

Fumo di sigaretta e tumore rinofaringeo: una revisione sistematica e metanalisi

Irene Possenti, Anna Martini, Silvano Gallus, Alessandra Lugo

Riassunto

Introduzione: Il tumore rinofaringeo è una neoplasia maligna relativamente rara ma aggressiva, con un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti. La presente revisione sistematica e metanalisi mira a fornire una stima aggiornata dell'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumore rinofaringeo.

Metodi: È stata condotta una revisione sistematica e metanalisi di tutti gli studi epidemiologici pubblicati sull'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumore rinofaringeo pubblicati fino al 2023. Questa revisione è stata condotta utilizzando una metodologia innovativa composta da una revisione a ombrello e una revisione sistematica tradizionale. Sono state calcolate le stime aggregate del rischio relativo (RR) e dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a seconda dell'abitudine al fumo, utilizzando modelli metanalitici a effetti casuali.

Risultati: Un totale di 40 studi è stato incluso nella metanalisi. Le stime aggregate del RR di tumore rinofaringeo sono risultate pari a 1,63 (IC al 95%: 1,41-1,89) per i fumatori e 1,28 (IC al 95%: 1,09-1,49) per gli ex fumatori, rispetto ai non fumatori.

Conclusioni: Questa metanalisi fornisce evidenze robuste sull'associazione tra il fumo di sigaretta e il rischio di tumore rinofaringeo, sottolineando l'importanza della promozione della cessazione del fumo e delle politiche di controllo del tabagismo per la prevenzione di questa neoplasia.

Cigarette smoking and nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis

Irene Possenti, Anna Martini, Silvano Gallus, Alessandra Lugo

Abstract

Introduction: Nasopharyngeal cancer is a relatively rare but aggressive malignancy with a significant impact on patients' quality of life. This systematic review and meta-analysis aim at providing an updated estimate of the association between cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal cancer.

Methods: A systematic review and meta-analysis of all published epidemiological studies on the association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer risk, published up to 2023, was performed. This review was conducted using an innovative methodology combining an umbrella review and a traditional systematic review. Pooled estimates of relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) according to smoking status were calculated using random-effects meta-analytic models.

Results: A total of 40 studies were included in the meta-analysis. Pooled RR estimates of nasopharyngeal cancer were 1.63 (95% CI: 1.41-1.89) for current smokers and 1.28 (95% CI: 1.09-1.49) for former smokers, compared with never smokers.

Conclusions: This meta-analysis provides robust evidence on the association between cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal cancer, highlighting the importance of smoking cessation promotion and tobacco control policies for the prevention of this malignancy.

Introduzione

Il tumore rinofaringeo è una neoplasia maligna che origina nelle cellule epiteliali che ricoprono il pavimento e la superficie della rinofaringe. La sua incidenza è relativamente bassa, con poco più di un caso ogni 10.000 persone diagnosticato ogni anno in tutto il mondo [1]. La sua distribuzione geografica, tuttavia, varia considerevolmente, con le regioni dell'Asia orientale e del Sud-Est asiatico che presentano i tassi di incidenza più elevati [2]. Il tumore rinofaringeo comporta significative conseguenze sulla qualità di vita dei pazienti ed è noto per essere alquanto aggressivo, con una sopravvivenza stimata a 5 anni del 63% [3].

La patogenesi esatta del tumore rinofaringeo rimane a oggi sconosciuta, data la complessità dei fattori di rischio coinvolti. Fra questi, i più esplorati in letteratura sono il contatto con il virus Epstein-Barr, l'ereditarietà, il consumo di alcool e l'esposizione a sostanze chimiche ambientali [2, 4-6]. Uno dei fattori di rischio ampiamente studiati associati allo sviluppo di tu-

mori delle vie respiratorie, compresa la rinofaringe, è il fumo di sigaretta [7-10]. Esso infatti contiene una vasta gamma di sostanze chimiche nocive, tra cui numerosi carcinogeni noti, che possono penetrare nelle vie respiratorie superiori. Queste sostanze possono causare danni al DNA e promuovere lo sviluppo di cellule tumorali [10]. Fra gli studi che studiano i rischi di tumore associati al fumo di sigaretta, la maggior parte trattano il tumore rinofaringeo esclusivamente come parte dei tumori del complesso "testa e collo", del tratto aero-digestivo superiore o della faringe. È quindi necessario aggiornare l'evidenza sull'argomento, per fornire nuove stime complete e precise sulla quantificazione del rischio di tumore rinofaringeo associato al fumo di sigaretta.

Obiettivo

L'obiettivo di questa metanalisi è quello di fornire la stima più accurata e aggiornata dell'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumore rinofaringeo.

Metodi

È stata condotta una revisione sistematica e metanalisi di tutti gli studi epidemiologici (studi caso-controllo o studi di coorte) pubblicati sull'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumore rinofaringeo. Questa revisione è stata condotta utilizzando una metodologia innovativa che combinava una revisione a ombrello e una revisione sistematica tradizionale, con lo scopo di identificare il maggior numero di articoli pubblicati sull'argomento [11]. Dalla revisione a ombrello sono stati identificati 57 *report*, che includevano revisioni sistematiche, metanalisi, analisi *pooled* o *report* di organismi internazionali, riguardanti l'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumori localizzati in qualsiasi sede del tratto aero-digestivo superiore. Da questi *report* sono stati estratti tutti gli articoli originali che trattavano specificamente il tumore rinofaringeo. Successivamente, è stato condotto un aggiornamento della letteratura scientifica, che comprendeva studi sull'associazione tra fumo di sigaret-

Introduction

Nasopharyngeal cancer is a malignant neoplasm that originates in the epithelial cells lining the floor and surface of the nasopharynx. Its incidence is relatively low, with just over one case per 10,000 people diagnosed each year worldwide [1]. Its geographical distribution, however, varies considerably, with the regions of East and South-East Asia having the highest incidence rates [2]. Nasopharyngeal cancer has significant consequences on patients' quality of life and is known to be quite aggressive, with an estimated five-year survival rate of 63% [3].

The exact pathogenesis of nasopharyngeal cancer remains unknown to date, given the complexity of risk factors involved. Among these, the most explored in the literature are contact with the Epstein-Barr virus, heredity, alcohol consumption and exposure to

environmental chemicals [2, 4-6].

One of the most widely studied risk factors associated with the development of cancers of the respiratory tract, including the nasopharynx, is cigarette smoking [7-10]. It contains a wide range of harmful chemicals, including numerous known carcinogens, which can enter the upper respiratory tract. These substances can cause DNA damage and promote the development of cancer cells [10]. Among the studies investigating cancer risks associated with cigarette smoking, the majority treat nasopharyngeal cancer exclusively as part of cancers of the head and neck complex, upper aero-digestive tract or pharynx. There is therefore a need to update the evidence on this topic, to provide new comprehensive and accurate estimates of the quantification of the risk of nasopharyngeal cancer associated with cigarette smoking.

Objective

The aim of this meta-analysis is to provide the most accurate and up-to-date estimate of the association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer risk.

Methods

A systematic review and meta-analysis of all published epidemiological studies (case-control or cohort studies) on the association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer risk was conducted. This review was conducted using an innovative methodology that combines an umbrella review and a traditional systematic review, with the aim of identifying the highest number of published articles on the topic [11]. The umbrella review identified 57 reports, which included systematic reviews, meta-analyses, pooled analyses or reports from international bodies, regarding the association between cigarette smoking and

ta e rischio di tumore rinofaringeo pubblicati a partire dal 2016 fino al 2023, al fine di identificare eventuali nuove pubblicazioni rilevanti. Dopo aver unito gli articoli originali considerati nei report con quelli identificati attraverso l'aggiornamento della letteratura, è stato effettuato un processo di selezione basato su criteri di eleggibilità predefiniti [11]. Sono state quindi calcolate le stime aggregate del rischio relativo (RR) e dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a seconda dell'abitudine al fumo, utilizzando modelli metanalitici a effetti casuali.

Risultati

Dal processo di selezione sono stati inclusi un totale di 40 articoli originali, tra i quali 33 erano studi caso-controllo e 7 erano studi di coorte. Gli studi coprivano un arco temporale dal 1982 al 2021 e fornivano dati su oltre 15.000 soggetti affetti da tumore rinofaringeo. Tra gli articoli inclusi, 17 studi hanno fornito una misura dell'associazione, o informazioni sufficienti per ricavarla, sul rischio di tumore rinofaringeo per i fumatori, 15 per gli ex fu-

the risk of cancers located anywhere in the upper aero-digestive tract. From these reports, all original articles that specifically addressed nasopharyngeal cancer were extracted. Subsequently, an update of the scientific literature, which included studies on the association between cigarette smoking and risk of nasopharyngeal cancer published from 2016 until 2023, was conducted in order to identify any new relevant publications. After combining the original articles considered in the reports with those identified through the literature update, a screening process was carried out based on a priori-defined eligibility criteria [11]. Aggregate estimates of relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) according to smoking habit were then calculated using random-effects meta-analytic models.

Results

After the screening process, a total of

matori e 38 per chiunque abbia mai fumato (fumatori ed ex fumatori insieme), rispetto ai non fumatori. Nelle Figure 1 e 2 sono riportati i RR di tumore rinofaringeo, complessivi e stratificati per disegno di studio, rispettivamente per i fumatori e per gli ex fumatori, confrontati con i non fumatori. Le stime aggregate del RR di tumore rinofaringeo per i fumatori confrontati con i non fumatori sono risultate pari a 1,63 (IC al 95%: 1,41-1,89) per tutti gli studi combinati, 1,62 (IC al 95%: 1,37-1,91) per i 12 studi caso-controllo e 1,95 (IC al 95%: 1,22-3,10) per i 5 studi di coorte (p-value del test per la differenza fra disegni di studio pari a 0,46).

Le stime aggregate del RR di tumore rinofaringeo per gli ex fumatori confrontati con i non fumatori sono risultate pari a 1,28 (IC al 95%: 1,09-1,49) per tutti gli studi combinati, 1,33 (IC al 95%: 1,11-1,59) per i 12 studi caso-controllo e 1,07 (IC al 95%: 0,78-1,46) per i 3 studi di coorte (p-value del test per la differenza fra disegni di studio pari a 0,24). Le stime aggregate del RR di tumore rinofaringeo per coloro che abbiano mai fumato (fumatori ed ex fumatori insieme) confrontati con i non fumatori sono risultate pari a 1,62 (IC al 95%: 1,41-1,87) per tutti gli studi combinati, 1,64 (IC al 95%: 1,41-1,91) per i 34 studi caso-controllo e 1,46 (IC al 95%:

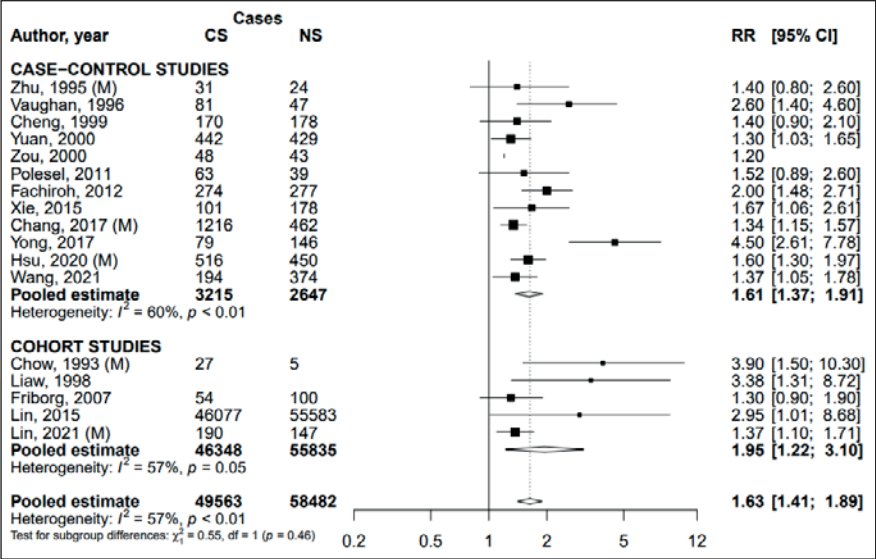


Figura 1 Forest plot dei rischi relativi (RR) di tumore rinofaringeo per i fumatori (CS) rispetto ai non fumatori (NS), con stime complessive e aggregate per disegno di studio. CI: Intervallo di confidenza; M: maschi.

Figure 1 Forest plot and relative risks (RR) of nasopharyngeal cancer for current smokers (CS) versus never smokers (NS), overall and aggregated by study design. CI: confidence intervals; M: males.

40 original articles were included, of which 33 were case-control studies and 7 were cohort studies. The studies covered a time span from 1982 to 2021 and provided data on more than 15,000 subjects with nasopharyngeal cancer. Of the included articles, 17 studies provided a measure of association, or sufficient information to derive it, on the risk of nasopharyngeal cancer for current smokers, 15 for former smokers, and 38 for ever smokers (current smokers and former smokers combined), compared to never smokers.

Figure 1 and 2 show the RRs of nasopharyngeal cancer, overall and stratified by study design, for current and former smokers, respectively, compared with never smokers. The pooled estimates of the RR of nasopharyngeal cancer for current smokers compared to never smokers were 1.63 (95% CI: 1.41-1.89) for all studies combined, 1.62 (95% CI: 1.37-1.91) for the 12 case-control studies and 1.95 (95% CI: 1.22-3.10) for the 5 cohort studies (p-value of heterogeneity between study designs equal to 0.46).

1,00-2,12) per i 4 studi di coorte (p-value del test per la differenza fra disegni di studio pari a 0,57).

Discussione

La revisione sistematica e metanalisi descritta in questo progetto fornisce le evidenze più aggiornate, complete e accurate sull'associazione tra fumo di sigaretta e rischio di tumore rinofaringeo. L'applicazione di un disegno di studio innovativo per l'identificazione degli articoli originali ha consentito di includere nella revisione diversi studi che non erano stati identificati in precedenti metanalisi. Questa metanalisi, con 40 studi inclusi, rappresenta pertanto il più grande studio condotto fi-

nora sull'associazione fra fumo di sigaretta e tumore rinofaringeo. In futuro verranno calcolate le stime aggiornate di RR associato al fumo di sigaretta anche per gli altri siti tumorali del tratto aero-digestivo superiore, applicando la medesima metodologia di ricerca. I risultati evidenziano un aumento significativo del rischio di tumore rinofaringeo associato al consumo di sigarette. In particolare, è stato riscontrato un incremento del 63% del rischio nei fumatori, un incremento del 32% del rischio negli ex fumatori e un incremento del 62% del rischio in coloro che hanno fumato, rispetto ai non fumatori. Non sono state trovate differenze significative tra le stime fornite dagli studi caso-con-

trollo e dagli studi di coorte. Questi dati confermano e rafforzano le conclusioni di precedenti revisioni sistematiche e metanalisi sull'argomento [7,8], sottolineando inequivocabilmente che il fumo di sigaretta rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per lo sviluppo del tumore rinofaringeo. Anche se non mostrate in questo report, le analisi dose-risposta per le associazioni fra rischio di tumore rinofaringeo e selezionate caratteristiche legate al fumo di sigaretta mostrano un andamento lineare crescente per quanto riguarda intensità e durata dell'abitudine al fumo e un andamento lineare decrescente per quanto riguarda il tempo dalla cessazione. Questo sottolinea l'importanza di considerare anche il consumo moderato di sigarette come un fattore di rischio significativo. Inoltre, suggerisce che il rischio di tumore rinofaringeo diminuisca gradualmente dopo la cessazione del fumo, anche se sono necessari quasi 20 anni per tornare ad avere il livello di rischio di un non fumatore. La promozione della cessazione del fumo di sigaretta rimane una priorità in Italia e in tutto il mondo. Nonostante i

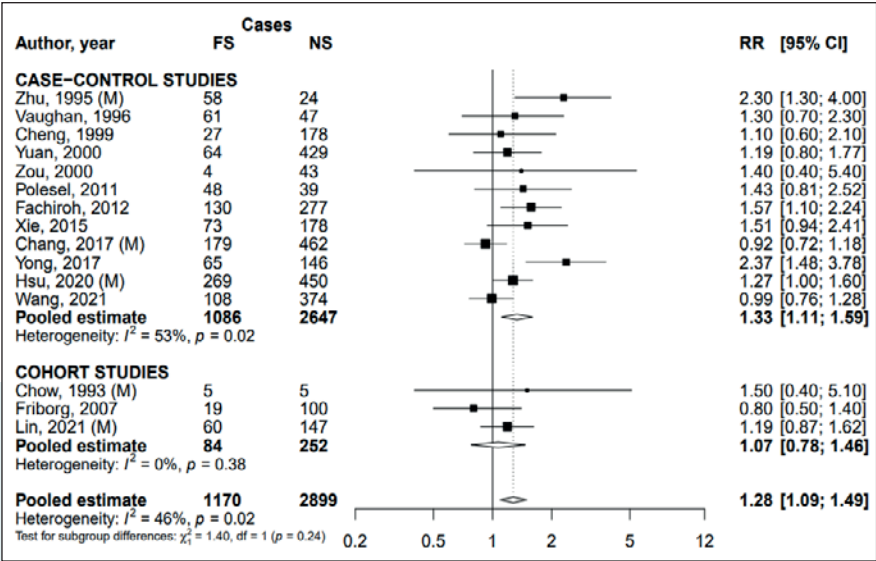


Figura 2 Forest plot dei rischi relativi (RR) di tumore rinofaringeo per gli ex fumatori (FS) rispetto ai non fumatori (NS), con stime complessive e aggregate per disegno di studio. CI: Intervall di confidenza; M: maschi.

Figure 2 Forest plot and relative risks (RR) of nasopharyngeal cancer for former smokers (FS) versus never smokers (NS), overall and aggregated by study design. CI: confidence intervals; M: males.

The pooled estimates of RR of nasopharyngeal cancer for former smokers compared to never smokers were 1.28 (95% CI: 1.09-1.49) for all studies combined, 1.33 (95% CI: 1.11-1.59) for the 12 case-control studies and 1.07 (95% CI: 0.78-1.46) for the 3 cohort studies (p-value of heterogeneity between study designs equal to 0.24). The pooled estimates of RR of nasopharyngeal cancer for ever smokers compared to never smokers were 1,62 (95% CI: 1,41-1,87) for all studies combined, 1,64 (95% CI: 1,41-1,91)

for the 34 case-control studies and 1.46 (95% CI: 1.00 -2.12) for the 4 cohort studies (p-value of heterogeneity between study designs equal to 0.24).

Discussion

The systematic review and meta-analysis described in this project provides the most up-to-date, comprehensive and accurate evidence of the association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer risk. The application of an innovative study design for the identification of original

articles made it possible to include in the review several studies that had not been identified in previous meta-analyses. This meta-analysis, with 40 studies included, therefore represents the largest study conducted until now on the association between cigarette smoking and nasopharyngeal cancer. In the future, updated estimates of RR associated with cigarette smoking will also be calculated for the other cancer sites of the upper aero-digestive tract, applying the same research methodology. The results show a significant increase in the risk of nasopharyngeal cancer associated with cigarette consumption. Specifically, a 63% increased risk was found in current smokers, a 32% increased risk in former smokers, and a 62% increased risk in ever smokers, compared to never smokers. No significant differences were found between estimates from case-control and cohort studies. These data con-

progressi significativi nella sensibilizzazione ai danni del tabacco, la prevalenza di fumatori in Italia supera ancora il 20% [12]. I risultati della nostra revisione sistematica e metanalisi forniscono ulteriori prove degli effetti dannosi del fumo di sigaretta. La prevenzione primaria attraverso programmi di cessazione del fumo e politiche di controllo del tabagismo rimane quindi fondamentale nella lotta contro le neoplasie associate al fumo di sigaretta, fra le quali il tumore rinofaringeo.

In conclusione, la presente metanalisi evidenzia l'importanza di evitare il fumo di sigaretta per prevenire lo sviluppo di sottolineando che anche un consumo moderato può aumentare significativamente il rischio. È inoltre cruciale promuovere la cessazione del fumo di sigaretta in Italia, al fine di proteggere la salute pubblica e ridurre il carico di malattie legate al tabacco.

Irene Possenti, Anna Martini, Silvano Gallus, Alessandra Lugo

Laboratorio di Ricerche sugli Stili di Vita
Dipartimento di Epidemiologia Medica
Istituto di Ricerche Farmacologiche
"Mario Negri" IRCCS

✉ irene.possenti@marionegri.it

Bibliografia

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer* 2021. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
2. Chen YP, Chan ATC, Le QT, Blanchard P, Sun Y, Ma J. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394:64-80. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30956-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30956-0)
3. American Cancer Society. Survival rates for nasopharyngeal cancer. 1 August 2022. <https://www.cancer.org/cancer/types/nasopharyngeal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
4. Carpen T, Gille E, Hammarstedt-Nordenvall L, et al. Occupational risk variation of nasopharyngeal cancer in the Nordic countries. *BMC Cancer* 2022; 22:1130. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-10209-y>
5. Chen L, Gallicchio L, Boyd-Lindsley K, Tao X, Robinson KA, Lam TK, et al. Alcohol consumption and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review. *Nutr Cancer* 2009;61:1-15. <https://doi.org/10.1080/01635580802372633>
6. Zeng YX, Jia WH. Familial nasopharyngeal carcinoma. *Semin Cancer Biol* 2002; 12:443-50. [https://doi.org/10.1016/S1044-579X\(02\)000871](https://doi.org/10.1016/S1044-579X(02)000871)
7. Long M, Fu Z, Li P, Nie Z. Cigarette smoking and the risk of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of epidemiological studies. *BMJ Open* 2017;7:e016582. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016582>
8. Xue WQ, Qin HD, Ruan HL, Shugart YY, Jia WH. Quantitative association of tobacco smoking with the risk of nasopharyngeal carcinoma: a comprehensive meta-analysis of studies conducted between 1979 and 2011. *Am J Epidemiol* 2013;178:325-38. <https://doi.org/10.1093/aje/kws479>
9. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;1-1438.
10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2012;1-538.
11. Lugo A, Bosetti C, Peveri G, Rota M, Bagnardi V, Gallus S. Dose-response relationship between cigarette smoking and site-specific cancer risk: protocol for a systematic review with an original design combining umbrella and traditional reviews. *BMJ Open* 2017;7:e018930. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018930>
12. Istituto Superiore di Sanità. Comunicato Stampa N° 39/2022 - Fumo: in Italia circa 800mila fumatori in più rispetto al 2019. Triplicato il consumo di sigarette a tabacco riscaldato. 30 maggio 2022. https://www.iss.it/en/comunicati-stampa/-/asset_publisher/fjTKmjJgSgdK/content/id/7146126

firm and reinforce the conclusions of previous systematic reviews and meta-analyses on the topic [7,8], unequivocally underlining that cigarette smoking is one of the most important risk factors for the development of nasopharyngeal cancer.

Although not shown in this report, dose-response analyses for the associations between nasopharyngeal cancer risk and selected cigarette smoking-related characteristics show an increasing linear trend in smoking intensity and duration and a decreasing linear trend in time since cessation. This underlines the importance of con-

sidering even moderate cigarette consumption as a significant risk factor. It also suggests that the risk of nasopharyngeal cancer gradually decreases after smoking cessation, even though it takes almost 20 years to return to the risk level of a never smoker.

The promotion of cigarette smoking cessation remains a priority in Italy and worldwide. Despite significant progress in raising awareness about the harms of tobacco, the prevalence of smokers in Italy still exceeds 20% [12]. The results of our systematic review and meta-analysis provide further evidence of the harmful effects of cigarette smok-

ing. Primary prevention through smoking cessation programmes and tobacco control policies therefore remains crucial in the fight against cigarette smoking-associated malignancies, including nasopharyngeal cancer.

In conclusion, this meta-analysis highlights the importance of avoiding cigarette smoking in order to prevent the development of nasopharyngeal cancer, emphasising that even moderate consumption can significantly increase the risk. It is also crucial to promote cigarette smoking cessation in Italy in order to protect public health and reduce the burden of tobacco-related diseases.

HOW TO CITE

Possenti I. Cigarette smoking and nasopharyngeal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Tabaccologia* 2024; XXII(2):30-34. <https://doi.org/10.53127/tblg-2024-A010>



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>