

## Artículo de Revisión

# Cigarrillo y cáncer de cuello uterino

José Núñez-Troconis

Centro Docente y de Investigación para el Estudio de la Patología del Cuello Uterino. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

### RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública mundial y su incidencia sigue elevándose. El 90 a 95% de las causas se deben a factores externos, de esos factores externos, el cigarrillo representa el 20 a 25%. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) han evaluado 62 de los 5.000 compuestos químicos del tabaco o cigarrillo, siendo considerados con suficientes evidencias como carcinogénicos tanto para humanos como para animales. Entre los cánceres que han sido asociados con el consumo del cigarrillo, se encuentra el Cáncer del Cuello Uterino (CaCU). El CaCu está asociado a la infección del Virus del Papiloma Humano, sin embargo, hay fuerte evidencias que el cigarrillo es un factor de riesgo independiente en la origen y evolución del CaCU.

**Palabras Claves:** Cigarrillo, Tabaco, Cáncer de Cuello Uterino, Cáncer, Mutagénico, Carcinogénico.

### ABSTRACT

Cancer is a worldwide public health problem and its incidence is increasing. External factors are the 90-95% of the causes, cigarette represents the 20-25%. International Agency for Cancer Research has evaluated 62 of the 5.000 cigarette or tobacco chemical compounds; they have been considered with enough evidences as carcinogenic. Among the cancers that have been associated to the cigarette or tobacco, the Cancer of the Cervix (CaC) is one of them. The CaC is associated to the infection of the Human Papillomavirus, however, there are strong evidences that support the cigarette as an independent risk factor in the origin and evolution of the CaC.

**Key Words:** Cigarette, Tobacco, Cervical Cancer, Cancer, Mutagenic, Carcinogenic.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública mundial (1) y una de las principales causas de muerte en países desarrollados y es la 2ª causa de muerte en países sub-desarrollados (2). La incidencia del cáncer sigue en aumento debido al incremento y envejecimiento de la población mundial (3).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (siglas en inglés: IARC) para el año 2012 ocurrieron mundialmente 14, 1 millones de nuevos casos, 8,2 millones de muertes y 32,6

millones de personas viviendo con cáncer (diagnosticado en 5 años). Cincuenta y siete por ciento (8 millones) de los nuevos cánceres, 65% (5,3 millones) de las muertes y 48% (15,5 millones) de la prevalencia o sobrevida en 5 años ocurrieron en países sub-desarrollados (4).

Del 5 al 10% de todos los cánceres son causados por factores internos tales como la herencia, mutaciones, factores hormonales y estado inmune del huésped y el 90 a 95% por factores externos o ambientales y estilo de vida tales como las radiaciones, dieta, infecciones, alcohol, obesidad,

exposición al sol, inactividad física y tabaco o cigarrillo (5). Las evidencias indican que todas las muertes se deben en un 25 a 30% al tabaco o cigarrillo, el 30 a 35% asociados a la dieta, alrededor del 15 a 20% a infecciones, y el restante porcentaje se debe a factores tales como radiaciones, estrés, actividad física, contaminantes ambientales, etc. (5).

Además de la fuerte asociación con el cáncer, el cigarrillo también está asociado con enfermedades cardíacas agudas y crónicas, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, accidentes cerebro-vasculares, enfermedades respiratorias agudas (6). La IARC considera al cigarrillo como el agente productor de cáncer en más órganos o sitios del cuerpo humano (6): pulmón, cavidad oral, laringe, cavidad nasal, esófago, estómago, páncreas, hígado, colon y recto, riñón, vejiga urinaria, cuello uterino y médula ósea (6). Se han identificado más de 5000 compuestos químicos en el tabaco o cigarrillo y 62 de ellos han sido evaluados por la IARC, siendo considerados como con suficientes evidencias para ser carcinogénicos tanto en animales como en humanos (7). Entre los mayores compuestos carcinogénicos se incluyen polonio radiactivo, N-nitrosaminas tales como 4-(metilnitrosamina)-1-(3-pidil)-1butanona (NNK), hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) tales como el benzopireno y el benceno.

En toda célula, factores externos e internos pueden producir daños en el genoma o sea daños al ADN, los cuales, pueden llegar a ocurrir en una rata entre 50.000 hasta 500.000 lesiones moleculares por día y por célula, las cuales son corregidas para evitar que la lectura de la información que se encuentran en los genes se altere, en consecuencia, el proceso o mecanismo de reparación del ADN deben mantener o funcionar en forma constante para evitar un daño estructural de él. La célula puede seguir 3 caminos: 1.- el proceso normal de senescencia; 2.- apoptosis o muerte celular programada; o 3.- cambios que originan el cáncer o carcinogénesis.

La carcinogénesis se define como la capacidad que tiene un compuesto de desencadenar un proceso carcinomatoso tanto en animales como humanos bajo condiciones apropiadas, actuando en uno o varios órganos o tejidos (10). La carcinogénesis es un proceso complejo, resultado de insultos químicos o biológicos que afectan a las células normales, produciendo una serie de defectos genéticos y moleculares antes de manifestarse el cáncer. Se han establecido 3 etapas de la carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión (10).

El cáncer se origina en una célula la cual se multiplica, escapándose de la apoptosis y acumulando una serie de alteraciones genéticas o epigenéticas que conllevan a la aparición de una neoplasia. El bloqueo de la apoptosis puede provocar daño genético que puede fácilmente llevar a la célula a un punto crítico en la patogénesis maligna (10). El proceso de la carcinogénesis usualmente se acompaña de cambios en la estructura y función de la información genómica codificada en el ADN, con llevando a la activación de oncogenes e inactivación de genes de tumores supresores. Los daños al ADN se producen por diferentes mecanismos tales como deleciones, inserciones, recombinaciones, re-arreglos, amplificaciones y aberraciones cromosómicas (11). Igualmente, múltiples vías de señalización del ciclo celular pueden también estar desreguladas durante el proceso de carcinogénesis (9).

Encender un cigarrillo significa la creación de más de 5000 compuestos químicos dañinos para cada órgano del cuerpo humano como se mencionó anteriormente (7) pero antes de continuar con este artículo es importante y necesario definir que es un fumador fuerte. Ayanian y Cleary (8) lo define como aquella persona que consume o está expuesta a 2 o más paquetes de cigarrillos ( $\geq 40$  cigarrillos) por día durante un período de 10 o más años. Otros autores como Marrero y col (9) lo define como aquella persona que consume o está expuesta a más de 20 paquetes de cigarrillos al año.

Los componentes del humo del cigarrillo han sido reportados como promotores de la carcinogénesis y tumorogénesis por medio de diferentes mecanismos que involucran las 3 etapas de la carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión. Los agentes genotóxicos del humo del cigarrillo induce daños al ADN por diferentes mecanismos (6,9). Los PAHs y las nitrosaminas son dos de los más abundantes componentes genotóxicos del cigarrillo, pero hay también efectos no genotóxicos que también son importantes ya que pueden jugar un papel de moduladores las cuales pueden afectar las funciones de la célula incluyendo la proliferación y la muerte celular; por lo tanto, la interacción entre los efectos no genotóxicos y los efectos genotóxicos pueden actuar sinérgicamente, incrementando el riesgo de la carcinogénesis.

De acuerdo a datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IARC, el Cáncer Cervical (CC) continúa siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo. El CC representó

el sexto cáncer más frecuente en el mundo para ambos sexos (3,7%) después del pulmón, mamas, recto y colon, próstata y estomago en el 2012 (4) y fue responsable del 3,2% de las muertes por cáncer en el sexo femenino a nivel mundial. El CC se situó como el 4to cáncer femenino más frecuente con 527.624 (7,9%) nuevos casos y 265.653 (7,5%) muertes después del de mamas, pulmón y colon y recto durante el año el 2012(4). Alrededor del 84% (4) de esos casos ocurrieron en país sub-desarrollados, incluyendo varios países latino-americanos incluyendo Centro-América, Sur-América y el Caribe (93,94). El CC fue el cáncer femenino más frecuente en Latino-América y el Caribe con 68.818 (12,2%) nuevos casos y 28.565 (9,9%) muertes en el año 2012(4). De acuerdo con la IARC (4) en el 2012, Nicaragua y México fueron los países de Centro-América que presentaron la tasa o rata estandarizada por edad/100.000 casos (siglas en inglés ASR-W) con 36,2 and 33,3. Entre los países del área del Caribe, Jamaica tuvo una ASR-W de 26,3. En Sur-América fueron Bolivia y Venezuela con 47,7 and 32,8 ASR-W, respectivamente. IARC reportó 4.973 nuevos casos (33,4% de todos los canceres femeninos, 2º después del de mamas) y 1.789 muertes (36% de todos los canceres femeninos, 2º después del de mamas) por CC en Venezuela para el 2012(4).

La persistencia de la infección por el VPH-HR es considerada uno de los factores causales más importante del CC pre-invasivos e invasivos. Más de 210 diferentes tipos de VPH (12) han sido descritos. Aproximadamente 40 genotipos han sido identificados que afectan el área ano-genital y están asociados con la producción de lesiones en ano, vulva, vagina y cuello uterino, produciendo verrugas genitales, Neoplasias Intraepiteliales Vulvares, Vaginales y Cervicales (NIC) y, cáncer (13,14). Trece genotipos de VPH han sido considerado como carcinogénicos o probables carcinogénicos, y son la causa de casi la totalidad de todos los CC Invasivos (CCI) en todo el mundo (15).

A pesar que la etiología del CC está bien establecida, la infección por el VPH no es suficiente para el desarrollo del cáncer. Factores adicionales se necesitan y contribuyen en la progresión de la infección del VPH hasta llegar al CIS y CCI. La patogénesis de los diferentes grados de NIC, CIS y CCI refleja la dinámica de la persistencia del virus y su integración al genoma de la célula, exposición a cofactores adicionales, respuesta inmune del huésped, y eventos genéticos y somáticos acumulativos (16). Entre los factores relacionados al

virus, que contribuyen a la progresión en la infección hasta llegar al cáncer se mencionan el tipo de virus, variante viral, persistencia del virus, y carga viral (17, 18). Factores adicionales (ambientales o exógenos y factores propios del huésped) que incrementan el riesgo que incluyen infección por otros agentes de transmisión sexual tales como el Virus del Herpes Genital o tipo 2 y Chlamydia trachomatis (19-21), multiparidad (22), uso actual o reciente de anticonceptivos orales (23), cigarrillo (24,25), múltiples compañeros sexuales (25), edad de la primera relación sexual (25), y estados de inmunosupresión (21).

La mayoría de los NIC 2 o de mayor grado o severidad, CIS y CCI están asociados a los tipos más oncogénicos del VPH o de Alto Riesgo (VPH-AR), los cuales incluye los alpha-9 (HPV 16,31,33,35,52,58,67) y alpha-7 (18,39,45,59,68,70) (26). El VPH 16 y 18 seguidos del 31 and 45 son los más frecuentemente encontrados, en más del 80% de los CC (27).

El VPH está considerado dentro de los 11 agentes infecciosos con capacidad carcinogénica según la IARC (28). Es en 1977, Winkelstein y col. (29,30) menciona por primera vez, la relación del cigarrillo con el cáncer del cuello uterino (CaCU).

De acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer, se produjeron 171.000 muertes causadas por el consumo del cigarrillo para el 2015(31). En el siglo 20, el consumo del cigarrillo provocó la muerte a 100 millones de personas y matará alrededor de 1 billón en el siglo 21, si la tendencia continua (31). El consumo del tabaco es responsable de 6 millones de muerte prematuras y el 80% ocurre en países de bajos y medianos ingresos; para el 2030 se calcula que el número de muertes prematuras aumente a 8 millones (31).

En este manuscrito, analizamos como el cigarrillo por si solo o como co-factor en especial su interacción con el Virus del Papiloma Humano (VPH) juega un papel en el origen del CaCU; para ello se realizó una amplia revisión bibliográfica nacional, latinoamericana e internacional.

#### Cáncer del Cuello Uterino y Cigarrillo

Desde 1977, investigadores de Asia, Europa, Latinoamérica y Norteamérica han confirmado los hallazgos epidemiológicos de Winkelstein (29,30). Entre 1985 y 1997, la IARC condujo una serie de estudios casos-controles (32-35) sobre cáncer In Situ e invasivo del cuello uterino (CU), donde los autores

concluyen que las fumadoras tienen un riesgo más elevado de padecer CaCU, inclusive después de controlar el fuerte efecto del VPH y otros co-factores que intervienen en la progresión del CaCU, al comparar con el riesgo en la no fumadoras; ellos sugieren que el CaCU tipo epidermoide se agregará a la lista de los cánceres asociados al cigarrillo pero no así, el adenocarcinoma.

En 2003, Plummer y col (36) en el primer estudio multicéntrico de caso-control concluyeron que el VPH es un factor necesario para que se desarrolle el CaCU y que el fumar cigarrillo es un factor de riesgo que puede bien sea, incrementar el riesgo de adquirir el VPH o incrementar el riesgo que el VPH progrese de la simple infección al cáncer. Plummer y col (36) encontraron que las pacientes con presencia de VPH que fuman tienen el riesgo aumentado de desarrollar el CaCU, por lo tanto, mencionan que el cigarrillo actúa como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad en paciente que presente el VPH. Esto los llevó a concluir que el carcinoma epidermoide del CU debe ser agregado a la lista de los cánceres asociados al cigarrillo. En 2004, IARC (37) vuelve a incluir el CaCU dentro de la lista de los cánceres relacionados con el cigarrillo. Harris y col (38) encontraron en las pacientes con VPH positivo, el cigarrillo estaba asociado con NIC 1, 2 y 3, al comparar el estatus de fumador, el número de paquetes fumados por año y el número de cigarrillos diarios fumados (>10 cigarrillos x día), este último factor de riesgo fue el más fuertemente asociado al riesgo de presentar NIC. En este estudio, parece no encontrarse que la asociación entre el cigarrillo y el NIC está mediada por una respuesta inmunológica si no sugiere un efecto adverso del VPH de alto riesgo sobre la carcinogénesis del CU.

En 2006, Rajkumar y col (49) en un re-análisis de 12 estudios colaborativos demostraron que no hay diferencia entre los tipos histológicos más comunes de Ca invasivos del cérvix, número de compañeros sexuales, edad de la 1ª relación sexual, edad del 1er parto, índice de masa corporal, y uso de anticonceptivos orales, pero no así, el consumo del cigarrillo, el cual, está asociado al incremento del riesgo de padecer un CaCU epidermoide, pero no para el adenocarcinoma.

Aunque Syrjänen y col (90) en el 2007 concluyeron que el cigarrillo no era un factor de riesgo independiente para el CIN 2+ excepto para las mujeres que resultaron ser VPH positivas y fumadoras activas; resultados similares a los reportados por Harris y col (38) in 2004.

Vaccarella y col (41) en el 2008, reportaron un análisis de 13 encuestas del IARC sobre la prevalencia del VPH realizadas en 11 países entre 1993 y 2005, ellos concluyeron que consumo de cigarrillo está asociado en una forma moderada con la prevalencia de la infección del VPH. También reportaron que en las fumadoras activas, el riesgo de tener el VPH aumenta en proporción al número de cigarrillos fumados por día. En aquellas que fuman 15 o más cigarrillos, tienen 2 veces incrementado el riesgo que con respecto con las que nunca han fumado. Este estudio demuestra que el fumar interfiere con la prevalencia del VPH. El mismo año, Kapeu y col (42) en mujeres de los países nórdicos, confirman que el cigarrillo es un factor de riesgo independiente para desarrollar el CaCU sobre todo en aquellas fumadoras con presencia del VPH oncogénico.

Xi y col (43) en el año 2009, reportaron que la carga viral para VPH 16 y 18 estaba asociada en aquellas pacientes fumadoras, pero no así, con las que habían dejado el cigarrillo, aunque la carga viral no parecía variar apreciablemente con la cantidad de cigarrillos y la duración del hábito.

En un estudio más reciente, Collins y col (44), realizado en 2.011 mujeres entre los 15 y 19 años seguidas periódicamente hasta 1997, se concluyó que no hay evidencias que sugieran que el riesgo de adquirir la infección del VPH de cualquier tipo incrementa con el número de paquetes/año fumados o la duración del hábito.

#### Carcinogénesis

La asociación entre el cigarrillo y el CaCU se ha establecido en bases a estudios epidemiológicos sobre en relación al número de cigarrillo por día consumidos y el tiempo de exposición al cigarrillo o hábito (45). El interés en el cigarrillo como factor o co-factor en la carcinogénesis cervical se debe: 1.- a la fuerte asociación epidemiológica que hay entre el cigarrillo, los NIC y el CaCU, 2.- el efecto biológico posible de los componentes carcinogénicos de la nicotina detectados en el moco cervical de las fumadoras.

El mecanismo exacto de como el cigarrillo puede llevar a la inducción de NIC y CaCU todavía es desconocido; se han formulado varias teorías o mecanismos (45). Se han sugerido algunos mecanismos moleculares de como el cigarrillo puede contribuir o formar parte de la carcinogénesis (46). Uno de ellos es la exposición directa del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de las células del epitelio del CU a la nicotina y cotinina y, el otro, es la

exposición de los metabolitos resultantes de la reacción de los otros componentes del cigarrillo como son los hidrocarbonados policíclicos aromáticos (PAH), y las aminas aromáticas produciendo efectos potencialmente mutagénicos.

El moco cervical de las fumadoras contiene cantidades medibles de los componentes del cigarrillo y sus metabolitos tales como el Benzo(α)pireno (BaP), nicotina y sus derivados tales como la nitrosamina 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (47). La sobre-regulación del BaP sobre la amplificación del genoma del VPH puede incrementar la probabilidad de la integración del VPH al genoma de la célula huésped (48). El efecto a la exposición a la nicotina a largo plazo podría afectar la proliferación celular, inhibir la apoptosis, estimular el VEGF con incremento de los microvasculatura

Otros mecanismos que pueden explicar la carcinogénesis del CaCU relacionada al cigarrillo, serían con las anomalías en los sistemas inmunes sistémico y celular de la fumadora que incluye un desbalance sistémico, sobre la producción de pro y anti citosinas inflamatorias, elevado número de linfocitos T supresores/tóxicos, supresión de la actividad de los linfocitos T, disminución del número de los linfocitos T helper, disminución del número de los linfocitos killer naturales y niveles bajos de otras inmunoglobulinas diferentes a la E (49). Estos efectos pueden resultar en una disminución sustancial en el número de células de Langerhans en el CU de las fumadoras (50). Otro mecanismo posible para explicar la relación entre el CaCU y el cigarrillo sería la metilación aberrante del ADN inducida por el VPH. La metilación aberrante del gen tumoral supresor p16 (CDNK2A), está fuertemente asociado en las pacientes fumadoras activas con el CaCU escamoso y NIC de alto grado (51).

El cigarrillo parece afectar negativamente la historia natural del VPH; la regresión las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG) en un plazo de 2 años es significativamente más baja en las fumadoras que en las que nunca han fumado (52), sin embargo, la eliminación de la infección del VPH permanece como punto conflictivo (46), algunos autores mencionan que el cigarrillo no influye la duración de la infección del VPH (44) pero otros reportan que retarda el aclaramiento o eliminación de la infección (53).

La formación de ADN dañado por alteración covalente del ADN celular es considerada como el paso más temprano para carcinogénesis química, por

lo tanto, la detección del ADN dañado provee una evidencia de la exposición del CU a elementos carcinógenos (46). Prokopczyk y col. (47) han demostrado la presencia de niveles significativamente más elevados de ADN dañado en el CU de fumadoras que en las no fumadoras. Sin embargo, no reportaron diferencia significativa en los niveles de ADN dañado entre las pacientes HPV positivas y las HPV negativas, sugiriendo que el ADN dañado por el cigarrillo no está relacionado con la infección del VPH.

La susceptibilidad a alteraciones genéticas en las fumadoras es otro importante elemento. El riesgo de desarrollar un CaCU puede estar modificado o alterado en las fumadoras por la presencia de variantes genéticas como la de la interleuquina (IL)-2 o el polimorfismo en el cromosoma 8q24 (54). En el 2010, se encontró que el tumor supresor p53, la histidina frágil y el IL-10 estaban expresados por debajo de lo normal pero la ciclooxigenasa-2 y el Ki-67 se encontraron sobre-expresados en fumadoras en comparación con las no fumadoras que tenían el diagnóstico de NIC (55).

Factores familiares y sociales son determinantes en el hábito del cigarrillo. Ser divorciado, ser de edad madura, tener amigos o familiares fumadores, tener padres fumadores, están asociados con el hábito del cigarrillo, siendo el amigo fumador es factor más importante que influencia en la adquisición del hábito en especial en mujeres jóvenes (56). Se ha demostrado que las fumadoras tienen menor tendencia y pobre actitud ante la realización de la citología vaginal (57).

El uso de contracepción hormonal se ha implicado como un co-factor en el desarrollo del CaCU. Appleby y col. (58) analizaron 24 estudios realizados en diferentes países donde se incluyeron 16.573 mujeres con CaCU y 35.509 mujeres sin CaCU, concluyeron que riesgo relativo para el CaCU está aumentado en las fumadoras que usa anticonceptivos orales. El factor nutrición parece ser otro co-factor importante en la carcinogénesis del CU. El estrés oxidativo inducido por deficiencia de micronutrientes anti-oxidativos pudiera cambiar el balance normal y favorecer a la célula infectada por el VPH transformarse e iniciar el proceso de carcinogénesis (59). La deficiencia de folato y vitamina B12 podría incrementar el riesgo de infección o persistencia de ella, producida por múltiples tipos del virus o una elevada carga viral de VPH-AR (60).

Se ha demostrado que las células TH están involucradas en la defensa contra la infección del VPH (61). La inmunosupresión, en particular, la depleción

de las células TH pueden interactuar con la infección del VPH, incrementando el riesgo del CaCU. Se ha demostrado que las mujeres HIV positivas y fumadoras, y en especial aquellas que tiene niveles bajos de las células TH bajas, tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar o presentar recurrencia de lesiones precancerosas o cancerosa del CU (62).

El cigarrillo también afecta la sobrevida de las pacientes con CaCU invasivo. Coker y col. (63) analizaron 226 mujeres con diagnóstico de CaCU invasivo y encontraron después de ajustar la edad, el estadio del cáncer, tipo histológico, raza, tratamiento recibido, fumadora activa, que hubo un 35% más de probabilidades de muerte por cualquier causa y un 21% más de probabilidades de morir por el CaCU en las fumadoras activas al compararlas con la no fumadoras.

Los mecanismos de acción del cigarrillo en la carcinogénesis del CaCU, así como también el papel que juega el VPH en ellos parece ser complejos y multifactoriales. Factores genéticos, inmunológicos y dietéticos parecen estar asociados a la susceptibilidad de epitelio cervical a la infección viral y a las alteraciones carcinogénicas inducidas por el cigarrillo en aquellas mujeres fumadoras activas (46). La adquisición de la infección del VPH-AR es un evento independiente al hábito de fumar, sin embargo, la progresión de la infección es favorecida en la fumadora activa pero no en la antigua fumadora (46).

El elevado riesgo que tienen las fumadoras activas para desarrollar CaCU ha sido demostrado en numerosos estudios casos-controles realizados alrededor del mundo (64). Se ha mencionado que la relación entre el cigarrillo y el CaCU pueda ser casual, o sea, no refleja un factor o elemento de riesgo independiente entre las pacientes infectadas con el VPH o pueda reflejar un efecto del cigarrillo sobre la infección del virus. Sin embargo, la asociación entre el cigarrillo y el CaCU se puede deber o que refleje un efecto directo o factor de riesgo independiente a la infección por VPH (64,65)

Según IARC, en el 2009 1.1 billones de personas en mundo eran fumadores activos, el 20% eran mujeres y el mayor consumo de cigarrillos en mujeres se ubicó en el continente europeo y americano con un 40% y 26%, respectivamente, con incremento más sustancial en el grupo de las mujeres jóvenes (65); por supuesto, esto representa un elemento o factor de preocupación ya que esto va o podría impactar en la incidencia de las lesiones premalignas y malignas del

CU en el futuro, por lo que habría que intensificar los esfuerzos preventivos.

El hábito del cigarrillo es un co-factor bastante importante en la carcinogénesis del CaCU, por lo tanto, debe ser tomado en cuenta en los futuros estudios e investigaciones. El médico debe entender los efectos negativos del cigarrillo en la carcinogénesis del CaCU en aquellas mujeres fumadoras activas que tengan un diagnóstico de Ca, NIC o infección por VPH, de esa manera él podrá jugar un rol activo en la recomendación o invitación a que abandone el hábito del cigarrillo.

## Referencias

- 1.- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jermal A. Cancer statistics, 2014. *Ca Cancer Clin* 2014; 64:9-29.
- 2.- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 3.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistic. *Ca Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
- 4.- Glocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Revisado el 27-05-2015.
- 5.- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaran C, Harikumar, KH, Tharakan ST, Lai LO, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires a major lifestyles changes. *Pharmac Res*. 2008. 25(9):2097-2116.
- 6.- Chen RJ, Chang LW, Lin P, Wang YJ. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *J Oncol* 2011: Article ID: 654931. Doi:10.1155/2011/654931
- 7.- IARC, tobacco smoking and tobacco smoke, IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to human, Vol 83, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2004.
- 8.- Ayanian JZ, Cleary PD. Perceived risks of heart disease and cancer among cigarette smokers. *JAMA* 1999; 281:1019-1021.
- 9.- Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GI, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42:218-224.
- 10.- Oliveira P, Colaco A, Chávez R, Guedes-Pinto H, De La Cruz LF, López C. Chemical carcinogenesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2007; 79(4): 593-616.
- 11.- Sutandyo N. Nutritional carcinogenesis. *Acta Med Indonesiana*. 2010; 42(1):36-42).
- 12.- International Human Papillomavirus Reference Center. Disponible en

- <http://www.hpvceneter.se/html/refclones.html>.  
Revisado diciembre 20161
- 13.- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 11: L1–15.
  - 14.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
  - 15.- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927-935.
  - 16.- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic Inflammation: A common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56:69-83.
  - 17.- Winer RI, Xi LF, Shen Z, Stern JE, Newman I, Feng Q, Hughes JP, Koutsky LA. Viral load and short-term natural history of type-specific oncogenic human papillomavirus in a high-risk cohort of midadult women. *Int J Can* 2013; 134(8):1889-1898.
  - 18.- Shlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Viral load as predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 103:519-524.
  - 19.- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89:191-199.
  - 20.- Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, Porto L, Monsalve L. Relación entre el herpes simple tipo 2y las lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2006; 23(4):253-258.
  - 21.- Núñez-Troconis J. Cervical intraepithelial neoplasia: Chlamydia trachomatis and other co-factors. *Invest Clin* 1995; 36: 101–116. (in Spanish with English abstract).
  - 22.- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 119:1108-1124.
  - 23.- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007; 370:1609-1621.
  - 24.- Núñez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B. Smoking as a risk factor for invasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79:57–60
  - 25.- Núñez JT, Delgado M, Girón H, Pino G. Prostitution and others co-factors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2004; 44:239-243.
  - 26.- Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomavirus. *J Clin Virol* 2005; 32S:S1-S6.
  - 27.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370(9590):890–907.
  - 28.- International Agency for Research on Cancer. IARC: Monograph on biological agents: a review of human carcinogens. Lyon, France: International Agency for Cancer Research; 2012.
  - 29.- Winkelstein W, Sacks ST, Ernster L, Selvin S. Correlations of incidence for selected cancers in the nine areas of the third national cancer survey. *Am J Epidem* 1977;105(5):407-419.
  - 30.- Winkelstein W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidem.* 1977;106(4):257-259.
  - 31.- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2015. Atlanta. GA. American Cancer Society. 2015.
  - 32.- Bosch FX, Muñoz N, de Sanjose S, Izarzugara I, Gili M, Viladu P, Tormo MJ, Moreo P, Asuncion N, Gonzalez LC, Tafur L, Kaldor JM, Guerrero E, Aristizabal N, Santamaria M, Alonso De Ruiz P, Shah K. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992;52: 750–758.
  - 33.- Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, El Gueddari B, El Gahzi A, Deacon J, Castellsagué X, Walboomers JM. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998;75: 546–554.
  - 34.- Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Walboomers JM. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case–control study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90: 50–57.
  - 35.- Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69: 114–119.
  - 36.- Plummer M, Herrero R, Francheschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjose S, Muñoz S for the IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. *Cancer Causes Control* 2003; 14:805-814.
  - 37.- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2004; 83:743-787. Press, Lyon, France.
  - 38.- Harris TG, Kulasingam SH, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, Koutsky LA. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159(9):834-842
  - 39.- Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, International Collaborative of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with

- squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 120:885-891.
- 40.- Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(10): 723-735. doi:10.1007/s10654-007-9180-8
- 41.- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJ, Franceschi S, IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):536-546.
- 42.- Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, Lenner P, Löve A, Mahlamaki E, Thoresen E, Tryggvadottir L, Wadell G, Youngman L, Lehtinen M. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol* 2008;169(4):480-488.
- 43.- Xi LF, Koutsky LA, Castle PE. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3490-3496.
- 44.- Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European J Cancer*. 2010;46(2):405-411.
- 45.- Bittencourt-Campaner A, Eras AE, Lecciolle-Paganini CB, Galvão MA, The effect of cigarette smoking on cell proliferation in normal uterine cervix epithelium. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284:119-123. DOI 10.1007/s00404-010-1586-y.
- 46.- Fonseca-Moutinho JA. Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011. ID 847684. Doi:10.5402/2011/847684.
- 47.- Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Nat Cancer Institute*. 1997;89(12):868-873.
- 48.- Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[ $\alpha$ ] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* 2008;82(2):1053-1058.
- 49.- Zeidel A, Beilin A, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):959-964.
- 50.- Poppe WA, Drijkoningen M, Ide PS, Lauweryns JM, Van Assche FA. Langerhans' cells and L1 antigen expression in normal and abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(3):207-213.
- 51.- Lea JS, Coleman R, Kurien A, Schorge JO, Miller DS, Minna JD, Muller CY. Aberrant p16 methylation is a biomarker for tobacco exposure in cervical squamous cell carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):674-679.
- 52.- Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsuhashi A, Fuji T, Iwasaka T, Yaeqashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa Y, Yoshikawa H, Japan HPV and Cervical cancer (JHACC) Study Group. tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci*. 2010;101(9):2065-2073.
- 53.- Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(9):839-846.
- 54.- Hussain SK, Madelaine MM, Johnson LG, Du Q, Malkiki M, Wilkenson HW, Farin FM, Carter JJ, Galloway DA, Daling JR, Petersdorf EW, Schawrtz SM. Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(7): 1790-1799.
- 55.- Samir R, Asplund A, Tot T, Pekar G, Hellberg D. Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotidine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6): 579.e1-570.e7.
- 56.- Oh DL, Heck JE, Dressler C, Allwright S, Haqlund M, Del Mazo SS, Kralikova E, Stucker I, Tamanq E, Gritz ER, Hashibe M. Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2010; 17:10:74. doi:10.1186/1471-2458-10-74.
- 57.- Marteau TM, Hankins M, Collins B. Perceptions of risk of cervical cancer and attitudes forward cervical screening a comparison of smokers and non-smokers. *Fam Pract*. 2002;10(1):18-22.
- 58.- Appleby P, Beral P, de González BA, Colin D. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet*. 2007;370(9599):1591-1592.
- 59.- Perluigi M, Giorgi A, Blarmino C, De Marco F, Foppoli C, Di Domenico F, Butterfield DA, Schininà ME, Cini C, Coccia R. Proteomics analysis of protein expression and specific protein oxidation in human papillomavirus transformed keratinocytes upon UVB irradiation. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1809-1822.
- 60.- Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci*. 1991;15(1-2):43-60.
- 61.- Kast WM, Feltkamp MCW, Resing ME, Vierboom MPM, Brandt RMP, Melief JM. Cellular immunity against human papillomavirus associated cervical cancer. *Semin Virol*. 1996;7(2):117-123.
- 62.- Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arriastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the



- human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):338-344.
- 63.- Coker AL, de Simone C, Eggleston KS, Hopenhayn C, Nee J, Tucker T. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer:1995-2005. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):365-369. e.
- 64.- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. 2004;43: 743-792.
- 65.- IARC Monographs on tobacco smoking. IARC Working Groups. 2016:43-211 Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-6.pdf>.
-