

# Fumatori e tumore al polmone: smettere di fumare è una componente del trattamento

Jean Perriot, Morgane Rude-Bache

---

## Riassunto

Nel 2020 il tumore al polmone è stata la principale causa di morte per tumori, con una stima di 1,8 milioni di decessi (18% dei decessi per tumore). Il fumo di tabacco è la causa del 90% dei tumori polmonari. Nonostante i progressi nel trattamento del tumore al polmone, il controllo del tabacco rimane la misura più efficace per frenare l'epidemia di tumore al polmone. Smettere di fumare, in tutte le fasi del processo tumorale, è associato a benefici in termini di guarigione, aumento dell'aspettativa di vita e della qualità della vita per i pazienti, riduzione delle complicanze mediche, chirurgiche e di terapia intensiva. Riduce i rischi di recidiva e di secondo tumore primario. Le farmacoterapie per smettere di fumare combinate con il supporto psicologico facilitano la cessazione del fumo. Smettere di fumare è una componente essenziale del trattamento del tumore al polmone. È necessaria la ricerca sui metodi migliori per gestire la cessazione del fumo nei pazienti affetti da tumore al polmone. Gli operatori sanitari coinvolti nella cura dei pazienti oncologici devono essere formati nel supporto per smettere di fumare.

**Parole chiave:** tumore del polmone, trattamento del tumore, fumo di sigaretta, gestione della cessazione del fumo.

# Lung cancer smokers: quit smoking is a component of treatment

Jean Perriot, Morgane Rude-Bache

---

## Abstract

In 2020 lung cancer has been the leading cause of cancer death, with an estimated 1.8 million deaths (18% of cancer deaths). Tobacco smoking is the cause of 90% of lung cancers cases. Despite advances in lung cancer treatment, tobacco control remains the most effective measure for curbing the lung cancer epidemic. Smoking cessation, at all stages of the cancer process, is associated with benefits in terms of cure, increased life expectancy and quality of life for patients, and reduced medical, surgical, and critical care complications. It reduces risks of recurrence and of second primary cancer. Smoking cessation pharmacotherapies combined with psychological support facilitate smoking cessation. Stopping smoking is an essential component of lung cancer treatment. Research is needed into the best methods for managing smoking cessation in lung cancer patients. Healthcare professionals involved in the care of cancer patients must be trained in smoking cessation support.

**Keywords:** lung cancer, cancer treatment, cigarette smoking, smoking cessation management.



## Introduzione

Nel 2020, l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) [1] ha registrato 19,3 milioni di nuovi casi di tumore e 10 milioni di decessi. Il tumore del polmone (rappresentante l'11,4% di nuovi casi) è la principale causa di morte per tumore (rappresentante il 18% di tutte le morti per tumore). Nonostante i progressi nel

trattamento, la sopravvivenza a cinque anni per tutti gli stadi combinati è solo del 17%. L'incidenza continua ad aumentare in tutto il mondo. È più alta nei Paesi sviluppati del Nord America, dell'Europa e dell'Asia. Negli ultimi anni sono inoltre emersi aumenti significativi nell'incidenza di tumore al polmone fra le donne e nei Paesi emergenti, le cui popolazioni sono colpite dall'epidemia di fumo e

sono più esposte a tutti i fattori di rischio del tumore al polmone [1]. Il tumore al polmone rappresenta quindi un importante problema di salute pubblica, la cui incidenza è destinata ad aumentare del 47% dal 2020 al 2040 [1]. Il paradosso di questo tumore sta nel fatto che il fumo, la causa principale, è prevenibile [2,3]. Una politica globale di controllo del tabacco è più che mai essenziale [4]. Smettere di fumare al momento della diagnosi di tumore ai polmoni è associato a una moltitudine di benefici. Pertanto, la gestione della cessazione del fumo nei soggetti fumatori con tumore al polmone è una componente importante del trattamento del tumore e deve coinvolgere gli operatori sanitari di ogni livello [5,6].

## Fumo e rischio di tumore ai polmoni

### 1. Molti fattori di rischio per il cancro al polmone

Si ritiene che l'esposizione professionale ad agenti cancerogeni causi

## Introduction

In 2020, the International Agency for Research on Cancer (IARC) [1] recorded 19.3 million new cases of cancer and 10 million deaths. Lung cancer (representing 11.4% of new cancer cases) is the leading cause of cancer deaths (representing 18% of all cancer deaths). Despite advances in treatment, five-year survival for all stages combined is only 17%. Incidence continues to rise worldwide. And it is highest in the developed countries of North America, Europe and Asia. Moreover, in recent years, significant increases in lung cancer incidence have been observed among women and in emerging countries, whose populations are affected by the smoking epidemic and are more exposed to all lung cancer risk factors [1]. Lung cancer is a major public health issue, whose incidence is expected to rise by 47% from 2020 to 2040 [1]. The paradox of this cancer

lies in the fact that smoking, the main cause, is preventable [2,3]. A global tobacco control policy is more essential than ever [4]. Smoking cessation at the time of lung cancer diagnosis is associated with a multitude of benefits. Therefore, smoking cessation management of smokers with lung cancer is a component of cancer treatment and must involve health providers [5,6].

## Smoking and lung cancer risk

### 1. Many risk factors for lung cancer

Occupational exposure to carcinogens is thought to account for 5-10% of lung cancers cases [7]. Asbestos is the most frequently implicated carcinogen [8]. The International Agency for Research on Cancer (IARC) [9] has identified several "human carcinogens", including chemicals agents (arsenic, cadmium, beryllium, chromium, diesel fumes) or radioactive agents (uranium),

implicated in the onset of cancer. Outdoor air pollution, including particulate pollution (PM<sub>2.5</sub>; PM<sub>10</sub>) and nitrogen dioxide (NO<sub>2</sub>) [10], exposure to coal combustion and heating or cooking fuels are risk factors for the occurrence of lung cancer, as well as exposure to radon gas [7]. Other risk factors are suspected: use of estrogens, presence of chronic respiratory pathologies, pulmonary infections, Human papillomavirus infections (HPV) or infection with Human immunodeficiency virus (HIV) [7]. They could be implicated in the occurrence of lung cancer in non-smokers [11]. The association of smoking has apotentiating effect on the risk of lung cancer [2,7,8].

### 2. Smoking: the leading risk factor for lung cancer

- Cigarette smoke contains thousands of compounds, including over 60 carcinogens: polycyclic aromatic hydro-

il 5-10% dei tumori polmonari [7]. L'amianto è l'agente cancerogeno più frequentemente implicato [8]. L'IARC [9] ha identificato come "cancerogeni per l'uomo" diversi agenti chimici (arsenico, cadmio, berillio, cromo, fumi diesel) o agenti radioattivi (uranio) implicati nell'insorgenza del tumore. L'inquinamento atmosferico esterno, compreso l'inquinamento da particolato (PM<sub>2,5</sub>; PM<sub>10</sub>) e il biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) [10], l'esposizione alla combustione del carbone e al riscaldamento o ai combustibili da cucina rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di tumore al polmone, così come l'esposizione al gas radon [7]. Altri fattori sono ritenuti possibili fattori di rischio: uso di estrogeni, presenza di patologie respiratorie croniche, infezioni polmonari e infezioni da papillomavirus umano (HPV) o da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) [7]. Essi potrebbero essere implicati nell'insorgenza del tumore al polmo-

ne nei non fumatori [11]. L'associazione del fumo ha un effetto potenziante sul rischio di tumore ai polmoni [2,7,8].

## 2. Il fumo: il principale fattore di rischio per il cancro al polmone

- Il fumo di sigaretta contiene migliaia di composti, tra cui oltre 60 agenti cancerogeni: idrocarburi policiclici aromatici (IPA), N-nitrosammine, ammine aromatiche, aldeidi, idrocarburi organici volatili e metalli [2,7]. I metaboliti di queste sostanze sono più concentrati nelle urine dei fumatori che nei non fumatori. La maggior parte degli agenti cancerogeni contenuti nel fumo di sigaretta, compresi gli IPA, richiede un processo di attivazione metabolica, generalmente catalizzato dagli enzimi del citocromo P-450 per formare addotti di DNA, essenziali per il processo di carcinogenesi. I livelli di addotti di DNA nei polmoni sono più alti nei fumatori che nei non fumatori, con

un legame tra l'importanza dei loro livelli e la probabilità di sviluppare il tumore. Se i sistemi di riparazione cellulare che eliminano gli addotti del DNA o controllanti la crescita cellulare sono sopraffatti, aumenta la probabilità di sviluppare mutazioni somatiche e tumore ai polmoni. I polimorfismi nel CYP1A1 e la delezione del gene della glutatione-s-transferasi (GSTM1) sono associati ad alti livelli di addotti del DNA, suggerendo che le variazioni nelle vie metaboliche condizionano la risposta individuale agli agenti cancerogeni [1,2]. Si osserva una relazione specifica tra gli addotti del DNA causati da agenti cancerogeni e i tipi di mutazioni somatiche. L'epossido idrolasi microsomiale (MEH) può agire come attivatore o disintossicante di agenti cancerogeni. Come attivatore, il MEH è coinvolto nel metabolismo degli epossidi IPA e può essere associato al rischio di tumore ai polmoni. Una bassa attività nella disintossica-

carbons (PAHs), N-nitrosamines, aromatic amines, aldehydes, volatile organic hydrocarbons and metals [2,7]. Metabolites of these substances are more concentrated in the urine of smokers than in non-smokers. Most of the carcinogens contained in cigarette smoke, including PAHs, require a metabolic activation process, generally catalyzed by cytochrome P-450 enzymes to form DNA adducts, which are essential to the process of carcinogenesis. Levels of DNA adducts in the lungs are higher in smokers than in non-smokers, and there is a link between the extent of their levels and the probability of developing cancer. If cellular repair systems eliminating DNA adducts or controlling cell growth are overwhelmed, the likelihood of developing somatic mutations and lung cancer increases. Polymorphisms in CYP1A1 and deletion of the glutathione-s-transferase (GSTM1) gene are associated with high levels of DNA adducts, suggesting that variations in

metabolic pathways condition the individual response to carcinogens [1,2]. A specific relationship between DNA adducts caused by carcinogens and the types of somatic mutations is observed. Microsomal epoxide hydrolase (MEH) can act as an activator or detoxifier of carcinogens. As an activator, MEH is involved in the metabolism of PAH epoxides and may be associated with lung cancer risk; a low activity in detoxifying environmental pollutants may be implicated in cancer in non-smokers. N-nitrosamines and aldehydes are implicated in carcinogenesis, cocarcinogens or tumor promoters increase carcinogenicity; tobacco smoke, activating EGFR, is involved in cell proliferation [2].

- Nicotine is not a carcinogen, but it increases the risk of cancer in smokers, by inducing dependence and prolonging the smoking habit. The presence of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR) on the cell membranes of lung cancer cell lines has been identified [3,12]. Mutations in

the q24-25 region of chromosome 15 (SNP rs16969968) containing the CHRNA5-CHRNA3-CHRN4 gene cluster encoding  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 4$  nAChRs, increase nicotine dependence and vulnerability to lung cancer [12]. A recent article [13] points out that nAChRs are involved in various functions depending on their location. On the one hand, in cognition, addiction and cell they are involved in non-neural tissue, and on the other, in inflammation, immunity and cell growth regulation in other tissues. Thus, dysregulation of nAChRs and their downstream signaling pathways could contribute to the development of diseases, including cell proliferation, neoangiogenesis, cancer development and tumor metastasis.

- A 2006 Report by the US Surgeon General [14] on the health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke revealed a causal relationship between such exposure and lung cancer in non-smokers, with an estimated 25% increase in

zione degli inquinanti ambientali può essere implicata nello sviluppo di tumore nei non fumatori. N-nitrosammine e aldeidi sono implicate nella cancerogenesi, cocancerogeni o promotori tumorali aumentano la cancerogenicità. Il fumo di tabacco, attivando l'EGFR, è coinvolto nella proliferazione cellulare [2].

- La nicotina non è di per sé una sostanza cancerogena, ma aumenta il rischio di tumore nei fumatori, inducendo dipendenza e prolungando il fumo. È stata identificata la presenza di recettori nicotinici dell'acetilcolina (nAChR) sulle membrane cellulari delle linee cellulari di carcinoma polmonare [3,12]. Le mutazioni nella regione q24-25 del cromosoma 15 (SNP rs16969968) contenente il cluster genico CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4 che codifica per  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$ ,  $\beta 4$  nAChR, aumentano la dipendenza da nicotina e la vulnerabilità al tumore del polmone [12]. Un recente articolo [13] sottolinea che i nAChR sono

coinvolti in varie funzioni a seconda della loro posizione. Da un lato, nella cognizione, nella dipendenza e nella crescita cellulare nei tessuti non neurali e, dall'altro, nell'infiammazione, nell'immunità e nella regolazione della crescita cellulare in altri tessuti. Pertanto, la disregolazione dei nAChR e delle loro vie di segnalazione a valle potrebbe contribuire allo sviluppo di malattie, tra cui la proliferazione cellulare, la neoangiogenesi, lo sviluppo del tumore e le metastasi tumorali.

- Un rapporto del 2006 del Surgeon General degli Stati Uniti [14] sulle conseguenze per la salute dell'esposizione involontaria al fumo di tabacco ha rivelato una relazione causale tra tale esposizione e il tumore ai polmoni nei non fumatori, con un aumento stimato del 25% del rischio. La cannabis, la droga più frequentemente inalata dopo il tabacco, sia usata da sola che in combinazione con il tabacco, rila-

scia gli stessi agenti cancerogeni del fumo di tabacco, aumentando il rischio di tumore ai polmoni [15].

- Tutti questi fatti spiegano perché quasi il 90% dei tumori polmonari è legato al fumo. I fumatori attivi hanno un rischio di tumore al polmone quasi undici volte maggiore rispetto ai non fumatori: RR = 10,92 (95% CI: 8,28-14,40) [16]. La durata dell'esposizione al fumo di tabacco è un fattore maggiormente determinante del rischio di tumore rispetto al numero totale di sigarette fumate [2].
- I progressi nel trattamento del tumore al polmone sono stati resi possibili grazie ai progressi della tecnica chirurgica o delle terapie mediche [17]. Le tecniche chirurgiche video-assistite offrono una migliore qualità di vita e una sopravvivenza a 5 anni uguale (80-90% di carcinoma polmonare non a piccole cellule – NSCLC – stadio IA e 60% di NSCLC stadio IIB) rispetto alla lobectomia aperta. La chemioterapia perioperatoria ha riscontrato un

risk. Cannabis, the most frequently inhaled drug after tobacco, whether used exclusively or combined with tobacco, delivers the same carcinogenic agents as tobacco smoke, increasing the risk of lung cancer [15].

- All these facts explains why almost 90% of lung cancers are linked to smoking. Active smokers have an eleven-fold higher risk of lung cancer compared with never smokers: RR = 10.92 (95% CI: 8.28-14.40) [16]. The duration of exposure to tobacco smoke is a greater determinant of cancer risk than the total number of cigarettes smoked [2].
- Advances in lung cancer treatment has made possible by those of surgical technique or medical therapies [17]. Surgical video-assisted techniques give better quality of life and an equal survival at 5 years (80–90% Non Small Cell Lung Cancer – NSCLC – stage IA to 60% NSCLC stage IIB) compared with open lobectomy; perioperative chemotherapy found a survival benefit of 5.4 to 6.9% at 5

years for patients with NSCLC stage IB–IIIA. Approximately 70% of patients with advanced NSCLC can benefit of a molecular targeted therapy [17]. The most research in gene mutations (EGFR, ALK, BRAF, MET, ROS1, KRAS, HER2, etc.) [19], leading to tumor growth have been conducted in NSCLC in order to determine whether patients can benefit of molecular targeted therapeutic. EGFR mutation-positive occur in 10-20% of NSCLC. Randomised controlled trials (RCTs) has established the superiority of EGFR Tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs: erlotinib, etc.) as the first-line treatment in EGFR mutated NSCLC in terms of response rate, progression-free survival, quality of life compared with chemotherapy. Lung cancer progression involve genomics, molecular properties of cancer cells and interaction with the immune system [17]. Vaccines immunotherapy have been proven ineffective. Approaches focused on ligands and receptors inhibiting or stimulating in-

hibitory checkpoint molecules generated upon T-cell activation, that regulate the immunological synapse between T cells and tumour cells hampering immune rejection are targets for immunotherapy [19]. Monoclonal antibodies directed to the PD receptor (nivolumab, etc.) or its ligand PD-L1 (atezolizumab, etc.) have shown rapid and durable responses in about 20% of patients with advanced NSCLC, playing a major role in treatment of this cancer.

- Despite this advances in lung cancer treatment the best way to avoid this cancer is to never start smoking, or to quit as soon as possible.

## Smoking cessation in lung cancer patients

### Benefits of smoking cessation a) Short term benefits

Smoking cessation is accompanied by short-term benefits [5]: improving cognitive performance, tissue oxygenation, increasing activity level,

beneficio in termini di sopravvivenza compreso tra il 5,4 e il 6,9% a 5 anni per i pazienti con NSCLC in stadio IB-IIIa. Circa il 70% dei pazienti con NSCLC avanzato può beneficiare di una terapia a bersaglio molecolare [17]. La maggior parte delle ricerche sulle mutazioni genetiche (EGFR, ALK, BRAF, MET, ROS1, KRAS, HER2, etc.) [19], che portano alla crescita del tumore è stata condotta sul NSCLC al fine di determinare se i pazienti possano beneficiare di terapie a bersaglio molecolare. La mutazione positiva all'EGFR si verifica nel 10-20% dei NSCLC. Studi randomizzati controllati (RCT) hanno stabilito la superiorità degli inibitori tirosin-chinasi dell'EGFR (EGFR-TKI: erlotinib, etc.) come trattamento di prima linea nel NSCLC con mutazione di EGFR in termini di tasso di risposta, sopravvivenza libera da progressione e qualità di vita rispetto alla chemioterapia. La progressione del tumore del polmone coinvolge la genomica, le pro-

prietà molecolari delle cellule tumorali e l'interazione con il sistema immunitario [17]. I vaccini immunoterapeutici si sono dimostrati inefficaci. Gli approcci incentrati sui ligandi e sui recettori che inibiscono o stimolano le molecole del *checkpoint* inibitorio generate dall'attivazione delle cellule T, che regolano la sinapsi immunologica tra le cellule T e le cellule tumorali ostacolando il rigetto immunitario, sono bersagli per l'immunoterapia [19]. Gli anticorpi monoclonali diretti contro il recettore PD (nivolumab, etc.) o il suo ligando PD-L1 (atezolizumab, etc.) hanno mostrato risposte rapide e durature in circa il 20% dei pazienti con NSCLC avanzato, svolgendo un ruolo importante nel trattamento di questo tumore.

- Nonostante questi progressi nel trattamento del tumore al polmone, il modo migliore per evitare questo tumore è non iniziare mai a fumare o smettere il prima possibile.

## Smettere di fumare nei pazienti affetti da tumore al polmone

### Benefici della cessazione del fumo a) Benefici a breve termine

Smettere di fumare è accompagnato da benefici a breve termine [5]: miglioramento delle prestazioni cognitive, ossigenazione dei tessuti, aumento del livello di attività, dell'umore e dell'appetito, riduzione della stanchezza, dell'affanno e della tosse, normalizzazione dei parametri cardiovascolari.

### b) Benefici a lungo termine

Continuare a fumare nelle prime fasi del NSCLC è associato a un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause (HR = 2,94; 95% CI: 1,15-7,54) e recidiva (HR = 1,86; 95% CI: 1,01-3,41). Nei casi di SCLC in stadio limitato, continuare a fumare è associato a un aumento della mortalità per tutte le cause (HR = 1,86; 95% CI: 1,33-2,59), recidiva (HR = 1,26; 95% CI: 1,06-1,50), sviluppo di un secondo tumore primario (HR = 4,31, 95% CI:

mood and appetite, reducing tiredness, breathlessness and cough, normalizing cardiovascular parameters.

### b) Benefits in the longer term

Continued smoking in the early stages of NSCLC, is associated with increased risks of all-cause mortality (HR = 2.94; 95% CI: 1.15-7.54) and recurrence (HR = 1.8 ; 95% CI: 1.01-3.41). In cases of limited-stage SCLC, continuing smoking is associated with increased all-cause mortality (HR = 1.86; 95% CI: 1.33-2.59), recurrence (HR = 1.26; 95% CI: 1.06-1.50), and development of a second primary cancer (HR = 4.31, 95% CI: 1.09-16.98) [20].

On the other hand, smoking cessation at the time of diagnosis of early-stage lung cancer, improves prognosis: for NSCLC, 5-year survival is 33% for patients who continued to smoke versus 70% for those who quit smoking; for non-disseminated SCLC, 29% of smokers survive versus 63% of abstainers [20]. A prospective study [21] recruited 517 current smokers with NSCLC (IA-IIA) and demonstrated a reduced risk of

all-cause mortality (HR = 0.67; 95% CI: 0.53 - 0.85) and disease progression (HR = 0.70; 95% CI: 0.56 - 0.89), with 5-year overall survival (60.6% vs. 48.6%; P = 0.001) and progression-free survival (54.4% vs. 43.8%; P = 0.004) higher in patients who have given up smoking than in those who continued to smoke. Smoking cessation enhances chemotherapy efficacy. On the contrary, continued smoking can induced interferences of pharmacodynamic or pharmacokinetic nature that may induce accelerated metabolism of irinotecan or erlotinib and increase in adverse events with cisplatin-based chemotherapy; stopping smoking corrects these disorders [3,5,22]. Perioperative complications (respiratory, cardiac, critical care), are more frequent (OR = 1.62; 95% CI: 1.25-2.11), one-year mortality is higher (OR = 1.50; 95% CI: 1.17-1.92) length of hospital stay longer (9.0% p < 0.001) in smokers compared with non-smokers [23]. Smoking cessation as soon as possible, at best 4 weeks before surgery, reduces these risks (19% less per

week) [3,22]. Smokers have a poorer response to radiotherapy, with a higher risk of radiation pneumonia, lung infection and shorter life expectancy [3,5]. Finally, smoking cessation improves patients' quality of life (QoL), irrespective of the lung cancer treatment and the QoL assessment method [3,5,24].

## Smoking cessation management

### 1.The announcement of the diagnosis: a teachable moment

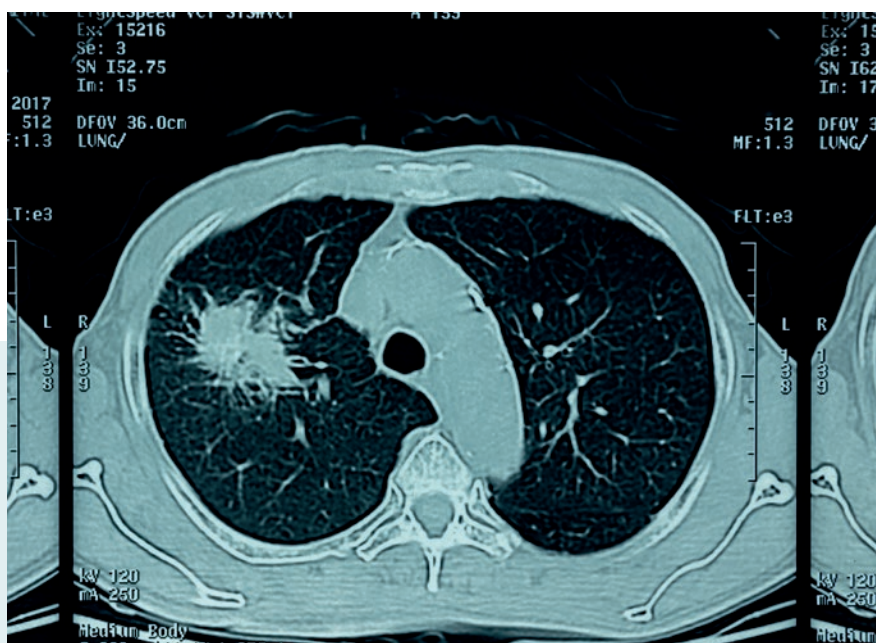
Announcement of lung cancer is a teachable moment and to advice stopping smoking, a component of lung cancer treatment [3]. Smokers with lung cancer have a higher level of motivation to quit than other patients (p < 0.003) and the abstinence rate at 6 months is higher (22% vs. 14 % ; p < 0.024). However, 10% to 20% of individuals are still smoking 6 months after diagnosis. Factors predictive of continued smoking have been identified: highly dependent smokers, depressive disorders, smoking of the spouse (OR = 9,57; 95% CI: 2,50-36,44) [3].

1,09-16,98) [20].

Smettere di fumare migliora l'efficacia della chemioterapia. Al contrario, continuare a fumare può indurre interferenze di natura farmacodinamica o farmacocinetica che possono indurre un metabolismo accelerato dell'irinotecan o dell'erlotinib e un aumento degli eventi avversi con la chemioterapia a base di cisplatino; smettere di fumare corregge questi problemi [3,5,22].

Le complicanze perioperatorie (respiratorie, cardiache, in terapia intensiva), sono più frequenti (OR = 1,62; 95% CI: 1,25-2,11), la mortalità a un anno è più alta (OR = 1,50; 95% CI: 1,17-1,92), la

durata della degenza ospedaliera è più lunga (9,0%  $p < 0,001$ ) nei fumatori rispetto ai non fumatori [23]. Smettere di fumare il prima possibile, al massimo 4 settimane prima dell'intervento, riduce questi rischi (19% in meno a settimana) [3,22]. I fumatori hanno una risposta più scarsa alla radioterapia, con un rischio più elevato di polmonite da radiazioni, infezioni polmonari e un'aspettativa di vita più breve rispetto ai non fumatori [3,5]. Infine, smettere di fumare migliora la qualità della vita dei pazienti (QoL), indipendentemente dal trattamento del tumore del polmone e dal metodo di valutazione della QoL [3,5,24].



## 2. Counselling reinforces Stopping smoking

Practitioners provide empathy, avoid smoker stigmatization and specify benefits of quitting, increasing the patient's self-efficacy sense. The five steps of the "5 A's" strategy can help counselling: Ask (Identify tobacco use), Advise (urge smoker to quit), Assess (appreciate if smoker is ready to make a quit attempt), Assist (help smoker willing to quit to perform quit attempt), Arrange (schedule follow up after the quit date); as well as the "5 R's" method using open-ended questions can help patients to implement quit smoking: Relevance (encouraging smokers to give their reasons for quit-

ting), Risks (helping them to identify the negative effects of smoking), Rewards (asking them about benefits when quitting smoking), Roadblocks (making them specify the obstacles to quit), Repetitions (repeating this motivational interview at each consultation) [3,5,25,26]. Simple reduction in consumption does not reduce the risk of all-cause mortality but using pharmacotherapies can prepare complete cessation [3,5,25,26].

## 3. Stopping smoking intervention

The smoker's dependence on tobacco, motivation to quit and desire for therapeutic treatment are assessed. An intervention strategy is proposed and explained to the patient. Com-

## Gestione della disassuefazione dal fumo

### 1. L'annuncio della diagnosi: un momento di insegnamento

L'annuncio della diagnosi del tumore al polmone è un momento di educazione e di consiglio per smettere di fumare, componente del trattamento del tumore al polmone [3]. I fumatori con carcinoma polmonare hanno un livello più elevato di motivazione a smettere rispetto agli altri pazienti ( $p < 0,003$ ) e il tasso di astinenza a 6 mesi è più alto (22% vs 14%;  $p < 0,024$ ). Tuttavia, dal 10 al 20% fuma ancora 6 mesi dopo la diagnosi. Sono stati identificati fattori predittivi del fumo continuato: fumatori altamente dipendenti, disturbi depressivi, fumo del coniuge (OR = 9,57; 95 % CI: 2,50-36,44) [3].

### 2. Il counseling rafforza la cessazione del fumo

Gli operatori forniscono empatia, evitano la stigmatizzazione del fumatore e specificano i benefici dello smettere

binning behavioural and cognitive therapies with smoking cessation pharmacotherapy gives the best results for smoking cessation [3,5]. Most smokers believe that they are able to quit on their own and are sceptical about the value of assistance to quit smoking. Smokers with cancer deserve treatment guidance from medical practitioners. They should be advised to stop smoking and informed of the evidence-based treatment methods that have been shown to increase cessation outcomes compared to unassisted quitting [25,26].

### 4. Cognitive and behavioral therapies (CBT)

Cognitive and behavioral therapies (CBT) are conducted at each step of follow-up, increase the efficacy of medications, reinforce the patient's sense of self-efficacy, therapeutic compliance, enable better control of craving [3,5,25-27]. Long-distance support (telephone counselling) reinforce patients abstinence, as well as smoke-free home [3,5,25,26,28,29].

di fumare. Aumentano il senso di autoefficacia del paziente. Le cinque fasi della strategia delle "5 A" possono aiutare il *counseling*: chiedere (identificare l'uso del tabacco), consigliare (esortare il fumatore a smettere), valutare (apprezzare se il fumatore è pronto a fare un tentativo di smettere), assistere (aiutare il fumatore disposto a smettere di fumare per eseguire un tentativo di smettere), organizzare (programmare il *follow-up* dopo la data di cessazione); così come il metodo delle "5 R", che utilizza domande a risposta aperta, può aiutare i pazienti a implementare la decisione di smettere di fumare: rilevanza (incoraggiare i fumatori a fornire le loro ragioni per smettere), rischi (aiutarli a identificare gli effetti negativi del fumo), ricompense (chiedere loro quali sono i benefici quando si smette di fumare), ostacoli (costringerli a specificare gli ostacoli per smettere), ripetizioni (ripetere questo colloquio motivazionale a ogni consultazione)

[3,5,25,26]. La mera riduzione del consumo non riduce il rischio di mortalità per tutte le cause, ma l'uso di terapie farmacologiche può disporre la cessazione completa [3,5,25,26].

**3. Intervento per smettere di fumare**  
Vengono valutati la dipendenza del fumatore dal tabacco, la motivazione a smettere e il desiderio di un trattamento terapeutico. Viene proposta e spiegata al paziente una strategia di intervento. La combinazione di terapie comportamentali e cognitive con la farmacoterapia per smettere di fumare dà i migliori risultati per smettere di fumare [3,5]. La maggior parte dei fumatori crede di essere in grado di smettere da solo ed è scettica sul valore dell'assistenza per smettere di fumare. I fumatori affetti da tumore meritano una guida terapeutica da parte di Medici di Medicina Generale. Essi dovrebbero essere oggetto di un consiglio di smettere di fumare e informati sui metodi di trattamento basati sull'evidenza che hanno dimo-

strato di aumentare i risultati della cessazione rispetto allo smettere di fumare non assistito [25,26].

#### **4. Terapie cognitive e comportamentali (CBT)**

Le terapie cognitive e comportamentali vengono condotte in ogni fase del *follow-up*, aumentano l'efficacia delle medicazioni, rafforzano il senso di autoefficacia del paziente, la *compliance* terapeutica e consentono un migliore controllo del desiderio (*craving*) [3,5,25-27]. Il supporto a distanza (consulenza telefonica) rafforza l'astinenza dei pazienti, così come la casa senza fumo [3,5,25,26,28,29].

#### **5. Terapie farmacologiche**

##### *a) Opzione primaria*

Terapia sostitutiva della nicotina (NRT). La combinazione di NRT a breve durata d'azione (gomma, pastiglia, spray) e NRT a lunga durata d'azione (cerotto) con una durata da 12 a 24 settimane, aumenta le probabilità di successo di quasi 3 volte rispetto al placebo (OR = 2,73; 95% CI: 2,07-

#### **5. Pharmacotherapies**

##### *a) Primary option*

Nicotine replacement therapy (NRT). Combination of short-acting NRT (gum, lozenge, spray) and long-acting NRT (patch) with a duration of 12 to 24 weeks, increases the odds of success nearly 3-fold compared with placebo (OR = 2.73; 95% CI: 2.07-3.65). No carcinogenic effects of NRT have been reported or demonstrated in humans [5,25,26], and the risk of overdose is very rare [25,30]. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$ -AChR partial agonist, is the most effective treatment with the odds of smoking cessation by almost 3-fold compared with placebo (OR = 2.88; 95% CI: 2.40-3.47) with a duration of 12 to 24 weeks. It does not interact with other medications. Side effects (nausea, vomiting, insomnia, vivid dream) can be troublesome for patients undergoing chemotherapy and require dose adjustment [5,25,26]. Varenicline has been taken off the market and this decision represents a loss of chance to quit smoking for lung cancer smokers.

##### *b) Alternative options*

Bupropion is a dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor, effective in smoking cessation (OR = 2.07; 95% CI: 1.75-2.45). It may require dose adjustments in patients with hepatic or renal insufficiency. It can reduce the convulsive threshold, making it contraindicated in patients with epilepsy or brain metastases [5,25,26].

Combination of pharmacotherapies (NRT and bupropion, varenicline and NRT or bupropion) can increase cessation rate and decrease nicotine withdrawal symptoms and craving in high dependent smokers [3,5,25,26,31].

##### *New option.*

##### *c) Cytisine*

Cytisine is a plant-based alkaloid that binds selectively to  $\alpha 4\beta 2$ AChR, used in some European countries to aid smoking cessation; its lower cost may make it an affordable smoking cessation medication that could save millions of lives worldwide, particularly in low income countries. Pre-clinical studies have shown that it has a wide range of effects in alcohol addiction, mood regulation, food intake,

motor activity, autonomic cardiovascular system [32]. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial compared 2 durations of cytosin (cytosiniline) treatment (3 mg, 3 times daily) 6 or 12 weeks vs placebo, with follow-up to 24 weeks, among 810 adults who smoked cigarettes daily, wanted to quit has [33]. For the 6-week course of treatment vs placebo, continuous abstinence rates were 25.3% vs 4.4% during weeks 3 to 6 [OR = 8.0 (95% CI: 3.9-16.3);  $p < 0.001$ ] and 8.9% vs 2.6% during weeks 3 to 24 [OR = 3.7 (95% CI: 1.5-10.2);  $P = 0.002$ ]. For the 12-week course of treatment vs placebo, continuous abstinence rates were 32.6% vs 7.0% for weeks 9 to 12 [OR = 6.3 (95% CI, 3.7-11.6);  $p < 0.001$ ] and 21.1% vs 4.8% during weeks 9 to 24 [OR = 5.3 (95% CI: 2.8-11.1);  $p < 0.001$ ]. Adverse events occurred in less than 10% of participants (nausea, abnormal dreams, insomnia), and 2,9% of participants discontinued cytosin due to an adverse event. Cytisine appears an efficient and well tolerate smoking cessation treatment.

3,65). Non sono stati segnalati o dimostrati effetti cancerogeni della NRT nell'essere umano [5,25,26] e il rischio di sovradosaggio è molto raro [25,30]. La vareniclina, un agonista parziale  $\alpha 4\beta 2$ -AChR, è il trattamento più efficace, con probabilità di smettere di fumare di quasi 3 volte rispetto al placebo (OR = 2,88; 95% CI: 2,40-3,47), con una durata da 12 a 24 settimane. Non interagisce con altri farmaci. Gli effetti collaterali (nausea, vomito, insonnia, sogni vividi) possono essere fastidiosi per i pazienti sottoposti a chemioterapia e richiedono un aggiustamento della dose [5,25,26]. La vareniclina è stata ritirata dal mercato e questa decisione rappresenta una perdita di possibilità di smettere di fumare per i fumatori di tumore al polmone.

#### b) Opzioni alternative

Il bupropione è un inibitore della ricaptazione della dopamina e della noradrenalina, ed è efficace per smettere di fumare (OR= 2,07; 95% CI: 1,75-2,45). L'uso può richiedere

aggiustamenti della dose nei pazienti con insufficienza epatica o renale. Inoltre, può ridurre la soglia convulsiva, rendendolo controindicato nei pazienti con epilessia o metastasi cerebrali [5,25,26].

La combinazione di terapie farmacologiche (NRT e bupropione, vareniclina e NRT o bupropione) può aumentare il tasso di cessazione e ridurre i sintomi di astinenza da nicotina e il desiderio nei tabagisti [3,5,25,26,31].

*Nuova opzione.*

#### c) Citisina

La citisina è un alcaloide di origine vegetale che si lega selettivamente all'AChR  $\alpha 4\beta 2$ , utilizzato in alcuni Paesi europei per favorire la cessazione del fumo. Il suo costo contenuto può renderlo un farmaco per smettere di fumare a prezzi accessibili che potrebbe salvare milioni di vite in tutto il mondo, in particolare nei Paesi a basso reddito. Studi preclinici hanno dimostrato che la citisina ha una vasta gamma di effetti nella dipendenza da

alcool, nella regolazione dell'umore, nell'assunzione di cibo, nell'attività motoria, nel sistema cardiovascolare autonomo [32]. Uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, ha confrontato 2 durate di trattamento con citisina (citisiniclina), (3 mg, 3 volte al giorno) 6 o 12 settimane rispetto al placebo, con follow-up fino a 24 settimane, in 810 adulti fumatori quotidiani, disposti a smettere di fumare [33]. Per il ciclo di trattamento di 6 settimane rispetto al placebo, i tassi di astinenza continua sono stati del 25,3% rispetto al 4,4% durante le settimane dalla terza alla sesta [OR = 8,0; 95% CI: 3,9-16,3];  $p < 0,001$ ) e dell'8,9% rispetto al 2,6% durante le settimane dalla terza alla ventiquattresima [OR = 3,7; 95% CI: 1,5-10,2];  $p = 0,002$ ]. Per il ciclo di trattamento di 12 settimane rispetto al placebo, i tassi di astinenza continua sono stati del 32,6% rispetto al 7,0% per le settimane dalla nona alla dodicesima [OR = 6,3; 95% CI: 3,7-

## How to improve the results of the quit attempt?

### Smoker's particularities

Specific smoking cessation difficulties give rise specific interventions:

a) Precarious smokers, with multiple co-morbidities and often psychiatric disorders, are at greater risk of not completing pre-operative home rehabilitation prior to resection for NSCLC [34], programs with NRT (combination of patch and oral forms) and a greater number of follow-up consultations help them quit smoking [35].

b) Transgender people are more likely than general population to suffer from precarious living conditions, higher prevalence of smoking and substance abuse, depressive disorders and numerous barriers to healthcare; specific tobacco cessation management must include specific information, motivation intervention, social support, action planning, and relapse prevention [36].

c) HIV-infected people often have

high level of nicotine dependence and difficulty to quit smoking; varenicline has been shown to be an effective smoking cessation treatment for these smokers [37].

d) Smoking is responsible for 9 out of 10 deaths related to chronic obstructive pulmonary disease (COPD), lung cancer is a major cause of these deaths. Smokers with COPD often have a high level of nicotine dependence, frequent depressive disorders and find difficult to quit [3,26]. The use of NRT, bupropion or varenicline, alone or in combination for 12, 24 weeks or more has been shown to be effective in helping patients quit smoking. Varenicline appears to be more effective in smoking cessation than other single medications. The combination of behavioural therapy and pharmacotherapy is superior to monotherapy in achieving smoking cessation. To optimize the effectiveness of pharmacotherapy, medication can also be introduced a few weeks before quitting [3, 38].

e) Tobacco consumption is strongly associated with various psychiatric disorders; this may explain the higher prevalence of smoking and lung cancer among people with psychiatric disorders, as well as the difficulty these people have in quitting smoking. The mechanisms linking mental health problems and smoking are diverse (genetic and environmental factors, nicotine's action on the brain, nicotinic receptor abnormalities, redox phenomena, emotional regulation disorders, etc.) [39]. A study comparing the relative risk of neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, the nicotine patch and placebo in smokers with and without psychiatric disorders showed no significant increase in neuropsychiatric adverse events attributable to the drugs or placebo. Varenicline was more effective than placebo, the nicotine patch and bupropion in helping smokers achieve abstinence; bupropion and the nicotine patch were more effective than placebo [40].



11,6) ;  $p < 0,001$ ] e del 21,1% rispetto al 4,8% durante le settimane dalla nona alla ventiquattresima [OR = 5,3; 95% CI: 2,8-11,1);  $p < 0,001$ ]. Gli eventi avversi si sono verificati in meno del 10% dei partecipanti (nausea, sogni anormali, insonnia) e il 2,9% dei partecipanti ha interrotto la citisina a causa di un evento avverso. La citisina sembra un trattamento efficace e ben tollerabile per smettere di fumare.

### Come migliorare i risultati del tentativo di cessazione?

#### Particolarità del fumatore

Specifiche difficoltà a smettere di fumare danno luogo a interventi specifici.

a) I fumatori precari, con comorbidità multiple e spesso disturbi psichiatrici,

sono a maggior rischio di non completare la riabilitazione domiciliare preoperatoria prima della resezione per NSCLC [34], i programmi con NRT (combinazione di cerotti e forme orali) e un maggior numero di consultazioni di *follow-up* li aiutano a smettere di fumare [35].

b) Le persone *transgender* hanno maggiori probabilità rispetto alla popolazione generale di soffrire di condizioni di vita precarie, maggiore prevalenza di fumo e abuso di sostanze, disturbi depressivi e numerose barriere all'assistenza sanitaria. La gestione specifica della cessazione del tabacco deve includere informazioni specifiche, interventi motivazionali, supporto socia-

le, pianificazione delle azioni e prevenzione delle ricadute [36].

c) Le persone affette da HIV hanno spesso un alto livello di dipendenza da nicotina e difficoltà a smettere di fumare. La vareniclina ha dimostrato di essere un efficace trattamento per smettere di fumare per questi fumatori [37].

d) Il fumo è responsabile di 9 decessi su 10 correlati alla Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO), il tumore del polmone è una delle principali cause di questi decessi. I fumatori con BPCO hanno spesso un alto livello di dipendenza da nicotina, frequenti disturbi depressivi e hanno difficoltà a smettere di fumare [3,26]. L'uso di NRT, bupropione o vareniclina, da soli o in combinazione per 12, 24 settimane o più, si è dimostrato efficace nell'aiutare i pazienti a smettere di fumare. La vareniclina sembra essere più efficace nello smettere di fumare rispetto ad altri farmaci singoli. La combina-



### Electronic-cigarette (e-cig)

Despite a lack of knowledge regarding long-term safety and a lack of evidence about effectiveness for smoking cessation in smokers with lung cancer, electronic cigarette (e-cig.) is becoming increasingly popular. It might be safer than combustible cigarette, but long-term toxicity is not unlikely [41]. In lung cancer patients who continue to smoke, e-cig in an exclusive use, could be an alternative way to quit smoking [42,43]. A study focused at e-cig beliefs and use in a sample of smokers with cancer [44]. It has shown that 42% of the sample initiated e-cig use after cancer diagnosis; smoking cessation was the most frequently endorsed reason for initiating (81%) and maintaining (60%) e-cig use.

Most participants (70%) reported no plans to stop using e-cig within the next year, and a third had plans to stop use within the next 6 months. Compared with combustible cigarettes, although NRT was rated as less addictive, less likely to generate cravings, less likely to result in negative social impressions, and more likely to be recommended by their oncology provider, participants viewed e-cig as less expensive, more satisfying, and more convenient. Participants also viewed e-cig as more useful for smoking cessation ( $p < 0.05$ ) and more effective at reducing cancer-related stress than NRT ( $p < 0.05$ ). The most common source of information about e-cig was from friends (41%), and information rarely came from health

professionals (1.6%); participants reported that oncology providers were more likely to recommend NRT than e-cig ( $p < 0.001$ ). Another study [45] recruited smokers with cancer (lung:  $n = 210$  [19.8%], head and neck:  $n = 103$  [9.7%], breast:  $n = 158$  [14.9%], genitourinary:  $n = 85$  [8%]), into a smoking cessation program at a cancer center (demographics, smoking history and smoking cessation follow-up outcomes were assessed). Compared with non-users, e-cig users were more addicted to nicotine, had made more attempts to quit smoking, and more often had lung, head or neck cancer. E-cig users were twice as often smokers during follow-up than non-users (OR = 2.0; 95% CI: 1.2-3.3); these results raise doubts about the usefulness of e-cig to quit smoking in cancer patients. Further studies are needed to verify the value of e-cig for smoking cessation in smokers with cancer.

### What about heated tobacco products?

The tobacco industry reports that heated tobacco products (HTPs) reduce the

ne di terapia comportamentale e farmacoterapia è superiore alla monoterapia per smettere di fumare. Per ottimizzare l'efficacia della farmacoterapia, i farmaci possono anche essere introdotti alcune settimane prima di smettere [3, 38].

e) Il consumo di tabacco è fortemente associato a vari disturbi psichiatrici. Ciò potrebbe spiegare la maggiore prevalenza di fumo e tumore ai polmoni in persone con disturbi psichiatrici, nonché la difficoltà che queste persone hanno a smettere di fumare. I meccanismi che legano i problemi di salute mentale e il fumo sono diversi (fattori genetici e ambientali, azione della nicotina sul cervello, anomalie dei recettori nicotinici, fenomeni *redox*, disturbi della regolazione emotiva, etc.) [39]. Uno studio che ha confrontato il rischio relativo di sicurezza neuropsichiatrica ed efficacia di vareniclina, bupropione, cerotto alla nicotina e placebo nei fumatori con e

senza disturbi psichiatrici non ha mostrato alcun aumento significativo degli eventi avversi neuropsichiatrici attribuibili ai farmaci o al placebo. La vareniclina è risultata più efficace del placebo, del cerotto alla nicotina e del bupropione nell'aiutare i fumatori a raggiungere l'astinenza. Il bupropione e il cerotto alla nicotina sono risultati più efficaci del placebo [40].

### **Sigaretta elettronica (e-cig)**

Nonostante la mancanza di conoscenze sulla sicurezza a lungo termine e la mancanza di prove sull'efficacia per smettere di fumare nei fumatori con tumore ai polmoni, la sigaretta elettronica (*e-cig*) sta diventando sempre più popolare. Potrebbe essere più sicura della sigaretta combustibile, ma la tossicità a lungo termine non è improbabile [41]. Nei pazienti affetti da tumore al polmone che continuano a fumare, l'*e-cig* ad uso esclusivo potrebbe essere un modo alternativo alla cessazione

del fumo di tabacco [42,43]. Uno studio si è concentrato sulle credenze e sull'uso delle *e-cig* in un campione di fumatori affetti da tumore [44]. È emerso che il 42% del campione ha iniziato l'uso di sigarette elettroniche dopo la diagnosi di tumore; smettere di fumare è stato il motivo più frequentemente approvato per iniziare (81%) e mantenere (60%) l'uso di sigarette elettroniche. La maggior parte dei partecipanti (70%) ha riferito di non avere intenzione di smettere di usare l'*e-cig* entro l'anno successivo, e un terzo aveva in programma di smettere di usarlo entro i prossimi sei mesi. Rispetto alle sigarette combustibili, sebbene la NRT sia stata valutata dare meno dipendenza, meno propensione a generare *craving*, con meno probabilità di provocare impressioni sociali negative e con più probabilità di essere raccomandata dal proprio fornitore di servizi oncologici, i partecipanti hanno considerato l'*e-cig* come meno costosa, più soddisfacente e più conveniente

risk of tobacco use and can replace combustible cigarettes; however, HTPs produce aerosols containing nicotine and toxic chemicals. Current evidence is insufficient to determine whether HTPs are less harmful than combustible cigarettes and may represent an alternative in persistent smokers with lung cancer. Hirata et al. [46] have investigated the effects of cigarette smoke extract from HTPs on lung cancer stem cells. They found that they induced proliferation and increased expression levels of stem cell markers. These results suggest that HTPs can induce lung cancer in vitro.

According to Braznell et al [47], there is an urgent need to explore the risks of lung cancer posed by HTPs, via clinical trials and epidemiological studies, and to confirm these risks using appropriate biomarkers.

### **Lung cancer screening and smoking cessation?**

Several studies concluded that lung cancer screening using low-dose CT

scans, aimed at patients aged between 50 and 80 who have smoked at least 20 pack-years, could reduce more than 20% lung cancer mortality, false-positive rate is less than 5% when the diameter of nodules is greater than 5 mm, suggesting the possibility of a more conservative surgical resection [17]. Lung cancer screening can help to raise smokers' awareness of the need to stop smoking and to implement smoking cessation in a cost-effective manner [48,49]. However, in 2015, a survey conducted in US screening centers highlighted that only 36.6% of these sites provided optimal tobacco cessation services [50].

### **Improving smoking cessation management in cancer centers?**

A cross-sectional study, conducted by the Cancer Center Cessation Initiative to clarify factors that improve smoking cessation has involved 28 centers and 692,662 patients [49]. Median smoking prevalence was 7.4%, evidence-based smoking ces-

sation assistance was provided in 15.4%, and median 7-day abstinence at month 6 was 18.4%. The best results were achieved by centers with a smoking treatment protocol and the best resources, including expert professionals to support smokers [51].

All providers involved in oncology care must advise smokers to quit and support them during cessation, even if some of them have greater expertise. The organization of care for smokers and training for professionals in smoking cessation must be improved [52].

### **Conclusion**

Smoking is the main cause of lung cancer. Smoking cessation is a component of cancer treatment and brings benefits to patients. The management of smoking cessation in the treatment of lung cancer patients needs to be improved. All healthcare professionals caring for lung cancer patients must be involved and trained in smoking cessation support.

te. I partecipanti hanno anche valutato l'e-cig come più utile per smettere di fumare ( $p < 0,05$ ) e più efficace nel ridurre lo stress correlato al tumore rispetto alla NRT ( $p < 0,05$ ). La fonte più comune di informazioni sulle e-cig proveniva da amici (41%), mentre solo in rari casi le informazioni provenivano da operatori sanitari (1,6%); i partecipanti hanno riferito che gli operatori sanitari dei reparti di oncologia erano più propensi a raccomandare la NRT rispetto all'e-cig ( $p < 0,001$ ). Un altro studio [45] ha reclutato fumatori con tumore (polmone:  $n = 210$  [19,8%], testa e collo:  $n = 103$  [9,7%], mammella:  $n = 158$  [14,9%], genito-urinario:  $n = 85$  [8%]), in un programma per la cessazione del fumo di tabacco in un centro oncologico (sono stati valutati i dati demografici, la storia del fumo e i risultati del *follow-up* per smettere di fumare). Rispetto ai non utenti di e-cig, i consumatori avevano maggiore dipendenza alla nicotina, avevano fatto più tentativi di cessazione e più spesso avevano il tumore al polmone, alla testa o al collo. I consumatori di sigaretta elettronica erano due volte più spesso fumatori di sigarette tradizionali durante il *follow-up* rispetto ai non consumatori (OR = 2,0; 95% CI: 1,2-3,3). Questi risultati sollevano dubbi sull'utilità delle e-cig per smettere di fumare nei malati di tumore. Sono necessari ulteriori studi per verificare il valore delle e-cig per smettere di fumare nei fumatori affetti da tumore.

### E per quanto riguarda i prodotti a tabacco riscaldato?

L'industria del tabacco riferisce che i prodotti a tabacco riscaldato (HTP) riducono il rischio di consumo di tabacco e possono sostituire le sigarette combustibili; tuttavia, gli HTP producono aerosol contenenti nicotina e sostanze chimiche tossiche. Le prove attuali sono insufficienti per determinare se gli HTP siano meno dannosi delle sigarette combustibili e possano rappresentare un'alternativa nei fumatori persistenti con tumore ai polmoni. Hirata e coll. [46] hanno analizzato gli effetti dell'estratto di

fumo di sigaretta da HTP sulle cellule staminali del tumore del polmone. Hanno scoperto che inducevano la proliferazione e aumentavano i livelli di espressione dei marcatori delle cellule staminali. Questi risultati suggeriscono che gli HTP possono indurre il tumore del polmone *in vitro*. Secondo Braznell e coll. [47], c'è un urgente bisogno di esplorare i rischi di tumore al polmone posti dagli HTP, attraverso studi clinici e studi epidemiologici, e di confermare questi rischi utilizzando biomarcatori appropriati.

### Screening del tumore al polmone e cessazione del fumo?

Diversi studi hanno concluso che lo screening del tumore del polmone utilizzando scansioni TC a basso dosaggio, rivolto a pazienti di età compresa tra i 50 e gli 80 anni che hanno fumato almeno 20 *pack-year*, potrebbe ridurre di più del 20% la mortalità per tumore al polmone. Il tasso di falsi positivi è inferiore del 5% quando il diametro dei noduli è maggiore di 5 mm, suggerendo la possibilità di una resezione chirurgica più conservativa [17]. Lo screening del tumore del polmone può aiutare ad aumentare la consapevolezza dei fumatori sulla necessità di smettere di fumare e di implementare la cessazione del fumo in modo economicamente vantaggioso [48,49]. Tuttavia, nel 2015, un sondaggio condotto nei centri di screening statunitensi ha evidenziato che solo il 36,6% di questi siti forniva servizi ottimali per smettere di fumare [50].

### Migliorare la gestione della cessazione del fumo nei centri oncologici?

Uno studio trasversale, condotto dalla Cancer Center Cessation Initiative, per chiarire i fattori che migliorano la cessazione del fumo ha coinvolto 28 centri e 692.662 pazienti [49]. La prevalenza media del fumo è stata del 7,4%, l'assistenza per la cessazione del fumo basata sull'evidenza è stata fornita nel 15,4% e l'astinenza media al sesto mese è stata del 18,4%. I migliori risultati sono stati raggiunti dai

centri con un protocollo di trattamento del fumo e le migliori risorse, tra cui professionisti esperti per offrire un supporto per i fumatori [51]. Tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza oncologica devono consigliare ai fumatori di smettere e sostenerli durante la cessazione, anche se alcuni di loro hanno una maggiore esperienza. L'organizzazione dell'assistenza ai fumatori e la formazione dei professionisti per smettere di fumare devono essere migliorate [52].

### Conclusione

Il fumo è la principale causa di tumore al polmone. Smettere di fumare è una componente del trattamento del tumore e porta benefici ai pazienti. La gestione della cessazione del fumo nel trattamento dei pazienti affetti da tumore al polmone deve essere migliorata. Tutti gli operatori sanitari che si prendono cura dei pazienti affetti da tumore al polmone devono essere coinvolti e formati nel supporto per smettere di fumare.

[*Tabaccologia* 2023; XXI(3):29-41]  
<https://doi.org/10.53127/tblg-2023-A018>

#### Jean Perriot

Dispensaire "Emile Roux", Center for tuberculosis control and Smoking cessation clinic, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France  
✉ [perriotjean@gmail.com](mailto:perriotjean@gmail.com)

#### Morgane Rude-Bache

Department of Respiratory Disease, University Hospital Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

### Bibliografia

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
2. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease. A report of the surgeon general. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Servi-

- ces, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010.
3. Jiménez-Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P, et al. Statement on smoking cessation in COPD and other pulmonary diseases and in smokers with comorbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J* 2015;46:61-79. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092614>
4. Yach D. The origins, development, effects, and future of the WHO Framework Convention on Tobacco Control: a personal perspective. *Lancet* 2014;383:1771-9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62155-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62155-8)
5. Cataldo JK, Dubey S, Prochaska JJ. Smoking cessation: an integral part of lung cancer treatment. *Oncology* 2010;78:289-301. <https://doi.org/10.1159/000319937>
6. Caini S, Del Riccio M, Vettori V, Scotti V, Martinoli C, Raimondi S, et al. Quitting smoking at or around diagnosis improves the overall survival of lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Thorac Oncol* 2022;17:623-36. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.12.005>
7. Schabath MB, Cote ML. Cancer progress and priorities: lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019;28:1563-79. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0221>
8. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos smoking and lung cancer: an update. *Int J Environ Res Public Health* 2019;17:258. <https://doi.org/10.3390/ijerph17010258>
9. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents classified by the IARC monographs volumes 1-123. 2019.
10. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmay G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013;14:813-22. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70279-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70279-1)
11. McCarthy WJ, Meza R, Jeon J, Moolgavkar SH. Lung cancer in never smokers: epidemiology and risk prediction models. *Risk Anal* 2012;32:S69-84. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2012.01768.x>
12. Santoro A, Tomino C, Prinzi G, Lamona P, Cardaci V, Fini M, et al. Tobacco smoking: risk to develop addiction, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2019;14:39-52. <https://doi.org/10.2174/1574892814666190102122848>
13. Sansone L, Milani F, Fabrizi R, Belli M, Cristina M, Zagà V, et al. Nicotine: from discovery to biological effects. *Int J Mol Sci* 2023;24:14570. <https://doi.org/10.3390/ijms241914570>
14. Office on Smoking and Health (US). The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke. A report of the surgeon general. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2006.
15. Underner M, Urban T, Perriot J, de Chazeron I, Meurice JC. Cannabis smoking and lung cancer. *Rev Mal Respir* 2014; 31:488-98. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2013.12.002>
16. Jayes L, Haslam PL, Gratiou CG, Powell P, Britton J, Vardavas C, et al.; Tobacco Control Committee of the European Respiratory Society. Smokehaz: systematic reviews and meta-analyses of the effects of smoking on respiratory health. *Chest* 2016;150:164-79. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.03.060>
17. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr, Wu YL, et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet* 2017;389:299-311. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30958-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30958-8)
18. Dong J, Li B, Lin D, Zhou Q, Huang D. Advances in targeted therapy and immunotherapy for non-small cell lung cancer based on accurate molecular typing. *Front Pharmacol* 2019;10:230. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00230>
19. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy in lung cancer. *Surg Pathol Clin* 2020; 13:17-33. <https://doi.org/10.1016/j.path.2019.11.002>
20. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ* 2010;340:b5569. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5569>
21. Sheikh M, Mukeriya A, Shangina O, Brennan P, Zaridze D. Postdiagnosis smoking cessation and reduced risk for lung cancer progression and mortality: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2021;174:1232-9. <https://doi.org/10.7326/M21-0252>
22. Perlik F. Impact of smoking on metabolic changes and effectiveness of drugs used for lung cancer. *Cent Eur J Public Health* 2020;28:53-8. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5620>
23. Gajdos C, Hawn MT, Campagna EJ, Henderson WG, Singh JA, Houston T. Adverse effects of smoking on postoperative outcomes in cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1430-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-2128-y>
24. Underner M, Perriot J, Merson F, Peiffer G, Meurice JC. Influence of tobacco smoking on quality of life in patients with lung cancer. *Rev Mal Respir* 2015;32:586-98. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.08.011>
25. Shields PG, Bierut L, Arenberg D, Balis D, Cinciripini PM, Davis J, et al. Smoking cessation, version 3.2022. NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2023;21:297-322. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2023.0013>
26. Perriot J, Underner M, Peiffer G, Dautzenberg B. Helping smoking cessation in COPD, asthma, lung cancer, operated smokers. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:170-80. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.03.008>
27. Ghatak A, Gilman S, Carney S, Gonzalez AV, Benedetti A, Ezer N. Smoking cessation by phone counselling in a lung cancer screening program: a retrospective comparative cohort study. *Can Respir J* 2022;2022:5446751. <https://doi.org/10.1155/2022/5446751>
28. Donnelly RE, Minami H, Hecht J, Bloom EL, Tashima K, Selva Kumar D, et al. Relationships among self-efficacy, quality of life, perceived vulnerability, and readiness to quit smoking in people living with HIV. *J Smok Cessat* 2021;2021:6697404. <https://doi.org/10.1155/2021/6697404>
29. Lin SC, Gathua N, Thompson C, Sripathana A, Makaroff L. Disparities in smoking prevalence and associations with mental health and substance use disorders in underserved communities across the United States. *Cancer* 2022;128:1826-31. <https://doi.org/10.1002/cncr.34132>
30. Berlin I, Jacob N, Coudert M, Perriot J, Schultz, Rodon N. Adjustment of nicotine replacement therapies according to saliva cotinine concentration: the ADO-NIS\* trial-a randomized study in smokers with medical comorbidities. *Addiction* 2011;106:833-43. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2010.03306.x>
31. Underner M, Perriot J, Peiffer G, Harika-Germaneau G, Jaafari N. Smoking cessation: pharmacological strategies different from standard treatments]. *Rev Pneumol Clin* 2018;74:205-14. <https://doi.org/10.1016/j.pneumo.2018.04.008>
32. Gotti C, Clementi F. Cytisine and cytosine derivatives. More than smoking cessation aids. *Pharmacol Res* 2021;170:105700. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105700>
33. Rigotti NA, Benowitz NL, Prochaska J, Leischow S, Nides M, Blumstein B, et al. Cytisinicline for smoking cessation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.jama.2021.105700>
34. Catho H, Guigard S, Toffart AC, Frey G, Chollier T, Brichon PY, et al. What are

the barriers to the completion of a home-based rehabilitation programme for patients awaiting surgery for lung cancer: a prospective observational study. *BMJ Open* 2021;11:e041907. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-041907>

**35.** Deschenau A, Le Faou AL, Touzeau D. Smoking cessation support among persons in situation of precariousness. *Rev Mal Respir* 2017;34:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2016.03.010>

**36.** Berger I, Mooney-Somers J. Smoking cessation programs for lesbian, gay, bisexual, transgender, and intersex people: a content-based systematic review. *Nicotine Tob Res* 2017;19:1408-17. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntw216>

**37.** Mercié P, Arsandaux J, Katlama C, Ferret S, Beuscart A, Spadone C, et al.; ANRS 144 Inter-ACTIV study group. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in people living with HIV in France (ANRS 144 Inter-ACTIV): a randomised controlled phase 3 clinical trial. *Lancet HIV* 2018;5:e126-35. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30002-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30002-X)

**38.** Wei X, Guo K, Shang X, Wang S, Yang C, Li J, et al. Effects of different interventions on smoking cessation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Nurs Stud* 2022;136:104362. <https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2022.104362>

**39.** Minichino A, Bersani FS, Calò WK, Spagnoli F, Francesconi M, Vicinanza R, Delle Chiaie R, Biondi M. Smoking behaviour and mental health disorders--mutual influences and implications for therapy. *Int J Environ Res Pub* 2013;10:4790-811. <https://doi.org/10.3390/ijerph10104790>

**40.** Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2016;387:2507-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)

**41.** Cummings KM, Dresler CM, Field JK, Fox J, Gritz ER, Hanna NH, et al. E-cigarettes and cancer patients. *J Thorac Oncol* 2014;9:438-41. <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000129>

**42.** Bartsch P, Delvaux M, Englebert E, Beaupain MH, Louis R. E-cigarette and smoking cessation: current situation in Belgium. *Rev Med Liege* 2017;72:14-19.

**43.** Dautzenberg B, Garelick D. Patients with lung cancer: are electronic cigarettes harmful or useful? *Lung Cancer* 2017;105:42-8. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.05.011>

**44.** Correa JB, Brandon KO, Meltzer LR, Hoehn HJ, Piñeiro B, Brandon TH, Simons VN. Electronic cigarette use among patients with cancer: reasons for use, beliefs, and patient-provider communication. *Psychooncology* 2018;27:1757-64. <https://doi.org/10.1002/pon.4721>

**45.** Borderud SP, Li Y, Burkhalter JE, Sheffer CE, Ostroff JS. Electronic cigarette use among patients with cancer: characteristics of electronic cigarette users and their smoking cessation outcomes. *Cancer* 2014;120:3527-35. <https://doi.org/10.1002/cncr.28811>

**46.** Hirata N, Horinouchi T, Kanda Y. Effects of cigarette smoke extract derived from heated tobacco products on the

proliferation of lung cancer stem cells. *Toxicol Rep* 2022;9:1273-80. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.001>

**47.** Braznell S, Campbell J, Gilmore AB. What can current biomarker data tell us about the risks of lung cancer posed by heated tobacco products? *Nicotine Tob Res* 2023;ntad081. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntad081>

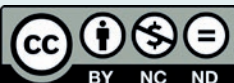
**48.** Peiffer G, Underner M, Perriot J, Ruppert A-M, Tiotu A. Smoking cessation and lung cancer screening. *Rev Mal Respir* 2020;37:722-34. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.09.005>

**49.** Mascalchi M, Picozzi G, Puliti D, Diciotti S, Deliperi A, Romei C, et al. Lung cancer screening with low-dose CT: what we have learned in two decades of ITA-LUNG and what is yet to be addressed. *Diagnostics* 2023;13:2197. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13132197>

**50.** Ostroff JS, Copeland A, Borderud SP, Li Y, Shelley DR, Henschke CI. Readiness of lung cancer screening sites to deliver smoking cessation treatment: current practices, organizational priority, and perceived barriers. *Nicotine Tob Res* 2016;18:1067-75. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntv177>

**51.** Hohl SD, Matulewicz RS, Salloum RG, Ostroff JS, Baker TB, Schnoll R, et al. Integrating tobacco treatment into oncology care: reach and effectiveness of evidence-based tobacco treatment across national cancer institute-designated cancer centers. *J Clin Oncol* 2023;41:2756-66.

**52.** deRuiter WK, Barker M, Rahimi A, Ivanova A, Zawertailo L, Osnat C Melamed OC, et al. Smoking cessation training and treatment: options for cancer centres. *Curr Oncol* 2022;29:2252-62. <https://doi.org/10.3390/currenol29040183>



#### OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CCBY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## IPSE DIXIT

“Il tabacco è uno dei più grandi disastri sanitari emergenti nella storia dell'umanità.”

### GRO HARLEM BRUNDTLAND

Director-General della World Health Organization  
e UN Special Envoy on Climate Change dal 2007 al 2010