



Progetto Vela



PIETRO MASULLO

PROGETTO DI EDUCAZIONE TERAPEUTICA

**LA DISASSUEFAZIONE DAL FUMO RAPPRESENTA UN INTERVENTO TERAPEUTICO
PER I PAZIENTI ONCOLOGICI**



2021

PRESENTAZIONE

“ Più un malato conosce la sua malattia ,
meno la teme e più è capace di gestirla
correttamente “

J. P. Assal, 1990

L'educazione terapeutica è una modalità di intervento sanitario che si va progressivamente sviluppando in virtù di un incremento dell'aspettativa di vita, delle patologie croniche ad essa correlate e dell'obiettivo sempre più raggiungibile di una cronicizzazione delle malattie che non sono suscettibili di risoluzione ma che lasciate a se stesse comporterebbero un esito fatale. Esistono diversi ambiti in cui l'educazione terapeutica viene applicata sia nei contesti ospedalieri che territoriali e presuppone l'adozione di strumenti e metodi eterogenei e fortemente personalizzati rifuggendo da qualsiasi tentativo di omogeneizzazione . I processi educativi rivolti all'utenza coinvolgono i diversi professionisti sanitari in una coerente logica di multiprofessionalità e multidimensionalità. Sulla consapevolezza, sulla responsabilità individuale, sull'abilità personale, sulle competenze specifiche il processo di educazione terapeutica fissa i propri risultati finalizzandoli all'inserimento della Persona-Paziente in un percorso educativo che consente la miglior gestione della malattia.

Il percorso di definizione del concetto di educazione terapeutica origina e si inserisce nel contesto di educazione alla salute da cui è emerso in considerazione dell'aumento dei malati cronici che richiedono un approccio diverso da quello preventivo per il quale predomina il concetto di educazione ambientale: l'educazione alla salute, quella terapeutica, quella ambientale rappresentano aspetti distinti ma concordanti e necessariamente richiedono coordinamento e uniformità di comportamento ed obiettivi in ossequio al passaggio prima culturale e poi scientifico che definisce lo stato di salute non solo come situazione di assenza di malattia ma come stato di benessere complessivo. Presupposto indispensabile, noto già a Ippocrate, è la consapevolezza che la salute della persona è inscindibile dalla salubrità dell'ambiente.

Nel suo glossario l'OMS definisce la Health education come “ l'insieme delle opportunità di apprendimento consapevolmente costruite che comprendono alcune forme di comunicazione finalizzate a migliorare l'alfabetizzazione alla salute ,l'aumento delle conoscenze e il perseguimento di life skills che contribuiscono allo sviluppo del singolo e delle collettività”. (OMS,1998).

La IV Conferenza Internazionale sulla promozione alla Salute (Dichiarazione di Jakarta, 1998) recependo le indicazioni della Carta di Ottawa (1996) ha individuato cinque obiettivi prioritari necessari per un percorso di educazione alla salute:

- Promuovere una responsabilità sociale per la salute
- Aumentare gli investimenti per il miglioramento della salute
- Ampliare la partnership per la promozione della salute
- Accrescere la capacità della comunità e attribuire maggior potere agli individui
- Garantire una infrastruttura per la promozione alla salute

Sulla base di questi presupposti viene declinato il processo di educazione terapeutica, termine coniato da Jean Philipe Assal alla fine degli anni 70 del secolo scorso, che consiste nel mettere il paziente in condizione di comprendere a pieno la sua malattia ed il relativo trattamento ed essere parte attiva nella gestione del suo stato di salute al fine di migliorare l'efficacia delle terapie, prevenire le complicanze evitabili, migliorare la sua qualità di vita. L'obiettivo principale di un intervento di educazione terapeutica resta pertanto il conseguimento di un effetto terapeutico che si aggiunga agli altri interventi di comprovata efficacia, rappresentando quel "qualcosa in più" che non sempre viene recepito e attuato in assenza di una informazione specifica. Si tratta quindi di un processo continuo, integrato nell'assistenza sanitaria, incentrato sulla persona-paziente che comporta attività coordinate di sensibilizzazione, informazione, apprendimento dell'auto-cura e supporto psicologico per affrontare la malattia, per l'aderenza ai trattamenti prescritti, per il rispetto del percorso assistenziale indicato. Rappresenta un processo che, transitando attraverso i vissuti di una persona, prevede un insieme di attività organizzate finalizzato alla autogestione della malattia in collaborazione con l'équipe curante della struttura di riferimento ed è basato su di un percorso di apprendimento sistemico centrato sul paziente (Tab. 1) e sostenuto da un metodo che deve essere costantemente adattato alle esigenze specifiche.

Criteri raccomandati da "Therapeutic Patient Education"
- E' un processo continuo che deve essere adattato al decorso della malattia, al paziente e al suo stile di vita; fa parte dell'assistenza a lungo termine del paziente. - Deve essere strutturata, organizzata e fornita sistematicamente a ciascun paziente attraverso una varietà di mezzi. - È multiprofessionale, interprofessionale ed intersettoriale ed include la rete di assistenza. - Comprende una valutazione del processo di apprendimento e i suoi effetti. - È impartita dagli operatori sanitari formati nelle metodologie di educazione dei pazienti.

TAB. 1 - OMS Educazione Terapeutica del paziente, 1998

In merito l'Italia ha adottato dapprima i principi contenuti nella Carta di Ottawa e successivamente i Piani Nazionali per la Prevenzione del 2010-2013 e 2014-2018 dove la promozione alla salute viene intesa come processo orientato a creare nella collettività e nei suoi membri un livello di competenza (empowerment) che mantenga o migliori il controllo della salute.

Uno degli ambiti nei quali si avverte l'importanza di un intervento di educazione alla salute e di educazione terapeutica è rappresentato dalle malattie neoplastiche sia per la loro preoccupante incidenza, sia per la complessità dei trattamenti sia per le ripercussioni che comportano non solo a livello fisico ma anche

psicologico, sociale ed economico: è opportuno che l'ammalato acquisti un ruolo di partecipazione attiva al processo clinico decisionale che lo riguarda direttamente ed acquisisca la consapevolezza necessaria per poter meglio affrontare il lungo, difficile percorso che lo attende recependo le informazioni necessarie per una corretta e proficua gestione della propria malattia al fine di ottimizzare, con il proprio apporto, i risultati conseguiti in seguito ad una adeguata impostazione diagnostica e terapeutica.

Sono molteplici le tematiche che possono rappresentare oggetto di interventi di educazione terapeutica: tematiche che spaziano da esigenze diverse di tipo terapeutico, interventistico, riabilitativo, gestionale, da obiettivi specifici individuabili su indicazione dello stesso paziente, come il miglioramento di un rapporto di fiducia reciproco con gli operatori, l'aderenza alla terapia, il rispetto delle procedure specifiche, la gestione di effetti collaterali, da richieste di ascolto e di aiuto per migliorare la qualità di vita e per l'adozione di uno stile di vita più consoni allo stato di malattia e più rispettoso della salubrità ambientale.

Sensibile a queste tematiche e a queste esigenze ISDE-Italia patrocina, nell'ambito del Progetto Vela, la pubblicazione e la diffusione di un fascicolo che prevede un intervento di educazione terapeutica finalizzato ad un obiettivo preciso: la disassuefazione dal fumo dei pazienti oncologici in trattamento antitumorale. Sembra superfluo ricordare quanto il fumo di tabacco sia responsabile della comparsa di numerose neoplasie a carico di vari organi (specialmente polmone, cavo orale, vescica, pancreas, mammella) e la sua abolizione rappresenta una efficace modalità di prevenzione. L'intento del progetto Vela è un altro: rendere consapevoli i pazienti già colpiti dalla malattia, magari indotta dal fumo, che il perseverare in questa abitudine è doppiamente dannosa e, di conseguenza, la disassuefazione rappresenta un vero e proprio atto terapeutico per una serie di motivi:

- Il fumo contribuisce alla insorgenza di infezioni ricorrenti durante i trattamenti specifici (complicanza iatrogena indotta da neutropenia o da radioterapia) e la sua abolizione va considerata come un intervento coadiuvante di terapia di supporto.
- Il fumo rappresenta un insulto cronico irritativo per l'insorgenza di secondi tumori in organi ed apparati esposti alla field cancerization (cancerogenesi di campo) (azione di prevenzione).
- Il fumo interferisce direttamente con alcuni farmaci antitumorali con un'azione antagonista riducendone l'efficacia e aumentandone la tossicità (l'abolizione rappresenta un'azione di terapia primaria).
- I danni da fumo di tabacco (attivo e passivo) sono maggiormente pronunciati nelle donne e pertanto incidono ancora di più nelle persone sottoposte a chemio-radioterapia: la probabile causa farmacogenomica risiede nel polimorfismo della glutathione-S-transferasi M1 che elimina i metaboliti degli agenti cancerogeni (la disassuefazione acquista anche una valenza di medicina di genere).

L'argomento oggetto di questo fascicolo ben si adatta nel contesto ampio, importante e sempre più attuale delle interazioni farmacologiche cui è esposto il paziente, in particolare se anziano, che, affetto da polipatologia, assume numerosi farmaci quotidianamente per lunghi periodi con il rischio di scarsa efficacia, aumento degli effetti tossici, insorgenza di reazioni avverse e con il risultato di aggravare le diverse patologie concomitanti di cui è affetto. L'interazione farmacologica si definisce come la modificazione,

attraverso meccanismi diversi, dell'effetto di un farmaco dovuto alla concomitante somministrazione di un altro farmaco, di integratori, prodotti erboristici, alimenti, contaminanti ambientali. (Fig. 1 – 2)

La nostra attenzione, rispondente alla mission di ISDE, viene pertanto rivolta a quest'ultimo punto e focalizzata sulla interazione che si verifica tra alcuni farmaci antitumorali comunemente usati in oncologia e i prodotti chimici che si liberano dalla combustione del tabacco interazione che può ridurre l'efficacia del trattamento, può indurre effetti collaterali, può aggravare la tossicità, può incidere direttamente sull'esito della terapia ed influire anche sulla sopravvivenza.

Pertanto è pressante l'invito rivolto a tutti i pazienti ad intraprendere un percorso di disassuefazione dal fumo prima di iniziare il trattamento chemioterapico o radiante.

INTERAZIONE TRA FARMACI ANTITUMORALI E CONTAMINANTI AMBIENTALI

Fig. 1 - Meccanismi di interazione farmacologica



INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

- le interazioni sono un fenomeno per cui **gli effetti di un farmaco vengono modificati** in presenza:
 - 1) di un altro **farmaco**,
 - 2) di un prodotto a base di **erbe**
 - 3) di **alimenti** o **bevande**,
 - 4) di **sostanze** **chimiche** presenti nell'ambiente

Fig. 2 - Interazioni farmacologiche

INTERAZIONE TRA FARMACI E FUMO DI TABACCO

FUMO DI TABACCO - Può essere definito una miscela gassosa contenente in sospensione minute particelle liquide e solide come un aerosol concentrato. In esso si trova disperso materiale corpuscolato di dimensioni piccolissime composto da due fasi: una gas e una tar. La deposizione delle particelle nell'albero respiratorio dipende da due elementi: grandezza delle particelle stesse e forza di aspirazione: le più piccole penetrano profondamente nell'albero respiratorio e raggiungono i bronchioli e gli alveoli mentre le più grandi si fermano nelle prime vie respiratorie. Gran parte della componente corpuscolata ha dimensioni tali da poter raggiungere le medie e piccole vie respiratorie. La composizione chimica del fumo di tabacco è complessa, variabile e dipende dalla qualità del tabacco, dal tipo di lavorazione cui è stato sottoposto, dal modo di fumare. Nel fumo sono stati isolati circa 12.000 composti di cui soltanto 4.000 identificati. I principali composti sono rappresentati da: ossido di carbonio, acido cianidrico, ossidi di azoto, aldeidi, fenoli, alcaloidi (es. la nicotina) arsenico, elementi radioattivi (ad es. il polonio), metalli pesanti (es. il cadmio), idrocarburi aromatici policiclici. Molti componenti non presenti nelle foglie si formano durante il processo di combustione che avviene a temperature elevatissime variabili tra i 600 e gli 850 gradi da altri composti presenti nelle foglie. La composizione chimica del fumo dipende da due ordini di fattori: foglie di tabacco e combustione entrambe condizionate da altri fattori (selezione delle foglie, metodi di coltivazione, aggiunta di altre sostanze, a scopo aromatizzante per quanto concerne le foglie di tabacco; per la combustione invece rivestono particolare importanza la temperatura, la forza e la durata della aspirazione, la lunghezza della sigaretta, la presenza ed il tipo di filtro per trattenere una parte dei composti del fumo).

Nel fumo che si disperde nell'aria si ritrovano gli stessi composti presenti nel fumo aspirato (fumo passivo).

Nel 2019 I fumatori in Italia ammontano a 11,6 milioni corrispondendo al 22% della popolazione con un lieve decremento rispetto al 2018 allorquando la percentuale raggiungeva il 23% raggiungendo il valore del 2014 e del 2008 dimostrando quindi il carattere di stagnazione che ci caratterizza da circa 10 anni. Si evidenziano differenze di genere negli ultimi tre anni (17-18-19) con un trend in discesa per le donne (20,8-19,2 – 16,5%) ed in aumento per gli uomini (23,9 – 27,7 – 28%) con un ulteriore carattere negativo per il sesso maschile rappresentato da una percentuale di 25,6 di chi fuma più di 20 sigarette ad giorno rispetto al 14,1% delle donne. Infine l'area geografica più alta per la prevalenza dei fumatori è il Sud per entrambi i sessi (30,2% per i maschi, 22,4% per le donne). Ultimo dato da considerare: negli ultimi quattro anni sono aumentati gli ex-fumatori tra le classi di età medio-alta ma sono aumentati i fumatori tra i giovani al di sotto dei 24 anni con prevalenze delle donne .

E' dimostrato con evidenza assoluta che nelle società industrializzate il fumo di tabacco rappresenta la principale causa di morte prevenibile e che le malattie ad esso correlate rappresentano uno dei costi socio-economici più onerosi: si calcolano 90000 morti all'anno per patologie fumo correlate, 40000 per tumori, 35-50000 per patologie cardiovascolari, 1500 per patologie respiratorie.

Le sostanze che si creano dalla combustione del tabacco a 800 gradi di temperatura sono circa 4000 e di esse particolare importanza per gli effetti nocivi rivestono la nicotina, il CO, il condensato (Fig. 3).

In realtà l'effetto tossico della nicotina è modesto e solo ad estremi livelli di consumo di sigarette si possono verificare danni acuti cardiovascolari (arresto cardiaco) mentre aggrava una condizione di ipertensione arteriosa e di arteriopatia obliterante degli arti inferiori. Il danno più rilevante indotto dalla nicotina è legato alla dipendenza farmacologica che comporta e che espone il fumatore al danno arrecato anche dalle altre sostanze .

Il CO è un gas incolore, inodore, insapore , potenzialmente tossico, si lega avidamente alla emoglobina costituendo la carbossiemoglobina che impedisce l'utilizzazione dell'ossigeno. Pur essendo difficile osservare intossicazioni acute da CO (astenia, difficoltà di concentrazione, sudorazione, tachicardia) in un forte fumatore si riscontrano ridotte performance a livello sportivo: l'ipossiemia cronica invece è responsabile del danno cardiovascolare da fumo.

Il condensato rappresenta l'insieme di sostanze dotate di potere cancerogeno e irritante prodotte dal processo di combustione: cancerogeni come il benzopirene si depositano a livello bronchiale e partecipano ai processi di iniziazione, promozione e sviluppo del carcinoma ; altre sostanze presenti nel condensato (radicali liberi) sono responsabili dei processi metabolici che portano alla bronchite cronica e all'enfisema polmonare. Le sigarette a basso contenuto di condensato (light) tendono a indurre la formazione di adenocarcinomi (pervenendo fin nelle più piccole vie aeree) anzichè di carcinomi squamosi tipici delle alte vie ma con scarsi effetti sulla mortalità complessiva: per questo motivo la UE ha deciso di proibire la differenza tra sigarette light e mild per evitare che il fumatore venga indotto nell'errore di privilegiare le prime ritenendole meno nocive e meno pericolose per la salute.



Fig. 3 - Sostanze chimiche tossiche presenti nel fumo (Modif. da Opuscolo Dipart. Sanità Pubbl. Reg. Emilia-Romagna)

FARMACI IN FUMO -

L'esposizione al fumo di sigaretta non solo espone al rischio di gravi patologie ma comporta anche una interferenza con l'azione di vari farmaci assunti per il controllo e la cura di diverse malattie che inevitabilmente ne risultano aggravate. Il fumo di tabacco può modificare la efficacia e la tollerabilità di numerosi farmaci agendo sulle loro caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche: la principale interazione tra fumo e farmaci è a livello farmacocinetico e costituisce il più rilevante fattore di insorgenza di eventi avversi.

Non è certamente trascurabile l'impatto dell'interazione fumo-farmaci se si considera che in Italia fuma circa un quinto della popolazione e nel mondo si contano circa 1,3 miliardi. Bisogna sempre tenere presente che la modifica di assorbimento, distribuzione, metabolismo, eliminazione di un farmaco può non solo indurre una modifica di efficacia (es. ridotto effetto terapeutico) ma anche una alterata tollerabilità con aumento di incidenza di eventi avversi anche gravi.

Le interazioni tra farmaci e fumo si verifica a livello degli isoenzimi metabolici del citocromo P450 (CYP) la cui famiglia è composta da circa 30 isoenzimi (Fig.4) a oggi conosciuti localizzati prevalentemente a livello epatico ma presenti anche in minor misura a livello intestinale, renale, respiratorio, cutaneo: circa 7 di questi isoenzimi (CYP 1A2,2C8,2C9,2D6,2C19,3A4,2E1) metabolizzano la maggior parte dei farmaci.

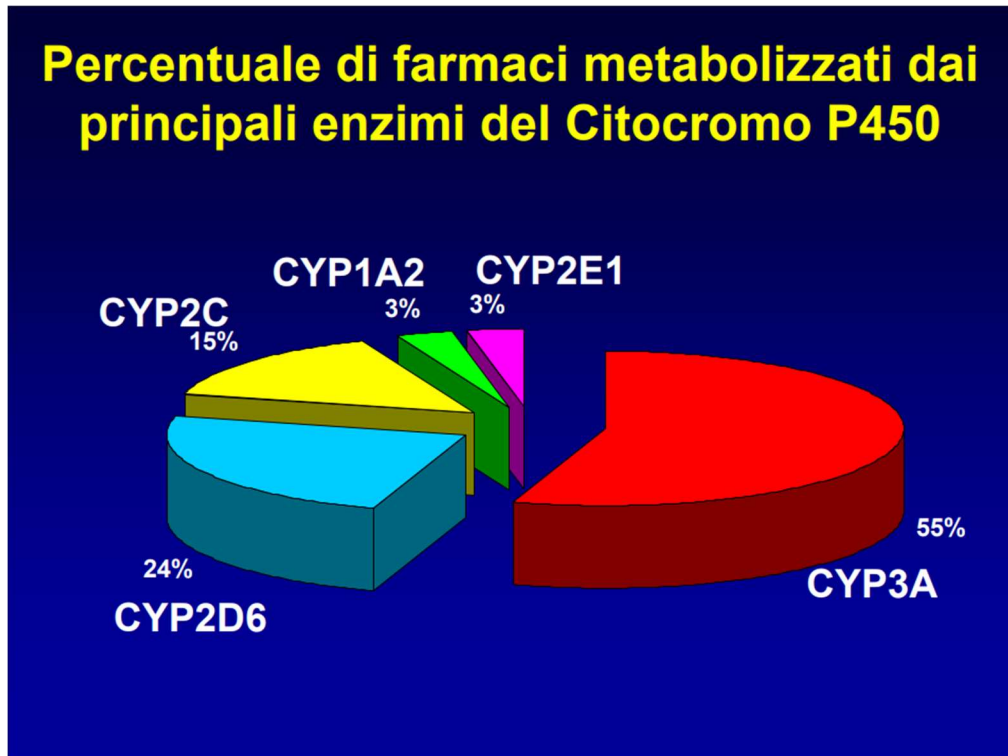


Fig 4 - Isoenzimi del Citocromo P450 implicati nel metabolismo dei farmaci

L'interazione tra farmaci e sostanze sono riconducibili a due tipo di fenomeni enzimatici: inibizione e induzione. La prima può avvenire quando c'è un comune legame allo stesso isoenzima, con conseguente competizione e riduzione del metabolismo per la sostanza/farmaco meno affine traducendosi in una aumentata biodisponibilità sistemica del farmaco meno affine con rischio di sovradosaggio ed eventi avversi. L'induzione consiste invece in una risposta adattativa di maggiore attività dell'isoenzima con conseguente aumento del metabolismo, ridotta biodisponibilità ed efficacia, richiedendo giorni per manifestarsi, a differenza della inibizione.

Esiste una marcata variabilità, sia interindividuale che interetnica e sia di genere nella capacità di metabolizzare i farmaci che spiega almeno in parte le differenti risposte (il cui range può variare dalla mancanza di effetti clinici alla comparsa di gravi effetti tossici) alla stessa dose di farmaco che quotidianamente si osservano nella pratica clinica. (1,2)

A determinare tale variabilità concorrono fattori di diversa natura: sesso, età, malattie epatiche e renali, genetici e non ultimi ambientali per interazione farmaci-contaminanti chimici presenti in ambiente.

Tra tutte le sostanze presenti nel fumo risultano responsabili della interazione per inibizione o induzione con i farmaci gli idrocarburi policiclici aromatici (benzopirene, antracene, fenantrene) gas (ossido di carbonio), metalli pesanti (cadmio, cromo, nichel).

L'effetto caratteristico del fumo è l'induzione dell'isoenzima CYP1A2 la cui attività risulta marcatamente più elevata nei forti fumatori che nei non fumatori. Questa induzione dipende dalla quantità di fumo inspirato e pertanto dalla quantità di sostanze inalate; la cessazione da fumo normalizza rapidamente, circa in una

settimana, l'attività dell'isoenzima. L'induzione di CYP1A2 corrisponde ad un aumentato metabolismo dei farmaci che si servono di questo isoenzima con il risultato di una ridotta concentrazione plasmatica di esso. Esempio tipico è l'antipsicotico clozapina che l'uso contemporaneo di 7-10 sigarette giornaliere riduce significativamente così da richiedere una aumento di dose di circa il 50%. Altri esempi sono forniti da ansiolitici e Warfarin che può andare incontro a minore attività anticoagulante a causa della interazione con il fumo richiedendo un aumento del 12% nei fumatori per ottenere l'efficacia terapeutica richiesta.

Un'altra classe di isoenzimi su cui agisce il fumo di sigaretta è il CYP2A6 che converte in metaboliti attivi alcuni farmaci cardiovascolari.

Clinicamente significative ad oggi si sono dimostrate le interazioni fumo-farmaci elencate nella tab. 2

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'insulina, 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. 2 - Interazioni clinicamente significative tra fumo e farmaci (da Schein R., Ann. Pharm. 1995)

FUMO E TRATTAMENTI ONCOLOGICI

Sono all'incirca una trentina le patologie sicuramente correlate al fumo e di queste numerose sono quelle neoplastiche: vie aeree superiori e inferiori, esofago, stomaco, pancreas, rene, vescica, mammella. Ma bisogna tener presente anche il dato che ci viene dalla letteratura e che ci dice che il problema della correlazione fumo-tumori si pone 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 tumore 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 trials 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 oncoematologici 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 pressochè 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 antitumorali. 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 antitumorali-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 misurato 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 nella 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. 3 - 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 successivamente 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 (Nadkami RA) e successivamente confermata nel 2009 anche nel fumo passivo (Lewizs 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 raffinaria 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 quelli portatori di 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 chemioterapico 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)

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 idrossilases 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)

SMOKING CESSATION -

Diverse ricerche hanno dimostrato l'efficacia degli interventi di disassuefazione dal fumo : in alcuni casi, (circa il 5%) risulta sufficiente il colloquio con il medico curante (mmg o oncologo) per indurre nell'ammalato una astinenza dal fumo. Nella maggior parte dei casi comunque è necessario intraprendere un percorso più lungo incentrato su un supporto psicologico o farmacologico da praticare presso i Centri antifumo variamente disseminati sul territorio sia presso le sezioni di alcune associazioni di volontariato (ad es. la LILT) sia presso strutture pubbliche. I malati oncologici che dopo la diagnosi continuano a fumare inducono ad alcune considerazioni sulla scelta del momento più opportuno in cui intervenire per proporre un tentativo di disassuefazione (alla diagnosi, prima della chirurgia, a inizio chemioterapia), sui modelli di procedura (percorso personalizzato, colloquio, counselling) comunque basati su un intervento di informazione consapevole e sulla opportunità imposta dalle possibilità di successo della terapia.

E' sufficiente iniziare l'intervento di counselling da parte dl medico curante con un intervento di minima (minimal advice) con un colloquio di 5-10 minuti fornendo messaggi chiari, semplici supportate da evidenze scientifiche ed incentrate sulla opportunità di potenziare l'efficacia terapeutica e quindi il successo del trattamento. L'adozione delle linee guida per la cessazione dal fumo rappresenta uno strumento fondamentale per la diffusione del messaggio. Utile per un primo approccio l'uso del percorso cosiddetto delle " 5A" riportato nella tabella 4 e considerato uno schema molto semplice da seguire in quanto consente una selezione tra i pazienti per i quali potrebbe essere sufficiente un approccio minimale e i pazienti che richiedono interventi più lunghi in un percorso standardizzato.

ASK: chiedere se il paziente fuma
ADVISE: raccomandare di smettere
ASSESS: identificare i fumatori motivati a smettere
ASSIST: aiutare il paziente a smettere
ARRANGE: pianificare il follow-up e prevenire le ricadute

Tab. 4 : Lo schema delle 5A di minimal advice

In un percorso di smoking cessation uno dei problemi più ardui da affrontare è rappresentato dall'astinenza dalla nicotina che comunque si può affrontare adottando alcuni suggerimenti di interventi clinico-comportamentali riportati nelle tabelle 5,6,7 ed estratte da un opuscolo Walce (L'importanza di smettere di fumare) edito da EDITREE nel 2016.

PUO' RISULTARE DI VALIDO AIUTO NEL PERCORSO EDUCAZIONALE INSISTERE OLTRE CHE SUI DANNI INDOTTI DAL FUMO DI TABACCO ANCHE SUI BENEFICI E SUI VANTAGGI DERIVATI DALLA DISASSUEFAZIONE NON SOLO NEI RIGUARDI DELLA SALUTE, MA ANCHE NEL MIGLIORAMENTO DELL'AUTOSTIMA, NELL'AUMENTO DELLA SICUREZZA IN SE',NELL'ASPETTO ESTETICO, NELLA POSSIBILITA' DI PORSI COME ESEMPIO DA APPREZZARE E DA IMITARE.

Sintomi di astinenza	Interventi cognitivo-comportamentali
Mal di testa	Accertarsi di dormire a sufficienza, di mangiare regolarmente e fare attività fisica (per esempio una bella passeggiata). Questi cambiamenti negli stili di vita dovrebbero essere efficaci nel tenere a bada la cefalea o a diminuirne l'intensità.
Tosse	Rimanere sdraiato è il miglior modo per gestire la tosse. Un cucchiaino di miele, tisane calde, succhi di frutta, inalazione di vapori ed evitare latticini sono altri "rimedi" comuni.
Desiderio	Le 4 strategie per affrontare le voglie dei fumatori sono: 1) Ritardo: impostare un limite di tempo prima di riprendere in mano una sigaretta. Ritardare il più a lungo possibile. Se ritenete che si stia per cedere alla voglia, passare alla fase 2. 2) La respirazione profonda: prendere 10 respiri profondi per rilassarsi. Se la voglia non si abbassa, passare alla fase successiva. 3) Bere acqua: l'acqua è una sana alternativa a una sigaretta in bocca. Se persiste la voglia delle sigarette, passare alla fase successiva. 4) Fare qualcosa di diverso per distrarsi: leggere, fare una passeggiata, ascoltare musica, guardare la TV, impegnarsi in qualsiasi altro hobby.
Aumento dell'appetito o del peso	L'aumento di peso è uno dei fattori di "blocco" più comuni e degli effetti collaterali maggiormente responsabili del deragliamento dei fumatori che cercano di smettere. È vero che quando si smette si rischia di avere maggiore appetito e si ha la tentazione di sostituire le sigarette con il cibo. Tuttavia, è possibile evitare l'aumento di peso facendo scelte alimentari sane (frutta, verdura e altri snack sani) e bevendo molta acqua.
Cambiamenti umorali (tristezza, irritabilità, frustrazione, rabbia)	Provare a concentrarsi su pensieri positivi riferiti al non fumare o ascoltare musica "edificante" per soffocare pensieri ed emozioni negativi. È importante ricordare a sé stessi tutti i vantaggi di smettere di fumare, pensare al fatto che ci si sentirà meglio fisicamente, più in salute e più energici.
Irrequietezza	Il modo migliore per gestire l'irrequietezza è alzarsi e muoversi, impegnarsi in attività fisica, andare a fare una passeggiata!
Difficoltà nella concentrazione	Lo yoga, la meditazione e gli esercizi di evocazione e di persistenza di immagini mentali sono ottimi metodi per implementare la concentrazione e riconquistare le normali capacità di funzionamento cognitivo.
Sintomi simil-influenzali	Come in qualsiasi forma di influenza o di raffreddore comune, la migliore "medicina" sono il riposo e l'idratazione.
Insonnia	Metodi di rilassamento, come meditazioni guidate o visualizzazioni auto-guidate, ed esercizio fisico regolare possono essere utili per gestire il problema del sonno.
<i>NOTA: Tutti i sintomi possono essere gestiti con uno stile di vita sano. Assicurarsi di mangiare e dormire abbastanza, fare esercizio fisico e sviluppare meccanismi di rilassamento (palla antistress, respirazione profonda, yoga o simili).</i>	

Tab. 5 - Terapie cognitivo-comportamentali per alleviare i sintomi fisici della astinenza

(da Smettere di fumare, Walce, Editree, 2006)

Azione/comportamento	Suggerimento per interrompere il link
Il fumo associato al cibo	Iniziare una nuova attività dopo il pasto, in modo da distrarsi dalle tentazioni: lavare i piatti, fare esercizi, leggere o svolgere altri lavori domestici
Il fumo come attività sociale (con colleghi e amici)	Evitare queste situazioni finché non si è concluso con successo il percorso di astensione dal fumo. Non si tratta di interrompere i legami con gli amici, ma di evitare situazioni conviviali con loro fino a quando non ci si sente forte nella capacità di astenersi.
Fumare come sollievo allo stress	Si tratta di un luogo comune, sostenuto da molti fumatori. Ci sono molti modi per affrontare lo stress: bere acqua o tè, tenere in mano una pallina anti-stress, praticare la respirazione profonda o adottare specifiche tecniche di gestione dello stress.
Fumare in macchina	Per evitare ogni tentazione si possono togliere tutte le sigarette dall'auto o utilizzare mezzi pubblici
Fumare al telefono	Impegnarsi in altra attività, mentre si è al telefono: giocare con una palla antistress o camminare sono valide strategie per distrarsi dalla voglia di fumare.

Tab. 6 - Suggerimenti per intraprendere la smoking cessation (da Smettere di fumare, Walce, Editree, 2016)

Salute	Risparmio
- dopo 20 minuti dall'ultima sigaretta comincia a ridursi la costrizione dei vasi sanguigni provocata dalla nicotina - dopo 8 ore la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa tendono ad abbassarsi e il monossido di carbonio si riduce fortemente - dopo 24 ore la nicotina viene eliminata dal corpo; diminuisce il rischio di infarto - dopo 48 ore migliora il gusto e l'olfatto - dopo 72 ore migliora la capacità polmonare - dopo 2-8 settimane migliora la resistenza fisica allo sforzo, aumenta la resistenza alle infezioni, soprattutto respiratorie - dopo 12 mesi i polmoni sono nuovamente efficienti e il rischio di malattie cardiache si dimezza - dopo 5 anni il rischio di cancro alla bocca, della gola, dell'esofago e della vescica si riduce della metà - 5-10 anni dopo, anche il rischio di tumore polmonare risulta diminuito e il rischio di ictus diventa lo stesso di una persona che non abbia mai fumato - migliore capacità di concentrazione e di rendimento intellettuale	con i primi 10 pacchetti non fumati: una pizza per 2 con 20: un bel paio di jeans con 30: un orologio con 60: una bici con 100: un televisore con 350: un viaggio nel Mar Rosso per 2 persone con 500: un computer con 1 anno di fumo: uno scooter o le vacanze con 5 anni: un'auto di media cilindrata con 10 anni: un'auto di grossa cilindrata una vita: una casa in Kenya
Autostima	
- essere attivi nella cura del cancro - soddisfazione personale per aver vinto una prova importante - sensazione di libertà per non essere più condizionato da una dipendenza fisica e psicologica	
Aspetto estetico	
- denti più bianchi, pelle più fresca, alito gradevole - odore più gradevole in casa, nelle automobili e negli abiti	
Buon esempio	
- per i propri figli, nipoti e amici - modello di comportamento sano, per chi lavora nella scuola o nella sanità, nei confronti di alunni o pazienti	

Tab. 7 - Motivazioni per la smoking cessation (da Smettere di fumare, Walce, Editree, 2016)

CONCLUSIONI -

Se la disassuefazione dal fumo è un obiettivo che riguarda l'intera popolazione , rappresenta un traguardo di enorme importanza per le persone affette da patologie varie e in special modo neoplastiche.

Infatti smettere di fumare può avere un significativo effetto sul metabolismo di alcuni farmaci da parte degli isoenzimi del citocromo P450 ed in particolare, come è stato ripetutamente segnalato, sul CYP 1A2. Un problema ancora aperto che esige una soluzione riguarda la posologia dei farmaci dopo la sospensione del fumo (smoking cessation).

L'interazione tra fumo e farmaci rappresenta una realtà spesso misconosciuta o non tenuta nella doverosa considerazione da parte dei pazienti ed anche della classe medica in considerazione del fatto che esiste una ampia variabilità individuale tra fumatori nei riguardi del fumo di tabacco nei tempi , nel carico, nella durata, nella dipendenza con ripercussioni diverse sull'effetto dei farmaci e quindi sulla successiva rivalutazione posologica dopo la disassuefazione. Anche per questo motivo è di fondamentale importanza una decisa azione educativa su tutti i pazienti fumatori a intraprendere il percorso di disassuefazione ma soprattutto sui pazienti oncologici in trattamento antitumorale o radiante. Bisogna assolutamente evitare che

LA CHEMIOTERAPIA VADA IN FUMO.

BIBLIOGRAFIA

- 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, New 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 nonsmokers 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 5-fluorouracil cytotoxic effects on breast cancer cells , Univ. Sassari ,European Journal of Histochemistry, vol 56, 2012
- 19) Asara Y., et al., Cadmium modifies the cell cycle 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 pharmacokinetics 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. Pharmacol. 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 which chemotherapy is used? Lung Cancer, : Feb. 2003.
- 26) IARC, World cancer report, Lyon, IARC Press, 2003
- 27) Schein R., Cigarette smoking and clinically significant drug interaction. Ann Pharmacother 1995, 29:1139-48
- 28) D'Arcy PF., Drug interaction and reactions update. Drug Intell Clin Pharm., 1984, 18:302-7
- 29) Talbert M., Medicaments, alcohol and tobacco, J. Pharmacol. Clin. 1992, 11:23-7
- 30) Kraemer DF et al., Cadmium toxicity. Lancet, 1979, 1 (8128): 1241-2
- 31) Sanderson Cox L. et al., Smoking behaviour of 226 patients with diagnosis of stage II NMCLC, Psycho-Oncol., 2002, 11, 472-78
- 32) Briwman GP., et al., Association between smoking during radiotherapy and prognosis in head and neck cancer: a follow-up study, Head Neck 2002, 24, 1031-37
- 33) Dresler CM, It is more important to quit smoking than which chemotherapy is used, Lung cancer, 2003, 39, 119-124
- 34) Shepherd FA et al, Erlotinib in previously treated NSCLC, N. E J Med, Jui 14, 2005, 353 (2), 123-132
- 35) Eckhardt S. et al, Response to chemotherapy in smoking and non smoking patients with NSCLC, ASCO, Annual meeting, 1995
- 36) Volm M. et al, Relationship between chemoresistance of lung tumors and cigarette smoking, Br J Cancer, 1990
- 37) Zhang et al, Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer, Am J Resp. Cell Mol Biol, 2009
- 38) Rades D., et al. Effect of smoking during radiotherapy respiratory insufficiency and hemoglobin levels on outcome in patients irradiated for NSCLC, J Radiat Oncol Biol Phys, 2008

Il Progetto Vela si compone di interventi di educazione alla salute, educazione ambientale ed educazione terapeutica ed è rivolto agli operatori sanitari, ai pazienti neoplastici, ai familiari e particolarmente ai caregiver 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 navigando su una distesa di mare limpido, libero da rifiuti di ogni genere. Si compone di vari momenti nella proposizione del rapporto indissolubile tra salute personale e salubrità dell'ambiente:

- *Costituzione di un gruppo di lavoro multidisciplinare sotto l'egida ISDE per una attività di sensibilizzazione ed informazione sanitaria sulle tematiche proposte.*
- *Collaborazione con Associazioni di volontariato operanti sul territorio (M.A.W.U.)*
- *Sensibilizzazione alle tematiche di Istituzioni ed Enti pubblici*
- *Diffusione di libretti informativi per consentire una conoscenza preliminare delle tematiche che si intendono affrontare : 1)prevenzione della contaminazione ambientale domiciliare da farmaci antitumorali, 2) disassuefazione al fumo di tabacco come intervento terapeutico adiuvante nella terapia oncologica, 3)prevenzione del rischio di inquinamento ambientale indoor, 4)controllo della co-morbilità e ricerca delle interazioni farmacologiche nelle politerapie,5) Indicazioni all'uso di sostanze di origine vegetale nel p. oncologico , 6) vademecum per i pazienti guariti.*
- *Organizzazione sul territorio di incontri educazionali con le persone interessate e di corsi di formazione per i caregiver.*

