

L'utilità del "pack-year" come espressione dell'uso cumulativo di tabacco nella vita

The pack-year as expression of tobacco use in smokers' lifetime

Liborio M. Cammarata, Vincenzo Zagà, Giovanni Pistone

Riassunto

Da molto tempo la Comunità Scientifica discute l'utilità di un parametro che racchiuda oggettivamente ed in modo facilmente accessibile i due elementi fondamentali legati al fumo di tabacco, la quantità giornaliera e la durata complessiva di esposizione, in funzione del loro impiego negli studi epidemiologici e clinici delle patologie fumo-correlate. In tal senso, il "pack-year" è quello più conosciuto e diffuso nel mondo poiché fornisce informazioni su entrambi, anche se non è scevro da elementi che talvolta ne rendono difficoltosa l'applicazione. La nostra review ha cercato di analizzare i vari aspetti del pack-year riportati in letteratura evidenziandone vantaggi e criticità e provando ad offrire ai lettori utili spunti di riflessione.

■ **Parole chiave:** tabagismo, indice tabagico, rischio malattie fumo-correlate.

Abstract

From many years Scientific Community requires a single parameter that joins objectively and as easily as possible the two main elements related to tobacco consumption: smoking intensity (dose per day) and duration of smoking. This, in order to evaluate these risk factors in epidemiological and clinical trials about smoke-related diseases. The mostly known parameter worldwide is the "pack-year", because it provides this kind of informations. Nevertheless, there are elements that make it not ever suitable to all studies and situations. Our review tried to analyze the literature data about advantages and criticisms of "pack-year" and to give to the readers food for thought.

■ **Keywords:** tabagismo, tabagic index, smoke-related disease risk.

Introduzione

Il tabagismo è una patologia cronica che necessita di una diagnosi e di un trattamento. Naturalmente, quanto più è accurato l'iter diagnostico tanto più adeguati ed efficaci saranno l'intervento terapeutico e la prognosi.

È acclarato come gran parte delle patologie fumo-correlate siano, nella loro comparsa e nel loro decorso, direttamente proporzionali alla dose cumulativa di fumo cui il paziente si è esposto nell'arco della sua vita [1].

Nell'iter diagnostico appare fondamentale la valutazione di un parametro che racchiuda la quota di tabacco assunta ogni giorno e la durata del periodo per il quale l'organismo è sottoposto alle azioni di tale quota.

Inoltre, sembra esservi una correlazione diretta tra tale indicatore, rappresentato dal parametro del pack-year, e le possibilità di successo o insuccesso in un paziente che affronta un tentativo di disassuefazione dal tabagismo [1].

Cos'è il pack-year

Il parametro del pack-year o indice tabagico mostra il carico di tabacco che il paziente ha utilizzato nell'arco della sua vita di fumatore. La formula è di semplice utilizzo, e consiste nel moltiplicare il numero medio di sigarette/die col numero di anni di fumo attivo totalizzati dal fumatore nella sua vita diviso 20 (contenuto di un pacchetto di sigarette), cioè: n° sigarette/die x anni fumo/20.

Liborio M. Cammarata

✉ liborio.cammarata@asl.novara.it

Direttore del Dipartimento Patologia delle Dipendenze (D.P.D.) dell'ASL NO - Novara

Vincenzo Zagà

✉ vincenzo.zaga@ausl.bo.it

Pneumologo e Coordinatore Centri Antifumo AUSL di Bologna

Giovanni Pistone

✉ pistone.giovanni@gmail.com

Dirigente Medico D.P.D. - Referente del Centro di Trattamento del Tabagismo dell'ASL NO - Novara

Utilità e criticità del pack-year

Il pack-year, pur essendo il metodo più conosciuto e utilizzato in tabaccologia (soprattutto in campo pneumologico) non ha ancora incontrato un utilizzo sistematico nella pratica clinica. Esistono ancora delle difficoltà e delle inesattezze interpretative sul modo di esprimere il concetto di esposizione al tabacco [2]. Nel caso dell'insorgenza della BPCO, ad esempio, il rischio per un fumatore di 20 sigarette al giorno per un periodo inferiore ai trent'anni consecutivi di consumo tabagico è del 26% mentre tale percentuale raddoppia se tale periodo è superiore ai trent'anni [3]. Anche l'incidenza del carcinoma del polmone è proporzionale al carico cumulativo di tabacco fruito nella propria vita, parametro che è un utile indicatore nello screening della diagnosi precoce di tale malattia così come di altre patologie bronco-polmonari e cardiovascolari [4].

Il termine "pack-year" sembra infatti più adeguato ad esprimere il consumo medio annuale di sigarette, piuttosto che il consumo accumulato nella vita e non sembra essere diverso dall'espressione "sigarette/die". Tale problematica classificazione è alla base di dispute anche sul piano non strettamente scientifico. Negli USA, ad esempio, da quando le Compagnie di Assicurazione hanno iniziato, nel 1970, a vendere assicurazioni sulla vita o sulla qualità di vita ai fumatori di tabacco, hanno dovuto confrontarsi con le varie definizioni di "fumatore", "ex fumatore", "non fumatore", e con la quantificazione dell'esposizione al rischio di malattie fumo-correlate per l'assicurato. Ciò ha prodotto casi paradossali.

Un assicuratore di nome Hank George (la cui testimonianza circola su Internet) ha recentemente riportato i casi di due soggetti, entrambi 56enni. Il primo aveva fumato un modesto numero di sigarette/die solo per due anni nella tarda adolescenza e aveva smesso fino alla morte (dopo lunga malattia) della moglie, condizione di stress acuto che lo aveva indotto a riprendere a fumare. Tale soggetto, che aveva accumulato complessivamente tre anni di fumo attivo nella sua vita, ha avuto problemi ad assicurarsi e ha dovuto pagare un premio molto alto perché considerato un "fumatore attuale" e, come tale, esposto a gravi rischi fumo correlati. L'altro soggetto, anch'egli fumatore dalla tarda adolescenza, aveva però fumato per 33 anni consecutivi (fino ai 50 anni d'età) ben 40 sigarette/die, modificando improvvisamente quanto definitivamente il proprio stile di vita, con la dismissione (da 6 anni) del fumo di tabacco. Tale soggetto, che quindi aveva accumulato 66 pack-years di potenziale danno biologico, poiché considerato un ex-fumatore aveva avuto un trattamento più "benevolo" sia in termini di stipula del contratto che di premio assicurativo. Il pack-year, in casi come questo, assume quindi un'importanza notevole come criterio di trattamento. Plaza Valia nel 2012 [5] ha proposto, per ag-

girare tale problema, l'espressione di anni/pacchetto come forma abbreviata di quella più descrittiva di anni/pacchetto/die che però, essendo più estesa, è meno pratica e può ingenerare confusione in operatori sanitari non del settore.

Entrambe le definizioni comunque rendono ragione dell'esposizione di accumulo del paziente nei confronti del tabacco e quindi offrono rapidamente un quadro del rischio di ammalare di patologie tabacco-correlate. Sempre sul tema della terminologia e delle definizioni, alcuni Autori hanno preso in considerazione l'estrazione e la quantificazione dei pack-years su modelli semistrutturati di registri medici. Essi hanno estratto i dati da due banche dati che contenessero l'esposizione dei pazienti al fumo ed è stato visto come sia molto complesso esprimere il rapporto tra soggetto e fumo: valutando oltre 1200 documenti, ad esempio, hanno reperito almeno 20 modi diversi di definire una condizione di "30 pack-years", considerando che i due parametri principali, ovvero la frequenza quotidiana del fumare e la durata di esposizione al fumo, sono esprimibili in settimane, mesi o anni e che spesso sono presenti acronimi, un linguaggio

non clinico, modelli imprevisi, pubblicazioni con terminologie al limite del comprensibile. Tutto ciò rende difficile il lavoro di estrazione dati. Una combinazione tra i modelli basati su una definizione strutturata del parametro da ricercare e quelli basati sulla terminologia può sicuramente migliorare il lavoro di estrazione dei dati [6].



Wood e coll. [7] hanno invece pensato di "adattare" il calcolo del pack-year ai soggetti che fumano tabacco sfuso. La formula del pack-year, così come internazionalmente riconosciuta, è infatti applicabile solo in coloro che usano sigarette preconfezionate. Il parametro sembra correlarsi direttamente alla riduzione irreversibile della FEV1 al primo secondo di espirazione ed al rischio di ammalare di BPCO e carcinoma del polmone nonché alla gravità ed alla mortalità da tali malattie [8-10]. Gli Autori hanno elaborato una formula che permette il calcolo del pack year nell'uso di tabacco sfuso partendo da un presupposto molto semplice: se 20 sigarette contengono un quantitativo di tabacco approssimativamente di 12.5 g (1/2 oncia) si può risalire al pack year moltiplicando le once alla settimana per 2, dividendo il prodotto per 7 e moltiplicando il quoziente per il numero di anni di fumo attivo. Questa formula, che permetterebbe di quantificare l'esposizione al tabacco dei fumatori di tabacco sfuso, ha comunque dei limiti: la quota di catrame e di nicotina assunte da questi ultimi è maggiore, perché nelle sigarette fatte a mano non c'è filtro; inoltre il tabacco a volte può essere inalato e non fumato [11]. Gli Autori ritengono però che queste variabili non influenzino significativamente la correlazione tra malattie e la dose totale di tabacco sfuso così calcolata [12]. Anche nelle attuali linee guida della NCCN [13] per lo screening del tumore del polmone il pack year assume una gros-

sa importanza, assieme all'età del fumatore, per costituire 4 classi di rischio:

- basso rischio <50 anni e <20 pack-years;
- rischio moderato ≥ 50 anni d'età e ≥ 20 pack years di fumo attivo o secondario in assenza di altri fattori di rischio;
- rischio alto: ≥ 50 anni d'età e ≥ 20 pack years di fumo attivo in presenza di un altro fattore di rischio eccetto il fumo passivo;
- rischio altissimo: ≥ 55 anni d'età e ≥ 30 pack years 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 ed altissimo, seppure in assenza di segni o sintomi riferibili alla malattia.

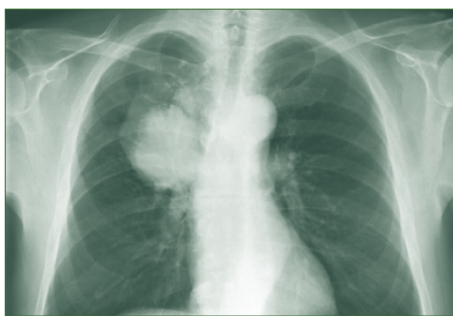
In un recente lavoro di Saquib et al. [14] riguardante la mortalità in donne ex-fumatrici con carcinoma mammario vengono valutati i pack-years versus la condizione tabagica attuale delle pazienti (ex fumatrici). Il dato significativo emerso è una correlazione tra il rischio di morte dalla malattia e l'esposizione cumulativa al tabacco (appunto il pack-year) piuttosto che col semplice stato attuale di ex-fumatrice dal momento della diagnosi (che invece non correla significativamente col rischio indagato). Questa correlazione diretta con l'esposizione complessiva al fumo (e non con lo stato attuale del paziente quando la malattia viene diagnosticata/curata) sembra peraltro valida anche per la mortalità da carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) negli stadi più avanzati di malattia (IIIB e IV) [15], nonché per la risposta alla terapia con platino nei tumori polmonari.

Infatti uno studio retrospettivo di Duarte e coll. condotto su 285 pazienti (62.8% fumatori correnti) affetti da tumore polmonare, tutti in chemioterapia a base di platino, di cui 155 ricevevano anche radioterapia, ha mostrato che i pazienti con un carico di fumo pari o superiore a 40 p/y avevano una peggiore risposta alla chemioterapia se trattati con platino vs pazienti con carico inferiore a 40 p/y, risultando questa la principale variabile negativa indipendente [16].

Tutti i tipi di tumore polmonare presentano una significativa associazione col fumo di tabacco. Tale associazione appare più forte per il carcinoma squamoso e quello a piccole cellule rispetto agli altri istotipi. Nello specifico, sembra esservi una correlazione diretta e lineare tra la maggiore frequenza giornaliera di fumo (>30 sig/die) e il carcinoma a piccole cellule, che risulta essere l'istotipo più frequente tra coloro che fumano da più di 40 anni. In ordine decrescente di frequenza, la correlazione è comunque significativa tra questi due parametri e il carcinoma squamoso, quello a grandi cellule e l'adenocarcinoma [17].

Il pack year correla anche con il rischio di ammalarsi di diabete di tipo II [18], e con una ridotta risposta ai farmaci biologici chimerici (*infiximab*) nell'artrite reumatoide. In quest'ultimo caso, è ben conosciuta la correlazione con l'esposizione prolungata al fumo di tabacco e la produzione di TNF alpha e di fattore reumatoide nonché di anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato, oltre che di probabili anticorpi anche contro l'*infiximab* (che rendono meno efficace tale farmaco): tutti elementi che contribuiscono all'aggravamento ed al mantenimento della malattia [19]. Sembrano inoltre esservi correlazioni simili con altri tipi di tumori tra cui quello alla vescica ed al colon-retto.

Tuttavia, nonostante l'utilizzo su larga scala del parametro, non tutta la Comunità Scientifica concorda sulla sua piena affidabilità come strumento epidemiologico di prevenzione e prognosi. Peto [20] ha infatti evidenziato delle perplessità sulle modalità di calcolo del pack-year. Riguardo al tumore del polmone a piccole cellule, è emerso nel corso degli anni che l'incidenza è proporzionale al numero di sigarette/die ma è molto più fortemente correlata alla durata di esposizione [21]. Appare essere quindi un errore statistico il considerare le due variabili all'interno dello stesso parametro, perché esse non hanno lo stesso potere di induzione di rischio nello sviluppo della



malattia: quello legato alla durata di esposizione al tabacco è molto maggiore del semplice numero di sigarette/die consumate [22]. Gli effetti di questi due parametri sembrano essere statisticamente indipendenti.

A parità di pack-year (per esempio 20) è molto più grande il rischio in soggetti che fumano da 40 anni 10 sigarette/die piuttosto che in coloro che fumano da 10 anni 40 sigarette/die. L'effetto del fumo appare infatti essere poco significativo nella prima decade ma lo è molto dopo 40 anni di esposizione. Prendendo spunto da questo lavoro sul carcinoma del polmone, appare importante elaborare nuovi modelli di riferimento per studiare la correlazione tra durata di esposizione al tabacco e carcinogenesi. L'avanzamento dell'età (o l'età in cui si è iniziato a fumare) può avere un ruolo indipendente, aggiuntivo alla durata di esposizione [19]. Altre variabili potrebbero influire, come il contenuto in catrame e la familiarità, quest'ultima suggerendo che il processo di carcinogenesi può cominciare ben prima dell'inizio di utilizzo del tabacco (che sarebbe quindi un fattore di progressione e non di innesco). Quel che emerge è quindi che il pack-year non è proporzionale al rischio di ammalare di cancro polmonare a piccole cellule e che, più in generale, nuovi modelli che tengano conto anche dello studio dei meccanismi di carcinogenesi indipendenti da fattori di rischio, sono richiesti per ridurre al minimo gli errori di valutazione e migliorare i risultati degli studi epidemiologici concernenti le malattie fumo-correlate [23, 24].

Il bias soggettività nel calcolo del pack-year

L'evidenza, come riportato anche in recenti sentenze negli USA ed in Italia, dello stretto legame tra dose di esposizione cumulativa al tabacco nel corso della vita e insorgenza/aggravamento di malattie fumo correlate, pone altresì il tema della soggettività del paziente nel riportare i dati attraverso cui calcolare il pack-year. Il "riferito", nel corso di un'indagine anamnestica, può infatti contenere delle imprecisioni talvolta significative sull'effettivo numero di sigarette/die, sulla durata in anni dell'esposizione al tabacco nonché sul modo di consumare una sigaretta (es. fumarla tutta o a metà, rapidamente o lentamente, aspirando il fumo completamente, parzialmente o per nulla, etc.). Scott e coll. avevano proposto già parecchi anni fa la sostituzione del pack-year con un altro strumento di misura dell'esposizione al tabacco più oggettivo, ovvero la cotinina [25]. Quest'ultima è un metabolita della nicotina che, a differenza degli altri (es. carbossiemoglobina, tiocianato, CO nell'esprium), è presente nel siero con valori sostanzialmente stabili lungo un periodo di 12 mesi, fornendo inoltre delle informazioni anche sull'inalazione di fumo passivo e consentendo misurazioni della dose totale di esposizione al tabacco (quello proveniente dal fumo attivo e dal fumo passivo) [26].

L'utilizzo di questo biomarker è però sostanzialmente limitato, anche perché il dato anamnestico continua ad essere riferito sempre alle dichiarazioni del soggetto fumatore.

Conclusione

Gran parte delle patologie fumo-correlate sono, nella loro comparsa e nel loro decorso, direttamente proporzionali alla dose cumulativa di fumo a cui il paziente si è esposto nell'arco della sua vita. Nell'iter diagnostico delle patologie fumo-correlate appare fondamentale la valutazione di un parametro, come il pack-year, che indichi, in base alle notizie anamnestiche fornite dal paziente fumatore, il carico di fumo di tabacco effettuato nell'arco della sua vita. Tale parametro, inoltre, sembra avere una correlazione diretta anche con le possibilità di successo/insuccesso in un paziente in trattamento per smoking cessation. Pur con le criticità sopra esposte, il "pack-year" a tutt'oggi rimane il parametro più accettato ed utilizzato nella ricerca e pratica clinica per una stima globale del carico-fumo riguardante il paziente, anche se appare utile trovare un metodo per esprimere in termini ancora più omogenei la durata dell'esposizione a tale fattore di rischio. ■

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

BIBLIOGRAFIA

- Ramos A., De Higes E., Garcia-Salmontes M. "Diagnostico clinico del tabaquismo." En: Solano S., Jimenez C.A., Riesco J.A., eds. "Manual de tabaquismo (3ª edición)." Madrid: Respira; 2012. pp. 61-70.
- Hernandez J.L., Cunado A., Gonzalez-Macias J. "Conocimiento del índice total de paquetes/año como medida del hábito de fumar por parte de los clínicos de un servicio de medicina interna." *Med Clin.* 2003; 121: 359.
- Miravittles M., Soriano J.B., Garcia-Rio F. et al. "Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities." *Thorax* 2009; 64: 863-868.
- Grupo de trabajo de Gesepoc. *Arch. Broncopneumol.* 2012; 48 (supl 1): 2-58.
- Plaza Valia P. "Como expresar el consumo acumulado de tabaco." *Prev. Tab.* 2012; 14 (3): 101-102.
- De Silva L., Ginter T., Forbush T. "Extraction and quantification of pack-years and classification of smoker information in semi-structured Medical Records" Proceedings of the 28th International Conference on Machine Learning – Bellevue WA – USA 2011.
- Wood D.M., Mould M.G., Ong S.B.Y. et al. "Pack-year smoking histories: what about patients who use loose tobacco?" *Tobacco Control* 2005; 14: 141-142.
- Dockery D.W., Speizer F.E., Ferris B.G. et al. "Cumulative and reversible effects of lifetime smoking on simple tests of lung function in adults." *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988; 137: 286-292.
- Prescott E., Bjerg A.M., Anderson P.K. et al. "Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study." *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 822-827.
- Jaen-Diaz J.I., De Castro Mesa C., Gontan Garcia-Salamanca M.J. et al. "Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and risk factors in smokers and ex-smokers." *Arch. Broncoemol.* 2003; 39: 554-558.
- Wald N.J., Boreham J., Bailey A. "Relative intakes of tar, nicotine and carbon monoxide from cigarettes of different yields." *Thorax* 1984; 39: 361-364.
- Agudo A., Ahrens W., Benhamou E. et al. "Lung cancer and cigarette smoking in women: a multicenter case-control study in Europe." *Int. J. Cancer* 2000; 88: 820-827.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): guidelines for patients/lung cancer screening 2014
- Saquib N., Stefanick M.L., Natarajan L. et al. "Mortality risk in former smokers with breast cancer: pack-years vs. smoking status." *International Journal of Cancer* 2013; 133: 2493-2497.
- Janjigian Y.Y., McDonnell K., Kris M.G., et al. "Pack Years of Cigarette smoking as a prognostic factor in patients with stage IIIb/IV Non-small cell lung cancer." *Cancer* 2010; 116 (3): 670-675.
- Duarte R.L., Luiz R.R., Paschoal M.E. "The cigarette burden (measured by the number of pack-years smoked) negatively impacts the response rate to platinum-based chemotherapy in lung cancer patients." *Lung Cancer.* 2008 Aug;61(2):244-54. Epub 2008 Feb 19.
- Khuder S.A. "Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis" *Lung Cancer* 2001; 31: 139-148.
- Sun Jung K., Sun Ha J., Jung Mo N. et al. "Do early onset and pack years of smoking increase risk of type II diabetes?" *BMC Public Health* 2014; 14: 178-189
- Mattey D.I., Brownfield A., Dawes P.T. Relationship between Pack Years history of smoking and response to TNF alpha antagonists in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2009; 36: 1180-7; doi:10.3899/jrheum.081096.
- Peto J. That the effects of smoking should be measured in pack-years: misconceptions 4. *Brit J of Cancer* 2012; 107: 406-407.
- Doll R. An epidemiological perspective of the biology of cancer. *Cancer Res* 1978; 38: 3573-3583.
- Moolgavkar S.H., Dewanij A., Luebeck G. Cigarette smoking and lung cancer: reanalysis of the British doctors' data." *J. Natl Cancer Inst* 1989; 81: 415-420.
- Lubin J.H., Caporaso N., Wichmann H.E. et al. Cigarette smoking and lung cancer: modeling effect modification of total exposure and intensity. *Epidemiology* 2007; 18: 639-648.
- Pleasant E.D., Stephens P.J., O'meara S. et al. A small cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature* 2010; 463:184-190.
- Scott D.A., Palmer R.M., Stapleton J.A. Dose-years as an improved index of cumulative tobacco smoke exposure. *Medical Hypotheses* 2001; 56 (6): 735-736.
- Gonzalez Y.M., De Nardin A., Grossi S.G. et al. Serum cotinine levels, smoking and periodontal attachment loss. *J. Dent. Res.* 1996; 75: 796-802.