

Fumo passivo e patologie correlate: tumori e malattie cardiovascolari

Carlo La Vecchia

Le Monografie *IARC* sulla valutazione del rischio cancerogeno per l'essere umano

Sono nate nel 1969 presso lo *IARC* con un finanziamento del *National Cancer Institute* e della Commissione Europea

Obiettivo: preparare, con l'aiuto di gruppi di lavoro internazionali di esperti, e pubblicare sotto forma di monografie:

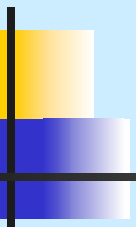
- Revisioni critiche della letteratura scientifica
- Valutazione dell'evidenza della cancerogenicità di una vasta gamma di esposizioni per l'essere umano



Valutazione complessiva

Gruppo 1 – L'agente (o la miscela) è cancerogeno per l'essere umano. Le circostanze dell'esposizione comprendono esposizioni che sono cancerogene per l'essere umano.

Questa categoria si usa quando c'è **sufficiente evidenza di cancerogenicità negli esseri umani**. Eccezionalmente, un agente (o miscela) può essere inserito in questa categoria quando l'evidenza di cancerogenicità per l'essere umano è meno conclusiva, ma c'è sufficiente evidenza di cancerogenicità nell'animale da esperimento e forte evidenza che l'esposizione umana all'agente (miscela) agisca attraverso un rilevante meccanismo di cancerogenicità.



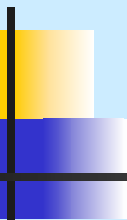
La Monografia IARC sul fumo

Volume 83

- **Fumare tabacco e fumo di tabacco**
- **Fumo passivo (involontario)**

Come causa di cancro per l'essere umano

La valutazione del fumo passivo (involontario)



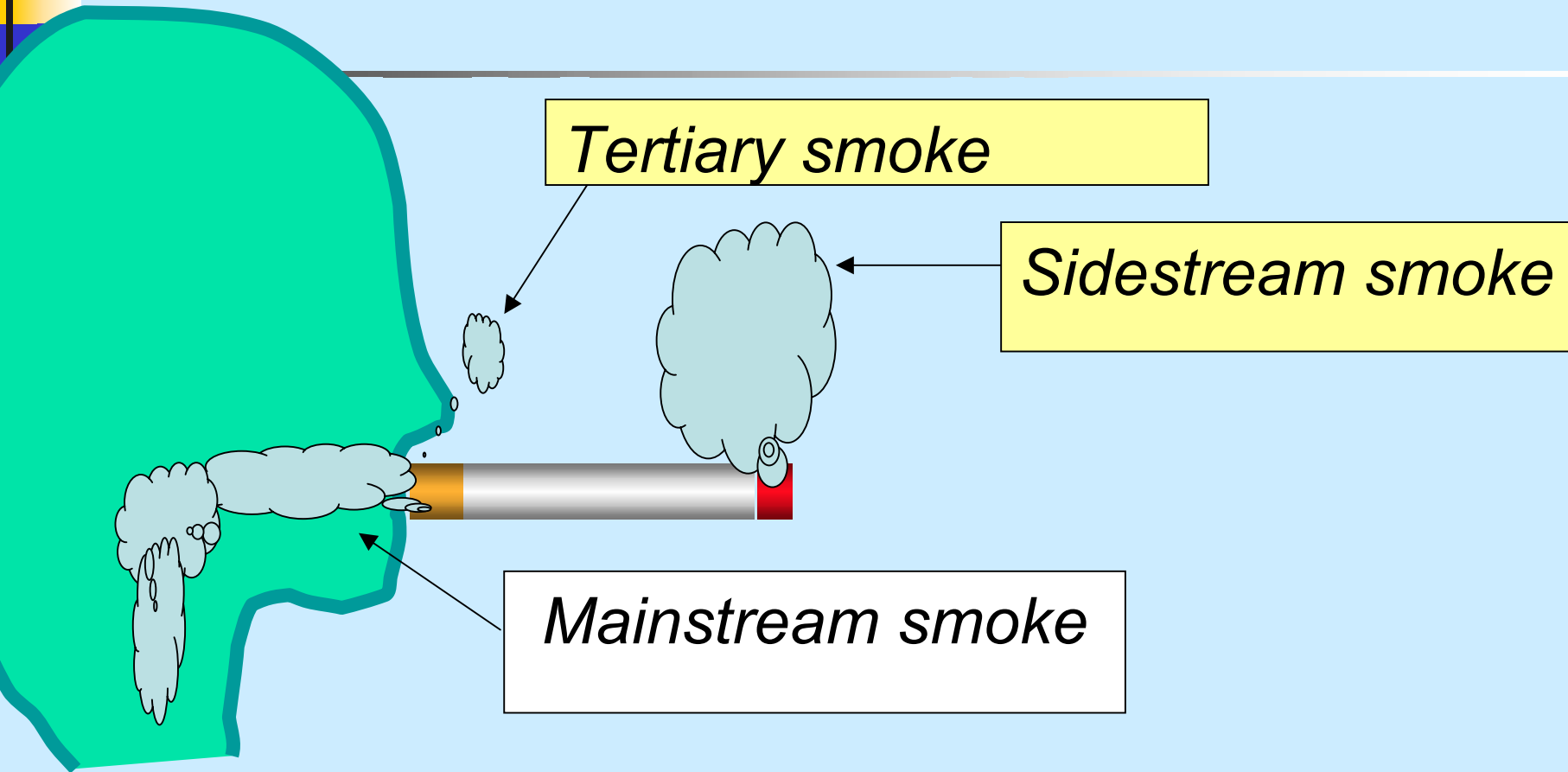
Come fumo passivo (involontario) si intende l'esposizione involontaria dei non-fumatori al fumo ambientale di tabacco composto da

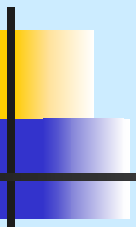
Fumo esalato dal fumatore (*tertiary smoke*)

***Sidestream smoke* prodotto dalla combustione spontanea della sigaretta (nel posacenere, tra le dita del fumatore)**

Diluito con l'aria

Tipi di fumo





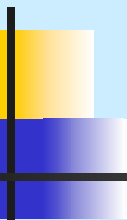
Il fumo passivo contiene

- **Cancerogeni:**

- benzene
- 1,3-butadiene
- benzo[a]pyrene
- 4-(methylnitrosamino)1-(3-pyridyl)-1-butanone
- e molti altri

- **Nicotina**

- **Altre sostanze tossiche**



I non-fumatori inalano queste sostanze cancerogene, la nicotina e altre tossine presenti nel fumo passivo

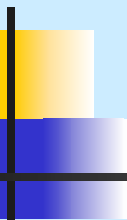
La quantità di fumo dipende dal modo in cui il fumatore è abituato a fumare e dalla composizione del tipo di tabacco fumato

La concentrazione aumenta nelle aree confinate (*indoor*)

Il *secondhand smoke* (e la sua esposizione) vengono chiamati anche

- *Environmental tobacco smoke (ETS o fumo ambientale)***
- *Passive smoking* (fumo passivo)**
- *Involuntary smoking* (fumo involontario)**

Valutazione del rischio di tumore del polmone



Materiali usati dal gruppo di lavoro di esperti

sono stati esaminati **oltre 50 studi** da numerosi paesi su
oggetti che non hanno mai fumato, esposti a fumo passivo
la maggior parte di questi studi ha dimostrato un aumento d
rischio in particolare per le persone con esposizione elevata

i studi sono stati unificati per avere una potenza statistica
superiore a quella che può avere un singolo studio

Risultati della valutazione: il rischio di cancro per i fumatori involontari

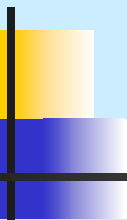


I/le partners di fumatori che non hanno mai fumato avevano un aumento del rischio di tumore del polmone significativo e consistente se esposti a fumo passivo

I mariti di donne fumatrici dimostravano un aumento del rischio di tumore del polmone del **30%**

Le mogli di uomini fumatori dimostravano un aumento del rischio di tumore del polmone del **20%**

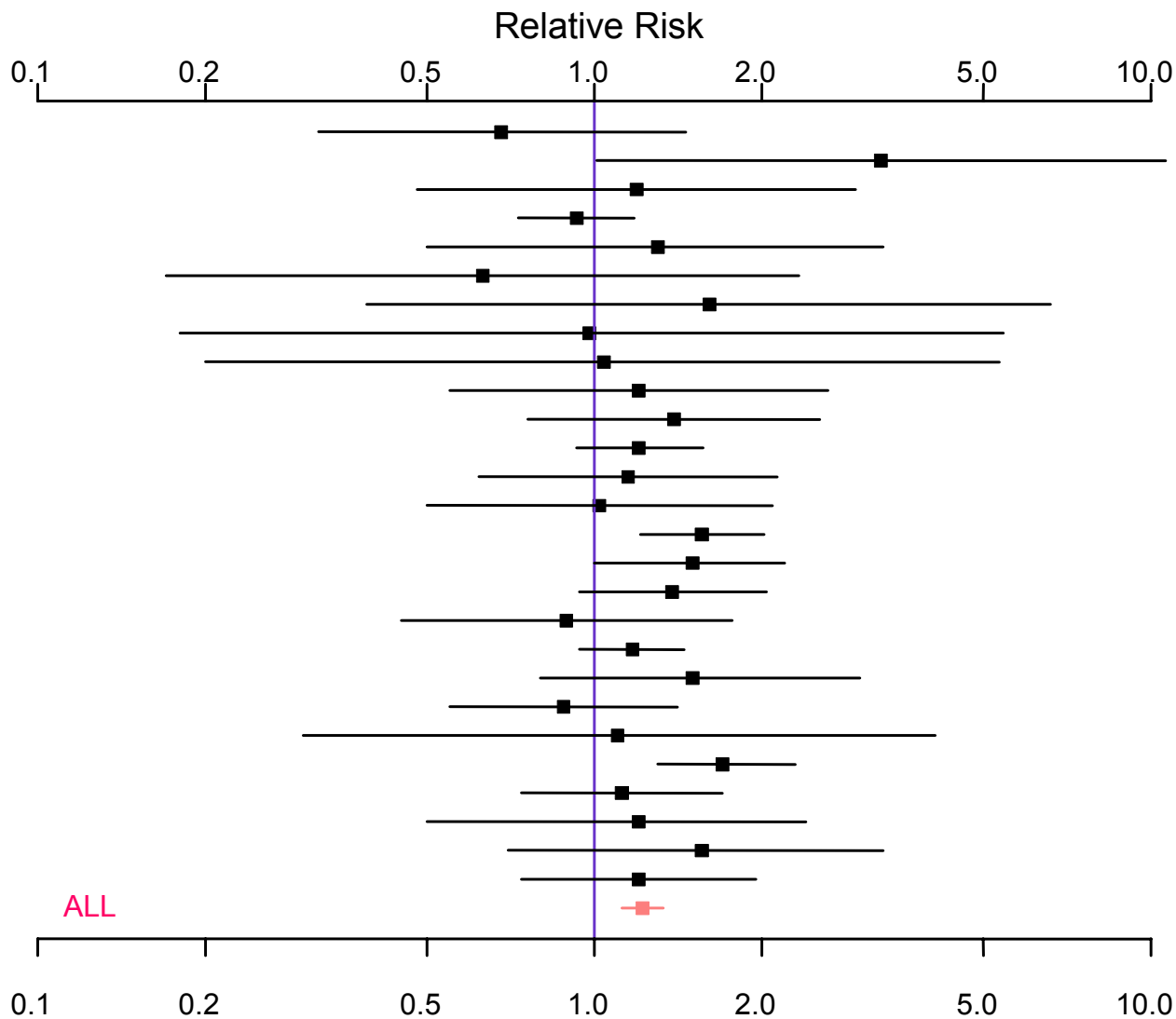
Il rischio aumentava in modo proporzionale all'esposizione.



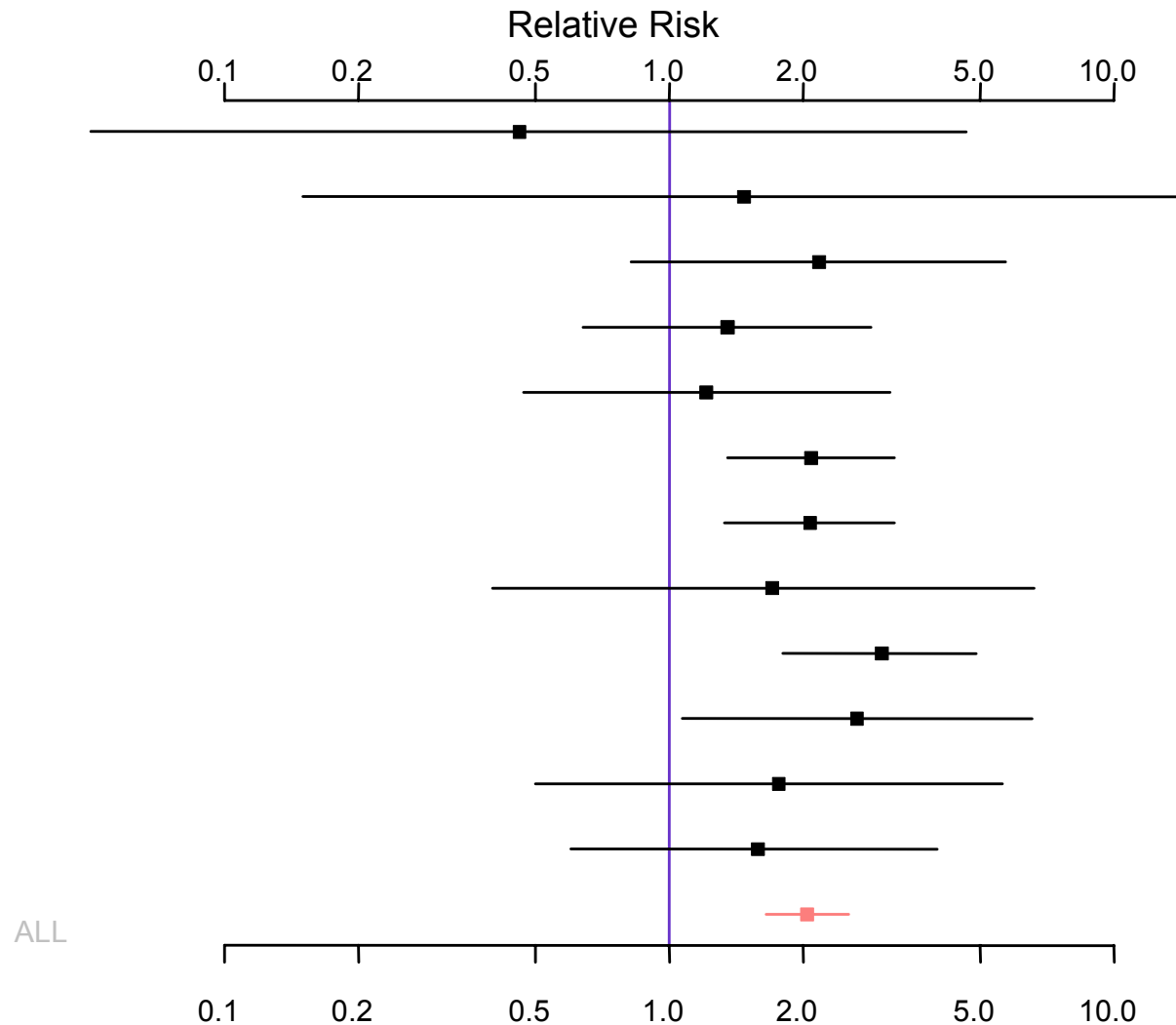
Il rischio sul posto di lavoro

**I soggetti mai fumatori esposti a fumo
passivo sul posto di lavoro
dimostravano un aumento dal 16% al
19% nel loro rischio di tumore del
polmone**

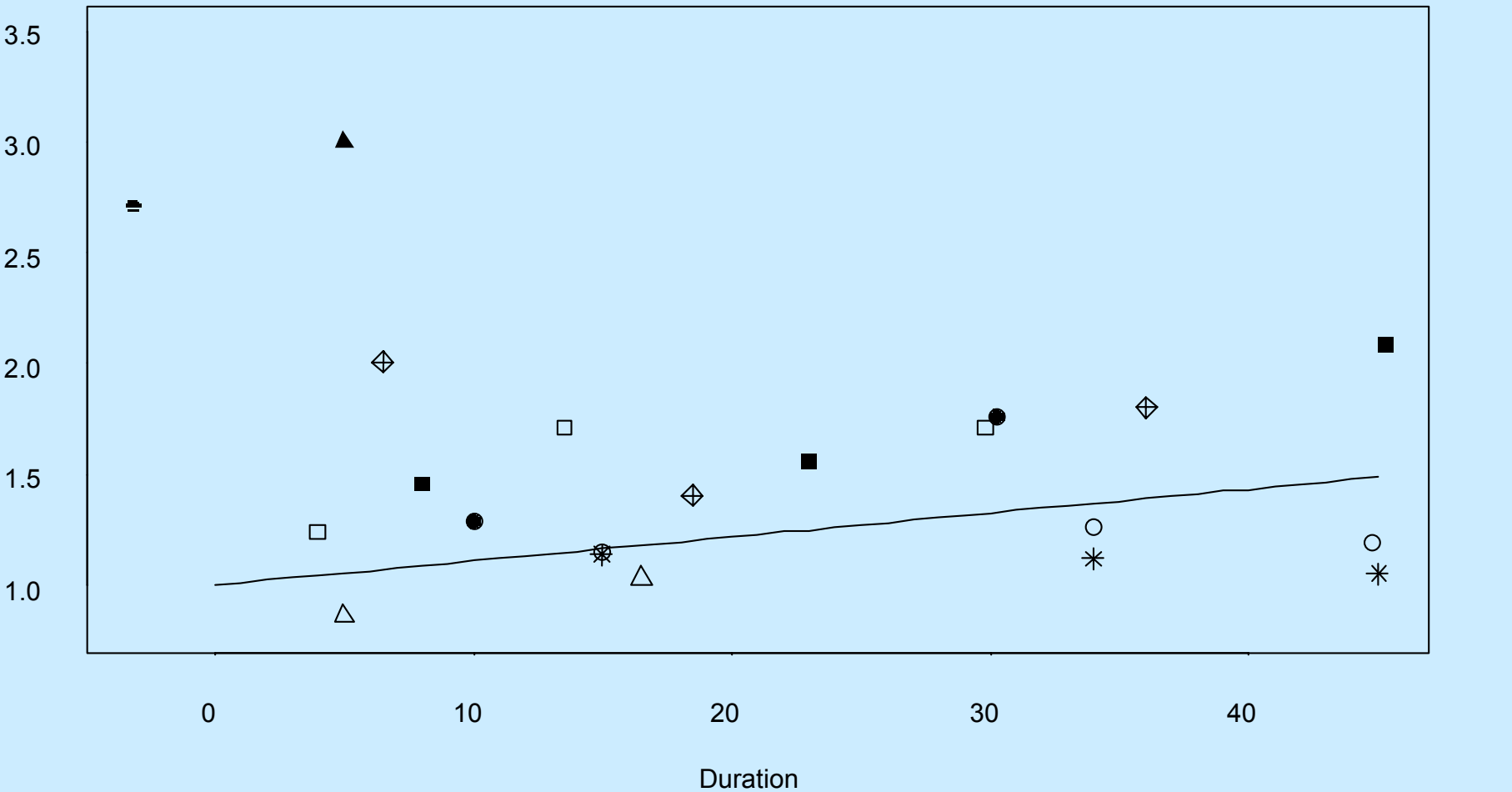
Relative risks for individual studies and meta-analysis, plotted with 95% confidence bounds for exposure to involuntary smoking at work

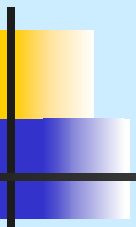


Relative risks for highest work exposure groups to involuntary smoking of individual studies and meta-analysis result, plotted with 95% confidence bounds



**Relative risks plotted against duration of exposure to involuntary
working at work. The line in the plot is the fitted fixed model effect of
duration**

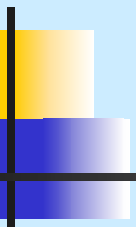




L'aumento del rischio nei partners e sul posto di lavoro non può essere imputato a difetti nel disegno dello studio, a fattori di confusione o ad altri problemi inerenti la ricerca

Il rischio per coloro che non hanno mai fumato è compatibile con le estrapolazioni del rischio nei soggetti fumatori

Studi sul fumo passivo nell'animale da esperimento



Specie	Esposizione	Rischio
Cane	Miscela (inalata)	↑ tumori del polmone
	<i>Mainstream</i> condensato	↑ tumori della pelle
	<i>Sidestream</i> condensato	↑ tumori della pelle
	(topicale)	
Topo	<i>Sidestream</i> condensato (impiantato nei polmoni)	↑ tumori del polmone
Uccelli	Fumo in appartamento	↑ tumori del polmone ↑ tumori nasali



La cotinina è il biomarker più utilizzato per valutare un'esposizione recente al fumo passivo

Lunga emivita

Altamente specifica per il fumo passivo

Tecniche sensibili per la quantificazione

Nei fumatori passivi si riscontrano livelli di cotinina misurabili

Altri marcatori biologici

Concentrazioni di addotti alle macromolecole:

- addotti all'emoglobina delle amine aromatiche
 - addotti all'albumina degli idrocarburi policiclici aromatici
- sono più elevati nei fumatori involontari e nei bambini di madri fumatrici rispetto ai soggetti non esposti al fumo passivo

Metaboliti urinari dei cancerogeni tabacco-specifici il [4-(methylnitrosamino) 1-(3-pyridyl)-1-butanone] è stabilmente elevato nei fumatori involontari

Uptake del 4-(methylnitrosamino)1-(3-pyridyl)-1-butanone, cancerogeno del polmone nei roditori, è considerato nei non-fumatori un candidato per la associazione tra esposizione a fumo passivo e tumore del polmone

Correlazione della mutagenicità delle urine con le concentrazioni di creatinina urinaria

Autopsie dei tumori del polmone provenienti da soggetti non-fumatori esposti al fumo di tabacco contengono **mutazioni p53 e K-ras** simili a quelle osservate nei tumori dei fumatori attivi



Conclusioni della Monografia IARC

È evidenza **sufficiente nell'essere umano** per concludere che fumo involontario è causa di tumore del polmone per l'essere umano

È evidenza **limitata nell'animale da esperimento** per la cancerogenicità delle miscele di *mainstream* e *sidestream* tobacco smoke

È evidenza **sufficiente nell'animale da esperimento** per la cancerogenicità del condensato del *sidestream smoke*



Valutazione complessiva¹

**Il fumo passivo (involontario) è
cancerogeno per l'essere umano**

gruppo 1



Passive smoking – myocardial infarction

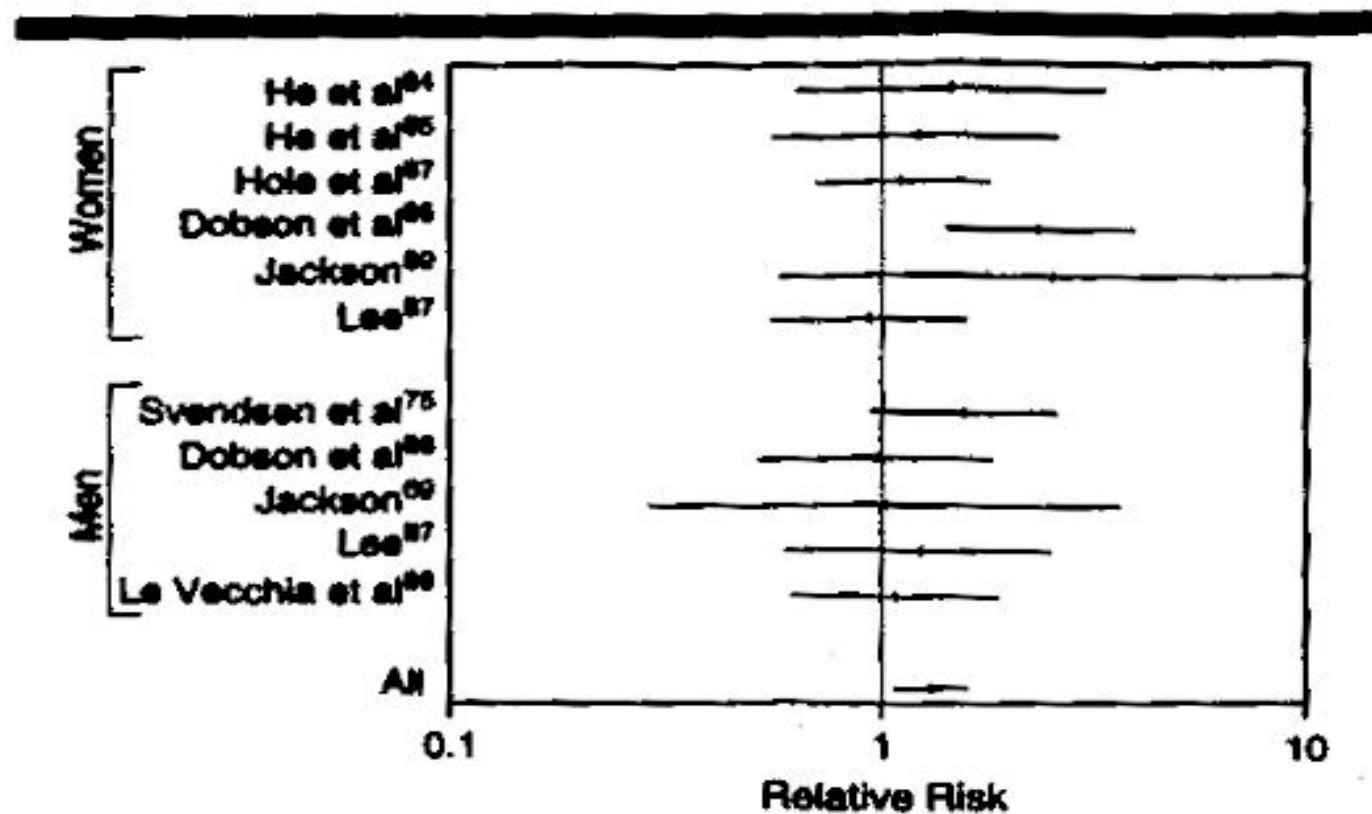
Passive smoking influences the risk myocardial infarction, too.

DISTRIBUTION OF 113 NEVER-SMOKING CASES OF AMI AND 225 NEVER-SMOKING CONTROLS ACCORDING TO SMOKING HABITS OF SPOUSE (ITALY, 1988-89)

	Smoking habits of spouse					
	Never smokers	Ex-smokers	Current smokers	< 15 cigarettes per day	≥ 15 cigarettes per day	Other or undefined
<i>Males</i>						
AMI	55	2	7	5	2	5
Controls	140	4	17	11	6	4
<i>Females</i>						
AMI	11	15	17	6	11	1
Controls	17	19	20	8	12	4
<i>RR (95% CI)</i>						
MLR	1.1	0.91 (0.36-2.28)	1.21 (0.57-2.52)	1.13 (0.45-2.82)	1.30 (0.50-3.40)	..

La Vecchia et al., Lancet 341: 505-506 (1993)

Passive smoking - AMI



(Glantz & Parnley, 1995)

Population attributable risk

Case-control studies contributed to assess not only the relative, but also the population attributable risk of various factors, including the prominent role of smoking and serum cholesterol.

Attributable Risk Percentage of Acute Myocardial Infarction in Relation to Selected Risk Factors and Some Combinations thereof. Italy, 1988–1989

Factor	Attributable risk percentage (95% CI) ^a			
Smoking	49 (41-57)	}	68 (56-79)	}
Body mass	16 (3-29)			
Cholesterol	49 (39-58)	}	83	
Hypertension	13 (7-19)			
Diabetes	6 (2-9)			
Family history of AMI	14 (9-18)			
			86	

Population attributable risk

In Italy, 85% of all myocardial infarctions could be explained through six risk factors (smoking, body mass, cholesterol, hypertension, diabetes and family history). 50% of all cases, and almost 80% below age 50 were attributable to tobacco only.

Attributable Risk Percentage (and Corresponding 95% CI) of Acute Myocardial Infarction in Strata of Sex and Age in Relation to Selected Risk Factors and Some Combinations. Italy, 1988-1989.

Factor	Attributable risk percentage (95% CI) for age			
	<50 years		≥50 years	
Smoking	79:41 (67-91)	(31-50)	94:60 (82-100)	(46-74)
Body mass	37:10 (18-57)	(6-26)		
Cholesterol	65:43 (51-79)	(31-55)	69:58 (56-82)	(46-70)
Hypertension	7:15 (-3-16)	(8-22)		
Diabetes	2:7 (-4-7)	(-3-15)		
Family history of AMI	21:12 (13-29)	(6-17)	96:78	
			97:80	

INTERHEART – RR and population attributable risk current + former smokers

Region	n	Control (%)	Case (%)	Odds ratio (99% CI)	PAR (99% CI)
Overall	26 527	47.9	65.6	2.27 (2.11–2.44)	36.4% (33.9–39.0)
W Eur	1403	55.0	73.3	1.96 (1.47–2.62)	29.3% (17.8–44.1)
CEEur	3624	54.2	69.8	1.92 (1.60–2.30)	30.2% (23.0–38.6)
MEC	3301	45.4	64.5	2.64 (2.19–3.19)	45.5% (39.3–51.9)
Afr	1339	53.8	70.1	2.18 (1.60–2.96)	38.9% (27.1–52.2)
S Asia	3706	41.0	60.3	2.43 (2.03–2.89)	37.4% (31.6–43.6)
China/HK	6062	42.7	62.2	2.30 (2.00–2.65)	35.9% (31.5–40.5)
SE Asia	2131	57.1	70.5	1.96 (1.54–2.49)	36.0% (25.9–47.5)
ANZ	1267	54.2	77.4	2.80 (2.03–3.86)	44.8% (33.0–57.2)
S Am	3068	48.9	69.4	2.35 (1.92–2.87)	38.3% (31.0–46.1)
N Am	626	64.6	76.8	1.82 (1.14–2.88)	26.1% (8.8–56.5)

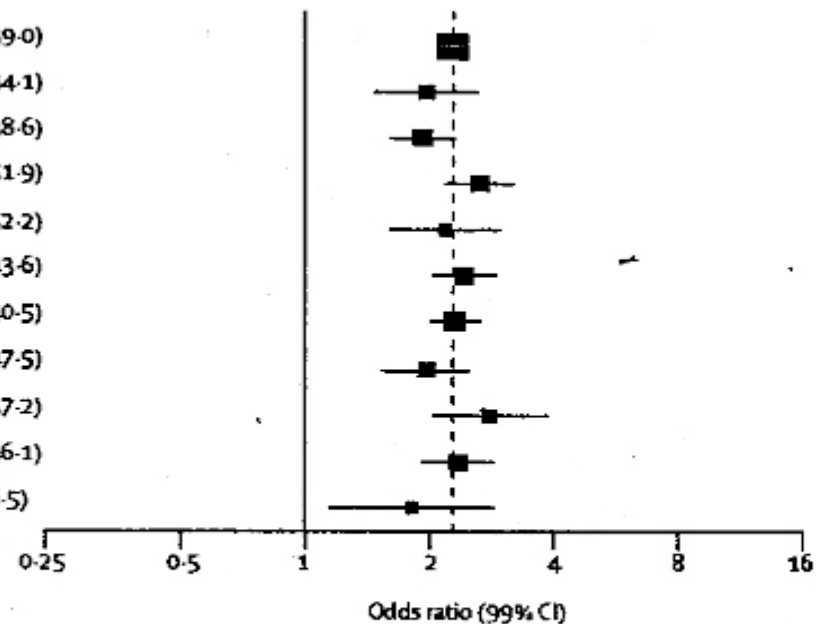


Figure 5: Risk of acute myocardial infarction associated with current or former smoking, overall and by region after adjustment for age and sex
W Eur=western Europe. CE Eur=central and eastern Europe. MEC=Middle East Crescent. Afr=Africa. S=South. HK=Hong Kong. SE=southeast. ANZ=Australia and New Zealand. N=North. Am=America.

Stopping smoking

Case-control studies are the most appropriate design to analyse the time-risk relations after stopping smoking, since time factors can be more precisely defined.

Myocardial infarction – Stopping smoking

Estimated relative risk* (and 95% confidence interval) of acute myocardial infarction according to years since stopping smoking. Italy, 1988–89.

	<i>Relative risk</i>	<i>(95% CI)</i>
Current smokers	1†	
Time since stopping (y):		
> 1 < 2	0.5	(0.3,1.0)
2–5	0.5	(0.4,0.7)
6–10	0.4	(0.3,0.7)
> 10	0.4	(0.3,0.6)

Table 2 *Distribution of 916 cases of acute myocardial infarction (AMI) and 1106 controls, estimated relative risks, and 95% confidence intervals (CI) according to years since stopping smoking. Italy, 1988–89.*

	<i>No of cases</i>	<i>No of controls</i>	<i>Relative risk (95% CI)</i>	
	<i>(%)</i>	<i>(%)</i>	<i>M-H*</i>	<i>MLB</i>
Never smokers	150 (16.4)	320 (28.9)	1	1
Time since quitting (y):				
1	18 (2.0)	29 (2.6)	1.4 (0.8,2.8)	1.6 (0.8,3.2)
2–5	57 (6.2)	94 (8.5)	1.5 (1.0,2.3)	1.4 (0.9,2.1)
6–10	32 (3.5)	61 (5.5)	1.1 (0.7,1.8)	1.2 (0.7,2.1)
> 10	65 (7.1)	117 (10.6)	1.1 (0.7,1.6)	1.1 (0.8,1.8)
Current smokers	594 (64.8)	485 (43.9)	3.4 (2.6,4.4)	2.9 (2.2,3.9)

* Mantel-Haenszel odds ratios adjusted for age and sex.