

Tabaquismo y cáncer de piel no melanoma

Viviana Zemelman D.

Servicio de Dermatología, HCUCH.

SUMMARY

The incidence of non melanoma skin cancer, squamous cell carcinoma (SCC) y basal cell carcinoma (BCC) is constantly rising all over the world. Ultraviolet (UV) radiation exposure is an established environment risk for SCC and BCC, others risk factors such as skin type, age, chemical exposure and the presence of premalignant lesions within others risk factors have been well studied. The association of tobacco smoking with non melanoma skin cancer has been controversial and inconsistent. The objective of this article was to perform a systematic review of the published finding on the association between tobacco smoking and the presence of SCC and BCC. For this purpose, all reviews and meta-analysis studies, as well as some selected individual scientific research on the subject were analyzed. The individual scientific research included in this review were selected according scientific criteria parameters such as the number of patients studied. According to the results of this review, there is a strong association between tobacco smoking and SCC; however, this association is not that clear in BCC. We need to understand further the mechanisms behind the tobacco smoking and the development of SCC. In the future, more scientific research is needed in the subject.

Fecha recepción: febrero 2019 | Fecha aceptación: marzo 2019

La incidencia del cáncer de piel no melanoma ha ido aumentando en las últimas décadas en Chile y en todo el mundo. El hábito de tabaquismo también ha ido creciendo por sobretodo en jóvenes. El propósito de este artículo fue el de revisar la literatura internacional y nacional sobre la relación entre el tabaquismo y el riesgo de desarrollar cáncer de piel no melanoma para aclarar las controversias sobre el tema.

La incidencia de cáncer no melanoma ha ido aumentando a nivel mundial Su incidencia ha au-

mentado en 3 a 7% en los últimos años⁽¹⁾. Se sabe que existen variaciones individuales en los factores de riesgo de desarrollar estos tumores. Dentro de los factores de riesgo de estas neoplasias se destacan la edad, el fenotipo de piel, exposición a la radiación ultravioleta natural y exposición UVA debido al uso de *solarium*.

También pacientes con lesiones precursoras (queratosis actínica y enfermedad de Bowen), pacientes transplantados, inmunosuprimidos y con exposición a arsénico tendrían un mayor riesgo de

presentar cáncer no melanoma. Se ha demostrado al tabaquismo como factor de riesgo en 18 tipos de cáncer⁽²⁾. En relación al tabaquismo y cáncer de piel, las evidencias científicas son contradictorias. Por un lado, se ha observado que el tabaquismo puede disminuir el flujo sanguíneo a nivel de la piel, disminuyendo la respuesta inmunológica que puede aumentar el riesgo de cancer cutáneo⁽³⁾. Por otro lado, existe la posibilidad de que el tabaquismo proteja a la piel de la reacción inflamatoria inducida por la radiación ultravioleta, así se reduciría el riesgo de cáncer⁽⁴⁾.

En relación al tabaquismo y cáncer no melanoma, se ha observado que el tabaquismo sería un factor de riesgo para el carcinoma espinocelular (CEC) oral⁽⁵⁾. La nicotina presente en altas concentraciones en la sangre de los fumadores difundiría rápidamente al sistema nervioso central, explicando la adicción al tabaquismo. El efecto de la nicotina en el desarrollo del cáncer no está claro en su totalidad; sin embargo, en un estudio reciente realizado *in vitro*, usando líneas celulares de CEC oral, se observó que la nicotina iniciaba la señal de activación del receptor de crecimiento epidermal, estimulando el crecimiento de células tumorales⁽⁶⁾.

En el presente, se sabe que la transición de células epiteliales normales a células premalignas y finalmente cancerosas es en parte causada por la suma de modificaciones genéticas y epigenéticas que suceden dentro de las células. Las modificaciones epigenéticas se refieren a la manera en que el genoma es expresado en las células. Los ejemplos más comunes del control epigenético de expresión génica son la metilación de DNA y modificación de histona. Estos cambios epigenéticos podrían ser potenciales marcadores predictivos del cáncer y a su vez, convertirse en blancos para futuros tratamientos⁽⁷⁾.

Existen estudios que muestran una asociación negativa entre el tabaquismo y el riesgo de desa-

rrrollar carcinoma espinocelular (CEC)⁽⁸⁾. Por lo contrario, una investigación de metaanálisis de 25 estudios informó de una asociación positiva entre tabaquismo y el CEC; sin embargo, en esta misma investigación no se observó una asociación entre el hábito de tabaquismo y el desarrollo del carcinoma basocelular (CBC)⁽⁹⁾.

De acuerdo con lo anterior, en un estudio caso-control realizado en pacientes de EEUU después de ajustar por edad, sexo y otros factores de riesgo de cáncer de piel, no se encontró una asociación entre tabaquismo y CBC. En cambio, sí se encontró una asociación significativa entre tabaquismo y CEC. Esta asociación aumentaba a medida que aumentaba el número de cigarrillos por día y de paquetes por año fumados por los pacientes⁽¹⁰⁾.

En uno de los estudios más grandes realizados en el tema, un análisis prospectivo de seguimiento con dos cohortes que incluyó 11 estados de EEUU, se analizaron los datos por género y se encontró que varones fumadores vs varones no fumadores tenían un riesgo relativo bajo de desarrollar CBC. En cambio, varones fumadores no mostraron un mayor riesgo de desarrollar CEC, en tanto que en las mujeres fumadoras se observó un riesgo relativo bajo de desarrollar CBC y un alto riesgo de desarrollar CEC⁽¹¹⁾. Este trabajo muestra una relación tabaquismo-cáncer cutáneo distinta para cada sexo en cada tumor.

Un reciente estudio realizado en Australia con una cohorte de 43.794 pacientes, donde se analizó la relación entre el tabaquismo y la incidencia de CBC y de CEC, mostró que fumadores vs no fumadores tenían significativamente un menor riesgo de desarrollar CBC. Por lo contrario, fumadores presentaban un mayor riesgo de CEC⁽¹²⁾. Los autores de este trabajo observaron que los fumadores tendrían menor número de consultas y procedimientos de piel que los no fumadores. Según

el estudio, estos hallazgos podrían estar relacionados con la relación tabaquismo y CBC. Según los autores del trabajo, la baja incidencia de CBC en fumadores sería un sesgo de la baja consulta de pacientes fumadores.

Por otro lado, un estudio de caso control mostró que mujeres fumadoras presentaban significativamente mayor riesgo de desarrollar CBC en párpados que varones fumadores⁽¹³⁾.

Un estudio reciente de la relación entre el tabaquismo y el riesgo de desarrollar cáncer no melanoma en mujeres del Reino Unido con una población de un millón de mujeres, luego de seguirlas por 14 años, mostró que las mujeres fumadoras tenían un mayor riesgo de desarrollar CEC. Por lo contrario, las mujeres fumadoras mostraban un menor riesgo de desarrollar CBC. Se observó que el riesgo era distinto según la localización del tumor. Si el CEC era localizado en extremidades, el riesgo de CEC aumentaba con un riesgo relativo (RR) (155; 1.41-1.47) y el riesgo de CBC disminuía con un RR de 0.72, 0.66-0.79. Si el tumor era localizado en regiones faciales casi no existía asociación entre el tabaquismo y desarrollo de CEC o CBC⁽¹⁴⁾.

Se ha demostrado científicamente que el riesgo por tabaquismo varía de tumor a tumor. Además se ha observado que dicho riesgo sería mayor en el CEC que en otros tipos de cáncer. Por ejemplo, sería mucho mayor en CEC que en el adenocarcinoma de pulmón también⁽¹⁵⁾ y, que en el cáncer de ano⁽¹⁶⁾.

La inconsistencia en los resultados de los distintos estudios en el tema se podría explicar en el uso de distinta metodología para medir ciertas variables. Por ejemplo, algunos estudios analizan la variable exposición al tabaco, comparando grupos de pacientes que hayan sido fumadores toda su vida vs no fumadores; otros comparan fumadores actuales

vs no fumadores. También algunos estudios tienen la limitante de que no midieron o midieron mal la duración e intensidad de la historia del tabaquismo por encuesta. Otras investigaciones podrían presentar controles inadecuados o no presentar el seguimiento adecuado en estudios prospectivos. En los estudios de cohorte podría existir un sesgo de consulta como el estudio de Dusingize JC y cols⁽¹²⁾ que explicaría una relación nula o inversa entre tabaquismo y CBC^(11,17,18). En los trabajos caso-controles, para medir el efecto del tabaquismo en el desarrollo de CBC y CEC, los controles y resultados deberían ser ajustados por las otras variables que influyen en las conclusiones, como por ejemplo, edad, sexo, medición de exposición a la radiación ultravioleta, tipo de piel, etc. No siempre estas variables han sido ajustadas en los controles.

En conclusión, la relación entre el tabaquismo y cáncer de piel no melanoma es heterogénea. Se podría decir que el tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar CEC en la piel; por lo contrario, no tendría influencia en el riesgo de desarrollar CBC, incluso algunos estudios informan de un menor riesgo de CBC en pacientes fumadores. Estos resultados podrían ser un sesgo de consulta de las poblaciones estudiadas. Algunos estudios observaron que los fumadores tendrían menor número de consultas y procedimientos de piel que los no fumadores. Recientes investigaciones informan de un riesgo de CEC dependiendo de la localización del tumor: CEC en extremidades superiores e inferiores estarían más relacionadas con el tabaquismo.

Además, Bee y cols⁽⁹⁾ en un *review* sistemático y en un completo metaanálisis, donde examinaron el tabaquismo como factor de riesgo para CBC y CEC, observaron que el tabaquismo (como variable independiente) aumentaba en un 50% el riesgo de desarrollar CEC a lo largo de la vida del fumador.

En resumen, los resultados científicos muestran una fuerte asociación entre tabaquismo y CEC. No está tan clara la asociación con el CBC; se necesita mayor evidencia científica para aclarar dicha asociación. Futuras investigaciones en el tema podrán aclarar mejor los mecanismos por los cuales el tabaquismo sería un factor de riesgo en el desa-

rollo de CEC. Se necesitan nuevas investigaciones en el tema. El tabaquismo es un hábito modificable en la vida del paciente; se debería estimular y ayudar al paciente a dejar de fumar para evitar los riesgos de CEC, como también, el riesgo de otros tumores y de otras alteraciones clínicas importantes asociadas al tabaquismo.

REFERENCIAS

1. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010; 375:673-85.
2. Secretan B, Straif K, Baan R, Grosse Y, El Ghissassi F, Bouvard V *et al.* A review of human carcinogens - Part E: tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. *Lancet Oncol* 2009;10:1033-4.
3. De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG *et al.* Leiden Skin Cancer Study. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:231-8.
4. Odenbro A, Gillgren P, Bellocco R, Boffetta P, Håkansson N, Adami J *et al.* The risk for cutaneous malignant melanoma, melanoma in situ and intraocular malignant melanoma in relation to tobacco use and body mass index. *Br J Dermatol* 2007;156:99-105.
5. Gredner T, Behrens G, Stock C, Brenner H, Mons U. Cancers Due to Smoking and High Alcohol Consumption *Dtsch Arztebl Int* 2018;115:571-77.
6. Nishioka T, Tada H, Ibaragi S, Chen C, Sasano T. Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the $\alpha 7$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;509:514-20.
7. Russo D, Merolla F, Varricchio S, Salzano G, Zarrilli G, Mascolo M *et al.* Epigenetics of oral and oropharyngeal cancers. *Biomed Rep* 2018;9:275-83.
8. McBride P, Olsen CM, Green A. Tobacco smoking and cutaneous Squamous cell carcinoma: A 16 year longitudinal population-based study *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:1778-83.
9. Bee L, Ellison T, Bath-Hextall F. Smoking and the risk of nonmelanoma skin cancer: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2012;148:939-46.
10. Rollison DE, Iannacone MR, Messina JL, Glass LF, Giuliano AR, Roetzheim RG. *et al.* Case-control study of smoking and non-melanoma skin cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:245-54.
11. Song F, Qureshi AA, Gao X, Li T, Han J. Smoking and risk of skin cancer: a prospective analysis and a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2012;41:1694-705.
12. Dusingize JC, Olsen CM, Pandeya NP, Subramaniam P, Thompson BS, Neale RE *et al.* Cigarette smoking and the risk of basal

- cell carcinoma and squamous cell carcinoma. *J Invest Dermatol* 2017;137:1700-8.
13. Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 1999;15:390-2.
 14. Pirie K, Beral V, Heath AK, Green J, Reeves GK, Peto R *et al.* Heterogeneous relationships of squamous and basal cell carcinomas of the skin with smoking: the UK Million Women Study and meta-analysis of prospective studies. *Br J Cancer* 2018;119:114-20.
 15. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100E: A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions (IARC, Lyon, 2012).
 16. Coffrey K, Beral V, Green J, Reeves G, Barnes I. Life style and reproductive risk factors associated with anal cancer in women aged over 50 years. *Br J Cancer* 2015;112:1568-74.
 17. Hughes MC, Olsen CM, Williams GM, Green AC. A prospective study of cigarette smoking and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol Res* 2014;306:851-6.
 18. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1540-3.

CORRESPONDENCIA

Dra. Viviana Zemelmann Decarli
Servicio de Dermatología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 562 2978 8207
E-mail: vzemelma@hcuch.cl

