest Dis* 2009;71: 127-31.
- 82.** Abal AT, Jayakrishnan B, Parwer S, El Shamy A, Abahussain E, Sharma PN. Effect of cigarette smoking on sputum smear conversion in adult with active pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 2005;99:415-20.
- 83.** Zagà V, Cattaruzza MS. Il catrame del fumo di tabacco come fattore di crescita e di virulenza del *Mycobacterium tuberculosis*/The tobacco smoke tar as a growth and virulence factor of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tabaccologia* 2019;2:9-13.
- 84.** Underner M, Perriot J, Peiffer G, Ouedraogo G, Gerbaud L, Meurice JC. Tabac et tuberculose maladie. *Rev Mal Respir* 2012;29:978-93.
- 85.** Lin HH, Ezzati M, Murray M. Tobacco smoke, indoor air pollution and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2007;4:e20.

86. El Sony A, Slama K, Salieh M, Elhaj H, Adam K, Hassan A, Enarson DA. Feasibility of brief tobacco cessation advice for tuberculosis patients: a study from Sudan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:150-5.

87. Lorillon G, Véronique Meignin V, Tazi A. Histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte. *Presse Med* 2017; 46:70-8.

88. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:30.

89. Oh CK, Murray LA, Molfino NA. Smoking and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Pulmonary Medicine* 2012; Art ID 808260.

90. Collard HR, Richeldi L, Kim DS, Taniguchi H, Tschoepe I, Luisetti M, et al. Acute exacerbations in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2017;49(5). pii: 1601339.

91. Portillo K, Morera J. Combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome: a new phenotype within the spectrum of smoking-related interstitial lung disease. *Pulm Med* 2012;2012:867870.

92. Wirth N, Raymond S, Spinosa A, Bohadona A. In: EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Pneumologie*; 2009 [6-020-A 50].

93. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-8.

94. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.

95. Lacedonia D, Forte L, Foschino Barbaro MP. Fumo e disturbi respiratori del sonno: russamento e apnee notturne. *Tabaccologia* 2014;1-2:35-9.



## TABAGISMO

**Priorità attuali  
e strategie future**

**Napoli, 24-25 ottobre 2019**

**Sala Comunale V. Gemito  
Galleria Principe di Napoli  
Via Vincenzo Bellini, 1**

info su:  
[www.tabaccologia.it](http://www.tabaccologia.it)

e-mail:  
[eceventieconsulenze@gmail.com](mailto:eceventieconsulenze@gmail.com)



**XV Congresso Nazionale  
Società Italiana  
di Tabaccologia**