



Universidad
Nacional
de Córdoba



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESCUELA DE POSGRADO

**“CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS BUCAL Y SU
RELACIÓN CON EL CONSUMO DE CARNES ROJAS Y
OTROS FACTORES DE RIESGO”**

TESISTA:

OD. DANTE GUSTAVO SECCHI

DIRECTOR:

PROF. DR. HÉCTOR LANFRANCHI

CÓRDOBA, 2015



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-
NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Odontología
Escuela de Posgrado

Trabajo de tesis para optar al título de Doctor en Odontología

**CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS BUCAL Y SU RELACIÓN
CON EL CONSUMO DE CARNES ROJAS Y OTROS FACTORES DE RIESGO**

Doctorando: Odontólogo Dante Gustavo Secchi

Director: Profesor Doctor Héctor Lanfranchi

Año 2015

Asesor: Prof. Mgter. Dra. Mabel N. Brunotto (Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba)

Comisión de Seguimiento de tesis

Prof. Dra. Silvia López de Blanc (Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba)

Prof. Dra. Mgter. Sonia Muñoz (Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba)

Prof. Dra. Liliana Missana (Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Tucumán)

Tribunal de Tesis

Prof. Dra. Silvia López de Blanc (Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Córdoba)

Prof. Dra. Mgter. Sonia Muñoz (Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba)

Prof. Dra. Livia Escovich (Facultad de Odontología. Universidad Nacional de Rosario)

Dedicatoria

A mi familia.

Agradecimientos

Gracias a las personas que me acompañaron en este trabajo:

Gracias a la quien me empujó a la aventura de la tesis doctoral, el Prof Dr Héctor Lanfranchi Tizeira, mi director, por su decisivo apoyo en este trabajo de investigación.

Gracias a la Prof Mgter Dra Mabel Brunotto, por su buen criterio, su colaboración permanente y su amistad. Sin su ayuda este trabajo hubiera sido mas largo y menos rico.

Gracias a la Prof Dra Laura Aballay, quien desinteresadamente me asesoró y facilitó todo lo necesario para avanzar en la investigación.

Una especial gratitud a quien me dió mi primera oportunidad docente y guió mis pasos en la estomatología, el Prof Dr Victoriano Carrica.

Agradezco a Ana, Fernanda, Andrés Gerardo y a las otras personas integrantes del equipo de investigación del que formo parte desde hace años, por su apoyo y por permitir capacitarme en investigación.

A mis padres, Blanca y Eugenio, quienes incondicionalmente me ayudaron cuando decidí comenzar mis estudios universitarios.

Finalmente, gracias a mi esposa Alejandra y a mi hija Ma Candelaria, pilares de mi vida.

Certificado del Comité de Ética

Este proyecto de tesis se realizó dentro del marco del proyecto Métodos estadísticos para el diagnóstico temprano de enfermedades de origen multifactorial, bajo la dirección de Prof. Dra. Mabel Brunotto. Datos disponibles en el sitio web del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. <http://www.cba.gov.ar/wp-content/4p96humuzp/2012/07/INFORME-INVESTIGACIONES-2014-WEB.pdf> (último acceso marzo 2015).

ESTUDIO DE FASE 3, DE DOS GRUPOS, ABIERTO, ALEATORIZADO DE NERATINIB MÁS PACLITAXEL EN COMPARACIÓN CON TRASTUZUMAB MÁS PACLITAXEL COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA EL CÁNCER DE MAMA ErbB-2 POSITIVO METASTÁSICO O RECURRENTE A NIVEL LOCAL	RICHARDET EDUARDO ARNOLDO	IONC	IONC	WYETH RESEARCH DIVISION OF WYETH PHARMACEUTICALS INC. CLINICAL RESEARCH AND DEVELOPMENT
ESTUDIO COMPARATIVO DE MORFINA INTRATECAL CON MORFINA SISTEMICA PARA ANALGESIA POSTOPERATORIA EN CESÁREA	SANTIAGO ROBERTO GUILLERMO	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA - U.N.C.	SIN PATROCINANTE
IMPACTO DE LA ESTIMULACIÓN OLFATIVA CON LECHE MATERNA MÁS SUCCIÓN NO NUTRITIVA, EN EL CRECIMIENTO, DESARROLLO, E INDEPENDENCIA ALIMENTARIA DEL RECIÉN NACIDO PREMATUROS	RESINO CARLOS FABIÁN	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA	HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MATERNIDAD Y NEONATOLOGÍA - U.N.C.	NO POSEE
MÉTODOS ESTADÍSTICOS PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO DE ENFERMEDADES DE ORIGEN MULTIFACTORIAL	BRUNOTTO MABEL NOEMI	FACULTAD DE ODONTOLOGIA - UNC	HOSPITAL CORDOBA	UNC- UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA



Gobierno de Córdoba
 Ministerio de Salud
 Hospital Pedlátrico del Niño Jesús
 Castro Barros 650 - (5000) CORDOBA
 Tel.- Fax. 0351-4346060



Córdoba, 26 de Enero de 2007

Sra. Investigadora Principal
 Dra. Mabel Brunotto
 S...../.....D

Por la presente le informamos que hemos leído y aprobado con recomendación sobre el Consentimiento Informado del estudio clínico. **"Método estadístico para el diagnóstico temprano de enfermedades de origen multifactorial"**

- Protocolo en castellano, Versión N°1
- Brochure del Investigador, en Ingles.
- Consentimiento Informado .Versión 1
- Información para el paciente, Versión 1

Sin otro particular, saludamos a Ud. atentamente.

FIRMA POR EL COMITÉ DE ETICA DE INVESTIGACIÓN



 Firma

 Aclaración

 Cargo

26.01.07

 Fecha



Gobierno de Córdoba
Ministerio de Salud
Hospital Pediátrico del Niño Jesús
Castro Barros 650 - (5000) CORDOBA
Tel. - Fax. 0351-4346060



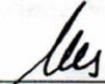
Córdoba, 26 de Enero de 2006

Integrantes del Comité de Ética de Investigación que participaron de la aprobación con recomendación sobre el Consentimiento Informado del estudio clínico: "Método estadístico para el diagnóstico temprano de enfermedades de origen multifactorial"

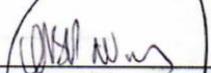
- Protocolo en castellano, Versión N°1
- Brochure del Investigador, en Ingles.
- Consentimiento Informado . Versión 1
- Información para el paciente, Versión 1

Sin otro particular, saludamos a Ud. atentamente.

Directora:


Prof. Dra. Cravero Cecilia

Miembros:


Sra. De Noriega, Olga Beatriz Paz


Lic. Heredia Mónica Beatriz


Dr. Masuet Alberto Mario

INDICE

RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN	11
CÁNCER ORAL.....	14
<i>Carcinoma Oral de Células Escamosas</i>	17
<i>Biología Molecular del Cáncer Oral</i>	18
<i>Epigenética</i>	21
FACTORES DE RIESGO	22
HIPÓTESIS	30
Objetivo General.....	30
Objetivos Específicos	30
MATERIALES Y MÉTODOS	31
RESULTADOS	37
DISCUSIÓN	47
CONCLUSIONES.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	60
FINANCIAMIENTO.	73
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA A LA TEMÁTICA DE LA TESIS.....	74
PRESENTACIONES A CONGRESOS/JORNADAS CIENTÍFICAS.....	75
ANEXO I	76
ANEXO II	84
ANEXO III	87

RESUMEN

Introducción: La detección de grupos de riesgo de cáncer oral permite reducir las tasas de morbilidad y mortalidad típicas de esta patología.

Objetivo: se analizó el rol de carnes rojas, macronutrientes y micronutrientes en pacientes con carcinoma oral de células escamosas (COCE) en un estudio de casos y controles llevado a cabo en Córdoba Argentina.

Métodos: Estudio de casos y controles 3:1, ambos sexos, con edades comprendidas entre 24-80 años. La información sobre la dieta fue recolectada mediante un cuestionario de frecuencia de alimentos cuali-cuantitativo. La regresión logística se aplicó para evaluar la asociación entre el estado caso / control y la ingesta diaria de carne roja / macronutrientes / micronutrientes / energía.

Resultados: Los micronutrientes y minerales en la dieta que mostraron valores medios significativos de consumo común en los casos relativos a los controles eran hierro, fósforo, vitaminas B1, B5, B6, E y K y selenio. La medición de la asociación estimada por regresión logística mostró una asociación significativa entre la carne roja, lípidos, energía diaria, fósforo, vitamina B5, vitamina E, y la ingesta de selenio y presencia de COCE.

Conclusión: Un alto consumo de lípidos, fósforo, vitamina B5, vitamina E, y selenio y de carne roja estaría relacionado con la presencia de COCE en Córdoba, Argentina. En relación con el consumo de carne roja y el riesgo de COCE, la investigación futura debería centrar su atención en la reducción de la complejidad de las relaciones de la dieta y la enfermedad y reducir la variabilidad de los datos de ingesta mediante la estandarización de los criterios de admisión a fin de aplicar estrategias sencillas en salud pública para el reconocimiento de grupos de riesgo de COCE.

Palabras clave: Carcinoma oral de células escamosas. Dieta diaria. Argentina.

ABSTRACT

Introduction: The identification of risk group of oral cancer allows reducing the typical morbidity and mortality rates of this pathology.

Objective: it was analyzed the role of red meat, macronutrients and micronutrients on Oral Squamous Cell carcinoma (OSCC) in a case–control study carried out in Cordoba Argentina.

Methods: Case-control study 3:1, both genders, aged 24-80 years. Dietary information was collected using a quali-quantitative food frequency questionnaire. The logistic regression was applied for assessing the association among case/control status and daily red meat/macronutrient/micronutrients/energy intake.

Results: Micronutrients and minerals in the diet that showed high significant median values of common consumption in cases relative to controls were iron, phosphorus, vitamins B1, B5, B6, E and K and selenium. The association measurement estimated by logistic regression was showed that a significant association between red meat, fat, daily energy, phosphorous, vitamin B5, vitamin E, and selenium intake and OSCC presence.

Conclusions: A high intake of fats, phosphorus, vitamin B5, vitamin E, and selenium intake and red meat appears to be related to the presence OSCC in Cordoba, Argentina. In relation to red meat consumption and risk of OSCC, the future research should center of attention on reducing the complexity of diet and disease relationships and reducing variability in intake data by standardizing of criteria in order to implement simple strategies in public health for recognizing risk groups of OSCC .

Keywords: oral squamous cell carcinoma. Daily diet. Argentina

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer es una de las diez principales patologías que causan la muerte. Se estima que 7,6 millones de personas murieron de cáncer en el año 2005 y, se proyecta, de continuar como hasta ahora, que en el año 2015 probablemente mueran 83,2 millones de personas (WHO statistics, 2006; 2008).

El cáncer es en gran medida prevenible por detección temprana en su desarrollo (WHO, 2007); algunas de las estrategias de prevención del cáncer que se pueden mencionar a nivel poblacional son por ejemplo: vacunación anti hepatitis B, principal causa de cáncer de hígado; medidas de protección contra factores de riesgo ocupacionales y/o ambientales como asbesto, aflatoxinas, contaminantes en el agua de bebida, vacunación anti papillomavirus humano (HPV), factor biológico causante de cáncer cervical uterino y cáncer oral (WHO, 2010).

Actualmente se han delineado cuatro grandes puntos orientados a la prevención y control del cáncer por la OMS (Organización Mundial de la Salud): a) *Prevención primaria*: prevención de Enfermedades Crónicas No Transmisibles en conjunto con otros problemas de salud (como salud reproductiva, inmunización anti hepatitis B, HIV/SIDA, salud ambiental y ocupacional) pues tienen un gran potencial y representan un método rentable para el control del cáncer. b) *Detección temprana*: en estadios muy precoces de la enfermedad cuando existe un alto potencial de curación, y monitoreo a nivel nacional y regional de pacientes asintomáticos y aparentemente sanos, para detectar lesiones premalignas o estadios tempranos del cáncer. c) *Tratamiento*: que tiene como objetivo la cura de la enfermedad, prolongar la vida y aumentar la calidad de vida después de diagnosticado de la misma. d) *Cuidado paliativo*: necesidad de todos los pacientes de tener alivio para los síntomas y la necesidad de los mismos y sus familiares de un soporte psico-social adecuado (WHO, 2007; Brunotto & Zarate, 2012).

Como es conocido el cáncer oral es una patología compleja debido a su naturaleza multigénica y al número de agentes medio ambientales que representan un riesgo potencial para la población expuesta a estos (Jefferies, 2001, Nagpala & Dasa, 2003). La prevención del cáncer es una de las mejores estrategias a nivel de Salud Pública ya que es un método de bajo costo y alta efectividad en el tiempo. La detección precoz permite intervenir en los estadios tempranos de la enfermedad, siendo este un momento con alto potencial para lograr la curación.

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) es uno de los seis cánceres más frecuentes en los seres humanos. Los localizados en la cavidad oral representan el 48% de los casos

de CCC, y el 90% de éstos son carcinomas orales/bucales de células escamosas (COCE). Los CCC comprenden a los carcinomas de células escamosas del tracto superior aéreo (superficie de los labios hasta la región oro-esofágica) incluyendo la cavidad oral, laringe y faringe. Estos cánceres se consideran conjuntamente, dada sus similitudes epidemiológicas, de tratamiento y pronóstico (Campo-Trapero et al., 2008).

Como es conocido el cáncer es una enfermedad de etiología multifactorial que en el 80 % de los casos se debe a factores exógenos o externos como el estilo de vida, el consumo de alcohol y hábito de fumar y en un 20% a factores endógenos genéticos (Losi-Guembarovski et al., 2009; Brunotto et al., 2014). Los factores externos como la mala alimentación, las situaciones de estrés, las relaciones sexuales promiscuas, el hábito de beber alcohol en exceso, el hábito de fumar, entre otros, pueden producir en las células del organismo modificaciones moleculares en determinados genes que llevan a la generación de tumores. Sabemos que existen factores generales que favorecen la aparición de COCE como es la ingesta de alimentos, particularmente aquellos ricos en oxidantes (Marchioni et al., 2007). El comportamiento biológico de COCE es similar en pacientes jóvenes y mayores, aunque ciertos estudios sugieren que es más agresivo en los pacientes jóvenes (Falaki et al., 2010).

CÁNCER ORAL

Epidemiología del Cáncer de Cavidad Oral

El cáncer de cavidad oral (CO), definido como los cánceres que afectan labio, lengua y boca (Clasificación OMS, ICD 10: C 01-06), es un problema creciente y preocupante en ciertas áreas geográficas del mundo como regiones del Sur de Asia, Latinoamérica y partes del este y centro de Europa.

El CO es uno de los 11 cánceres más comunes en el mundo, en términos del número de casos. En el año 2000, en el mundo se diagnosticaron cerca de 389.000 casos nuevos de CO; dos tercios de los cuáles se detectaron en países en vías de desarrollo. Aproximadamente por año estos cánceres producen 200.000 muertes (<http://wwwdep.iarc.fr/>). La tasa de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CO es de aproximadamente 5 años en un 60% de los casos. Mientras que la recurrencia de lesiones malignas en pacientes con CO, que se producen en el 5-50% de los pacientes diagnosticados, influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Cerca de un 50% de los pacientes con diagnóstico de COCC presentan metástasis de nódulos linfáticos (Xu et al. 2010).

La mayoría de los CO diagnosticados corresponden al tipo de carcinomas espinocelulares, clasificándose a nivel histológico de acuerdo al grado de queratinización (poco, moderado o bien diferenciado). Dentro de las variantes de estos carcinomas espinocelulares se pueden incluir los carcinomas verrugosos, sarcomatoides y linfopiteliomas. Un gran número de estos carcinomas, como los nasofaríngeos, se han descrito como endémicos con tipos histológicos no-queratinizados e indiferenciados, o no endémicos, siendo en un 30-50% carcinomas del tipo COCC (Scully & Bagan, 2009).

El CO presenta una baja prevalencia en la población mundial, 2 al 5%, sin embargo cuenta con altas tasa de morbilidad y mortalidad (WHO, 2006). En estudios realizados en la Provincia de Córdoba, Argentina, se observó que en el sexo masculino la tasa de mortalidad del CO se incrementó en un 59% entre los años 1975 al 1995; y posteriormente, esta tasa descendió levemente hasta el año 2000. Contrariamente en el sexo femenino, en el mismo período, se produjo un incremento gradual del 77% (Morelato et al., 2006).

La relación varón: mujer es de 2:1 ó 15:1 dependiendo del sitio anatómico. Estudios realizados en Bas-Rhin y Calvados en Francia mostraron una mayor incidencia en los

varones que en las mujeres. Contrariamente en India se observa mayor incidencia en mujeres que varones. Los patrones geográficos y la tendencia en la incidencia de los CO varían dependiendo del sitio anatómico en el cual se manifiesta, y que en general está asociado a los factores de riesgo especialmente los relacionados a los hábitos de vida. Estados Unidos y países de Europa Occidental y Australia presentan una prevalencia del 5%, en tanto India y algunas regiones de Francia, Brasil, Europa Central y Oriental presentan las tasas más altas de cáncer de cavidad oral en relación a otras regiones del mundo (Ram et al., 2011). Según los reportes de colaboradores de la OMS, los CO de los dos tercios del sector anterior de la lengua son, generalmente, predominantes en los países en desarrollo, mientras que los cánceres faríngeos son más frecuentes en países desarrollados y el Centro-Este de Europa. En la mayoría de los países el cáncer oro-faríngeo ha incrementado su incidencia y mortalidad en la últimas cuatro décadas. Un marcado incremento se ha informado en Alemania, Dinamarca, Escocia, Centro- Este de Europa, Japón, Australia, Nueva Zelanda y en algunas regiones de EEUU. Existe una gran variabilidad geográfica en la frecuencia de la enfermedad, presentando un alto riesgo regiones como Sureste de Europa (Francia, Italia, España), Este de Europa (Rusia, Ucrania), América del Sur (Uruguay, Argentina) y Oeste de Asia (Turquía, Irak) (Ram et al., 2011; Warnakulasuriya, 2009) (Fig. 1).

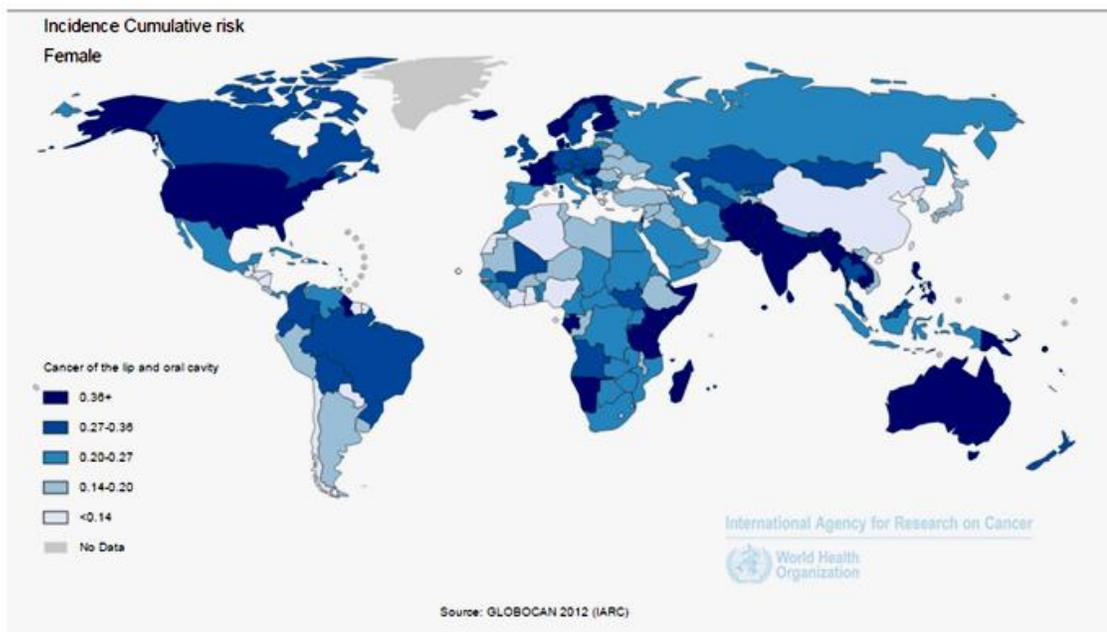
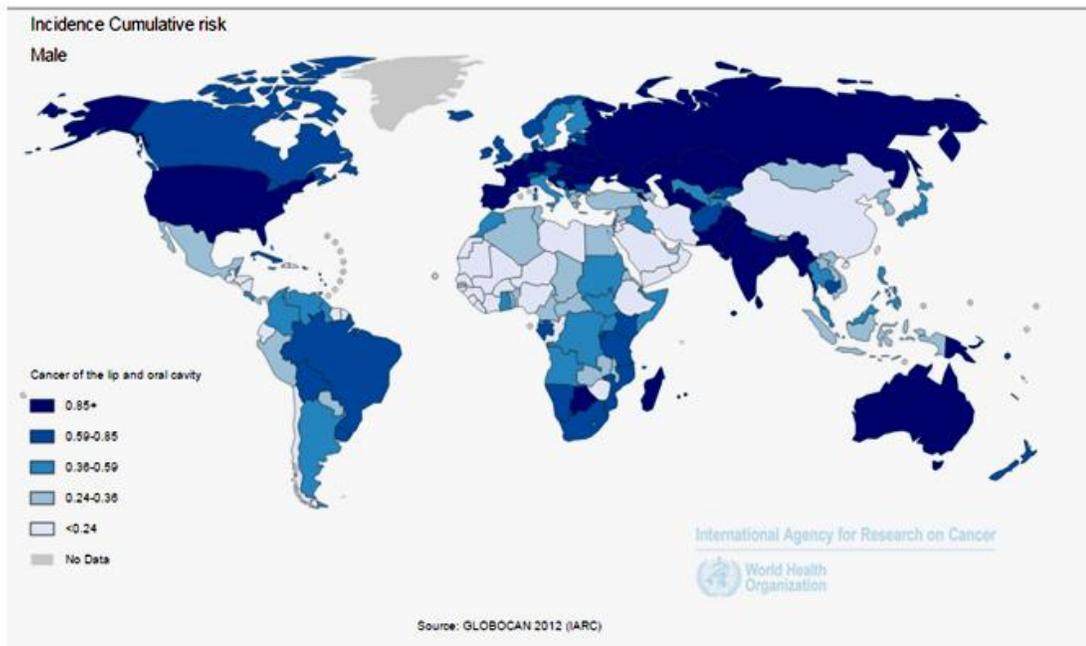


Figura 1. Tasa de incidencia de riesgo acumulado (x1000), de cáncer de cabeza y cuello en el mundo para sexo masculino (superior) y femenino (inferior). Figura extraída GLOBOCAN 2012 (IARC). Disponible en sitio web: <http://globocan.iarc.fr/>

Carcinoma Oral de Células Escamosas

El carcinoma oral de células escamosas COCE representa el 98% de todas las formas de cáncer de cabeza y cuello y en la última década presentó un incremento de su incidencia de alrededor del 50% (Bray et al., 2002; Parkin et al., 2005; Dissanayaka et al., 2012). La mayoría de los COCE se diagnostican en una fase tardía, en estadios histológicos III o IV, lo que en general disminuye las probabilidades de supervivencia y también deteriora la calidad de vida del paciente (Wangsa et al., 2008; Jung et al., 2010). En general todos los cánceres, incluyendo el COCE se generan a partir de la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos resultando fenotipos que promueven el desarrollo de éste.

El trabajo de Vineis et al (2010) resume los modelos que se propusieron a través de la historia de la investigación del cáncer. Estos autores reconocen cinco modelos.

Modelo 1: Mutacional

En el comienzo del siglo 20, influenciado por el descubrimiento del efecto carcinógeno del tabaco y de la exposición en el medio laboral en experimentos realizados en animales que involucraron la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos como los derivados del humo del tabaco.

Modelo 2: Inestabilidad Genómica

Para el planteo teórico de este modelo fue relevante la teoría desarrollada por Knudson para el retinoblastoma (cáncer hereditario de retina), en la que se formuló la hipótesis de genes supresores de tumores y se descubrió el gen Rb1 (este gen causa el retinoblastoma cuando sus dos alelos están mutados) y la investigación de cáncer de colon en familias en donde se descubrieron genes de reparación del DNA (*mismatch repair*) e inestabilidad de los micro satélites. Este segundo modelo está centrado más en la reparación de los genes que en las mutaciones de los mismos por efecto de los carcinógenos.

Modelo 3: No Genotóxico

Este modelo se ha propuesto recientemente y se basa en los efectos no genotóxicos de varios moduladores de riesgo de cáncer como son la dieta, la obesidad, las hormonas y la resistencia a insulina; es decir se fundamenta en los eventos epigenéticos más que en los cambios estructurales del DNA.

Modelo 4: Darwiniano

Basado en la teórica de Darwin sobre la evolución. Este modelo atribuye un rol importante a la expansión clonal (selección) de células que adquieren ventajas frente a otras más que a las mutaciones pero coloca el énfasis en el rol del medio ambiente (tanto macro como microambiente)

Modelo 5: Organización tisular

Este modelo centra su interés en el rol local o microambiente alrededor de las células precancerosas. Este modelo 5 tiene dos subtipos: uno enfocado en el microambiente y otro en la teoría de lo *morfostasis* (proceso de intercambio ambiental característico de los sistemas vivos, tendiente a preservar y mantener la forma, la organización o el estado dado de un sistema según principios de equilibrio, homeostasis y retroalimentación negativo). Un evento común en la historia natural de la enfermedad es la aparición de lesiones focales proliferativas que actúan como antecesores de la carcinogénesis; para que estas lesiones se transformen en malignas dependen de las señales micro ambientales derivadas de tejidos adyacentes. El subtipo basado en la hipótesis de morfostasis fue basada en estudios de embriogénesis sobre los eventos morfogenéticos que ocurren en el embrión. De modo similar a estos eventos se piensa que el campo morfostático mantiene el comportamiento normal de una célula y su microarquitectura tisular en el adulto. De acuerdo con esta teoría, el cáncer se produce frecuentemente por fallas de las influencias morfostáticas (metaplasia) o por la unión de dos campos morfostáticos diferentes.

Biología Molecular del Cáncer Oral

En general, el desarrollo del CO puede estar precedido por desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM) (Warnakulasuriya et al., 2009). La detección de este tipo de lesiones –DOPM- y estadios precoces del cáncer oral permite realizar exámenes preventivos que conduzcan a una identificación temprana de malignización. Sin embargo, no está totalmente comprobado la efectividad del monitoreo (*screening*) poblacional en relación a la disminución de la incidencia y mortalidad de pacientes con cáncer oral. Entre los ejemplos de metodologías aplicadas a la detección temprana de COCE se pueden mencionar la biopsia por aspiración con aguja fina y laringoscopia para detección de tumores primarios oro-faríngeos, o el monitoreo de títulos elevados de anticuerpos para virus Epstein Bar, por ejemplo, en la población del sur-este de China (Warnakulasuriya, 2008).

El COCE es un neoplasma maligno del estrato escamoso del epitelio de la mucosa oral; este neoplasma maligno se produce en diversos sitios de la cavidad oral, frecuentemente se encuentra en labios, bordes laterales de lengua y piso de boca. La incidencia de COCE se incrementa con la edad; se ha observado que la mayoría de los COCE se observan en pacientes mayores de 40 años (Rivera & Venegas, 2014).

Es conocido que genes asociados a proliferación o apoptosis celular participan en el desarrollo de la enfermedad y pueden servir como marcadores de recurrencia o progresión de la patología en pacientes con COCE. En la carcinogénesis se sobreestimulan o reprimen la expresión de algunos proto-oncogenes, cuando se acumula un número crítico de mutaciones (usualmente entre 5 a 6) las células salen de su patrón de crecimiento normal y puede iniciarse un tumor. En casi todos los casos examinados, la formación del tumor es generado a partir de una sola célula, por lo cual se dice que es *monoclonal*. Los alelos mutados de los *proto-oncogenes* son llamados *oncogenes* y corresponden a alelos dominantes y se relacionan con la estimulación del ciclo celular. Los *genes supresores de tumores*, codificados por alelos recesivos, son los relacionados a la inhibición del ciclo celular. Las oncoproteínas, codificadas por estos genes, actúan regulando el ciclo celular en diferentes niveles actuando como: a) factores de crecimiento; b) receptores de los factores de crecimiento; c) transductores de señales intracelulares; d) factores de transcripción nuclear (Holland-Frei, 2003).

Numerosos oncogenes se han observado involucrados en la carcinogénesis oral. Dentro de estos se mencionan: el factor de crecimiento epidermal (EGFR/c-erb 1) y miembros de la familia de genes *ras*, *c-myc*, *int-2/Fgf-3* (factor de crecimiento de fibroblastos), *hst-1/HSTF1* (factor de transformación de unión de la heparina secretoria), *PRAD-1* (adenomatosis paratiroidea) y *bcl-1*(leucemia a células B/linfomas) (Ryott et al., 2009; Williams, 2000).

Entre los genes supresores de tumores se puede mencionar a la proteína p53. La modificación molecular del gen p53 es una de las alteraciones más frecuentes en los carcinomas, observándose aproximadamente en el 70% de los COCE (Brunotto et al., 2014; Zarate et al., 2013; De Paula et al., 2009).

Un número elevado de estudios sobre cambios moleculares de mucosa oral de pacientes con COCE, han informado de modificaciones genéticas tanto a nivel de genes individuales como a nivel de genoma. Ejemplo de estas modificaciones en muestras de pacientes con COCC son las descritas en cromosomas como 1p31, 3p25-p26, 4q25, 5q21-22, 8p21-23, 9p21-22, 10, 11q, 14q, 17p, 20q12-13.1 y 21q11.1. Otros estudios han

informado sobre ganancias en las regiones cromosomales 1q23, 3q23, 3q26, 5p15.2,5p15.33, 7p11, 7p12.3-13, 7p22.3, 7q21.2, 7q35, 8q21.1-24.3,8q24, 9q34.3, 11q13, 14q23,16p13.3, 19q12, 19q13, 20q13, y pérdidas en las regiones 2p15, 3p21-3p12, 3p22, 3p14, 4q34.3, 4q35.2,8p32,10p12, 16q23.2, 18q21-q23 (Lohavanichbutr et al., 2012).

En la Fig. 2 se muestran una propuesta teórica de estos cambios genéticos que ocurren en el desarrollo de los COCE por Choi and Meyers, 2008.

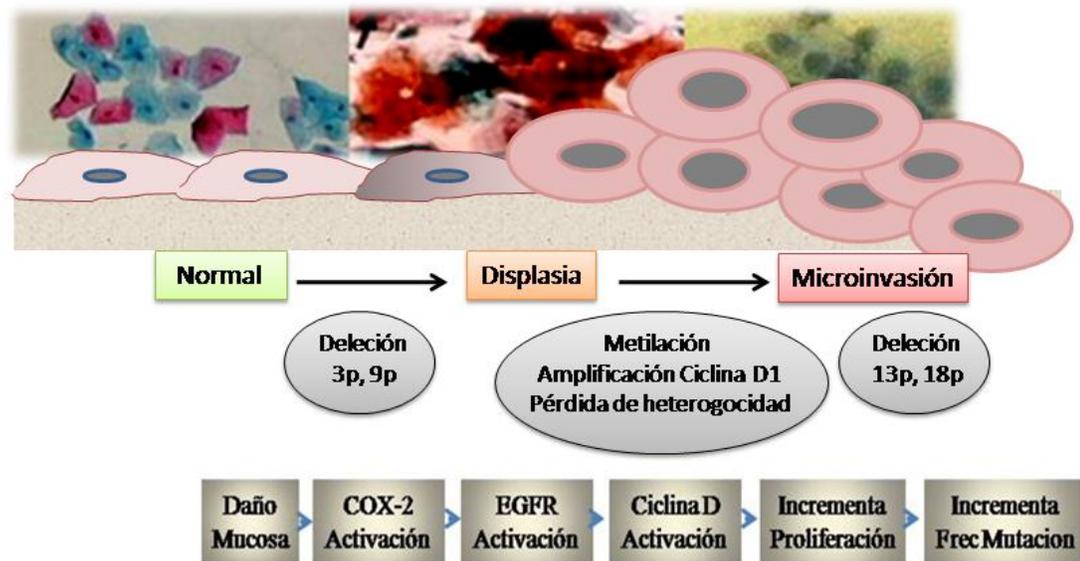


Figura 2. Modelo de cambios genéticos en la carcinogénesis en cavidad oral. (Modificado del modelo presentado por Choi and Meyers, 2008)

Epigenética

La Epigenética se define como los cambios que ocurren a nivel de la expresión génica sin que el ADN modifique su estructura molecular. La epigenética estudia la interacción causal entre los genes y sus productos. La regulación epigenética permitiría la adaptación al medio ambiente por generar una diversidad de fenotipos con capacidad de adecuación a su entorno (Lee & Herceg, 2014)

Se reconocen tres mecanismos epigenéticos: i) metilación del ADN, ii) modificaciones de la histona y iii) interferencia de los ARNs pequeños. El proceso epigenético incluye eventos biológicos-moleculares como la impronta del genoma, el silenciamiento genético, la inactivación del cromosoma X, reprogramación de la transferencia nuclear y la carcinogénesis (Tang & Ho 2007; Chow & Heard 2009; Niemann et al., 2008; Suter et al., 2004). Se cree que los mecanismos epigenéticos median las interacciones gen / medio ambiente y constituyen una interfase entre el genoma y el medio. Los cambios en el epigenoma pueden deberse a componentes de medio ambiente, forma de estilo de vida de las personas y/o señales endógenas en el organismo; interviniendo en la desregulación de diferentes procesos celulares como los que se suceden en la carcinogénesis. La ventaja de los cambios epigenéticos en relación con los genéticos, es que estos son reversibles y, en general, se adquieren de forma gradual en el tiempo. Estudios recientes muestran que factores dietarios, incluyendo los suplementos alimenticios, pueden impactar sobre el epigenoma (Herceg & Vaissiere, 2011; Herceg, 2007).

FACTORES DE RIESGO

Hábitos de riesgo

Los hábitos de fumar y beber son los dos factores reconocidos como generadores de mayor riesgo de desarrollo de CCC en países en desarrollo en el Caribe y América del Sur. Se estima que el hábito de fumar, a nivel mundial, es responsable de aproximadamente el 41% de los CCC en varones y del 15% en mujeres. El hábito de fumar tabaco es uno de los factores más importantes para el desarrollo de estos cánceres en el mundo, aunque países como India el tabaco es combinado con el mascado de betel y bebidas de alto tenor alcohólico. Otra situación es cuando las personas fuman con la parte encendida de los cigarrillo dentro de la boca (este hecho se conoce como fumador inverso), y se ha relacionado este hábito con el riesgo de cáncer de paladar duro (Galbiatti et al., 2013).

El hábito de fumar es uno de los factores de riesgo más reconocido como en el desarrollo de los COCE. Estudios realizados por Rodríguez et al. (2004) en Italia y Suiza, caso-control en adultos jóvenes, demostraron que los fumadores tienen 20,7 veces más chance de desarrollar COCE en relación a los que no fuman. Asimismo, estos autores observaron una chance de 4,9 de desarrollar COCE en bebedores en relación a los que no bebían. En tanto que la combinación de ambos factores, es decir personas que fumaban y bebían, incrementaban su chance de desarrollar COCE a 48 veces más en relación a los que no bebían y fumaban. Otros estudios mostraron que los varones que fumaban cigarrillos con filtros reducían su riesgo de COCE en relación a los que fumaban cigarrillos sin filtros (Saman, 2012).

El alcohol presenta varios efectos pro-carcinógenicos, incluyendo procesos como la producción de acetaldehído, generación de especies oxígeno reactivas y la interferencia de diferentes pasos en el metabolismo del carbono. El fracaso de la transferencia de metilos producida por el consumo de alcohol puede ser uno de los eventos importante en la carcinogénesis (Lee & Herceg, 2014).

En países como Argentina y Uruguay está muy difundido el hábito de “tomar mate”. Algunos estudios sobre consumo de mate con agua muy caliente y su relación con el riesgo de cáncer de esófago, laringe y cavidad oral parecieran corroborar este hecho, sin embargo actualmente los resultados no son contundentes (Loria et al., 2009).

Además se suman los efectos de la dieta sobre el equilibrio energético, el riesgo de obesidad, cambios hormonales y alteraciones metabólicas. Como ejemplo, a nivel de CO, factores como el consumo de alcohol y las dietas altas en grasas saturadas presentes en las carnes rojas, la forma de cocción, el empleo de microondas entre otros son reconocidos como de riesgo para el desarrollo de tumores como los de glándulas salivales (Erhardt et al., 2002; Scully et al., 2002; Salas et al., 2003; Deneo-Pellegrini et al., 2015).

Carcinógenos Biológicos

Entre los carcinógenos biológicos conocidos se pueden mencionar algunos virus de transmisión sexual o perinatal como el Virus del Papiloma Humano (HPV), considerados factores de riesgo de COCE. La asociación entre HPV y COCE fue sugerida desde hace 30 años. Actualmente se han identificado cepas de este virus más relacionadas con el desarrollo de COCE como la cepa 16 ó 18, que probablemente presenten un comportamiento biológico similar al que se ha demostrado a nivel de cáncer genital. El HPV con proteínas virales E6 and E7 tiene como punto de acción a las proteínas p53 y Rb entre otras (Rautava & Syrjänen, 2012).

Por otra parte, se ha sugerido que la presencia de Cándida está relacionada a la iniciación de CO. Estudios clínicos han informado que lesiones de leucoplasia infectadas con Cándida presentaron una mayor tendencia a la producir displasias; hecho avalado por estudios experimentales en embriones de pollo que verificaron que las infecciones epiteliales con Cándida presentan mayor metaplasia y fenotipos proliferativos (Mohd Bakri et al., 2010).

DIETA

En relación a otros hábitos de riesgo, la bibliografía es aún controversial. Por ejemplo, dentro de los hábitos dietarios es conocido que una dieta pobre en frutas y vegetales está asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar CO.

Un estudio caso control de 4000 sujetos sobre consumo de carne rojas mostró un incremento significativo (OR 3.65, 95% CI 2.21-6.01) de desarrollar CO dentro del grupo de consumidores de carnes rojas. Otros estudios epidemiológicos demostraron que el consumo de diferentes tipos de alimentos, nutrientes o micronutrientes como fibra, pescado, vitamina C, no oxidantes, resulta protector del riesgo de desarrollar CO (Saman, 2012).

La mayoría de las investigaciones se han centrado en estudiar tabaco y alcohol como factores de riesgo de COCE y pocos han avanzado en la relación entre el tipo de dieta y el desarrollo de COCE. Varios estudios de pacientes con diagnóstico de COCC han asociado el alto consumo de carne roja y un bajo consumo de frutas y vegetales con la presencia de COCE. (Saman, 2012).

Entre los factores epigenéticos descriptos como de riesgo para el desarrollo de cáncer se pueden mencionar: los medios ambientales, socioeconómicos y el estilo de vida, en el cual está incluida la dieta (Supic et al., 2013).

Estudios recientes han demostrado que los componentes dietarios pueden afectar el proceso de carcinogénesis a través de los mecanismos epigenéticos (Díaz et al., 2009; Niclis et al., 2012; Pou et al., 2012). Sin embargo, la mayoría de los estudios ha investigado la asociación de alimentos y/o nutrientes por separado y no han avanzado en el análisis del efecto conjunto estableciendo patrones dietarios (Bosetti et al., 2012).

La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que permite la regulación de la transcripción a través de la adición de grupos metilos S-adenosil- L-metionina al carbono 5 del nucleótido citosina; este evento molecular ocurre generalmente en la región promotora de un gen, lo cual implica el silenciamiento del gen (es decir la no expresión genética). Las reacciones de metilación son catalizadas por las enzimas metiltransferasas, y dependen del "pool" de donadores de S-adenosilmetionina que contenga en el organismo. El metil-tetrahidrofolato actúa como un grupo donador de metilo y es precursor de la conversión de la homocisteína a metionina. Esta metionina es activada por la S-adenosilmetionina, que es utilizado para metilar la citosina del ADN.

Este proceso se conoce como el metabolismo de un carbono que puede afectarse por diferentes factores que componen la dieta. Componentes claves provistos por la dieta y que influyen sobre esta vía metabólica son el folato, la metionina y las vitaminas B2, B6 y B12 (Selhub, 2002).

Carnes rojas

La percepción del papel de la carne, en particular la carne roja, en la dieta global es ambigua. En las naciones en vías de desarrollo cualquier tipo de carne resulta un medio para reducir la desnutrición mientras que para los países desarrollados, la carne roja es a menudo mencionada como un factor relacionado al avance de las enfermedades no transmisibles (FAO, 2011).

Los componentes de la dieta pueden comportarse como carcinógenos o bien actuar como factores protectores previniendo el desarrollo de lesiones malignas en el organismo. Por otra parte es conocido que un alto consumo de carnes rojas puede producir una mayor absorción de hierro “hemo”, un mayor estrés oxidativo y potencial daño del ADN. La excesiva cantidad de hierro incorporada por el consumo de carnes rojas puede generar una respuesta oxidativa en la célula y consecuentemente activar mecanismos inflamatorios, hecho observado en el cáncer de colon.

Además, se ha asociado el alto consumo de carnes rojas con la formación de componentes nitrosos. El incremento de este tipo de componentes químicos se observó asociado a células cancerosas y a la formación de aductos de ADN (piezas de ADN covalentemente adosadas a un químico y están relacionados a los carcinógenos) (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007; Cross & Sinha, 2004). El elevado consumo de carnes rojas se ha observado asociado a pacientes con tumores malignos como los de colon, de mama, páncreas, ovarios, endometrio, esófago y pulmón (Di Maso et al., 2013). Por otra parte, estudios realizados en Brasil mostraron que el consumo moderado de carne y el alto consumo de arroz, poroto (feijão), propios de los hábitos culturales de esa población, pueden resultar protectores en relación al CO (Marchioni et al.; 2007).

En la actualidad se ha avanzado en comprender la relación entre la dieta y el proceso de carcinogénesis. Investigaciones recientes sobre poblaciones de la región del Mediterráneo demuestran que deben evitarse la ingesta de carnes rojas, de carbohidratos

refinados, y privilegiar el consumo de aceite de oliva y grasas no saturadas entre otros (La Vecchia, 2004).

El patrón de dieta occidental está caracterizado por un alto consumo de harinas refinadas, azúcar, carne roja, otros productos animales y grasa. Desentrañar qué efecto produce cada alimento por separado en el cáncer representa en la actualidad un reto importante. Aunque varios estudios epidemiológicos mostraron que existe una asociación entre el consumo de carne roja y el desarrollo de diferentes cánceres, aún hoy esa asociación es débil y en un gran número de estudios no presenta una asociación significativa estadísticamente (World Cancer Research Fund (WCRF, WCRF)/American Institute for Cancer Research, 2007, 2010),

Un reciente estudio de meta-análisis sugiere que un consumo elevado de carnes procesadas está asociado con un incremento de riesgo de CO y cáncer orofaríngeo; en tanto que no fue significativamente asociado el consumo total de carnes, carnes roja o blanca con el riesgo de padecer los cánceres antes mencionados (Xu et al., 2014). A fin de evaluar certeramente la influencia del consumo de carnes en relación al riesgo de desarrollar CO estudios futuros deberían focalizarse en diseños de cohorte.

Macronutrientes

Los carbohidratos o hidratos de carbono, los lípidos y proteínas son macronutrientes. En la dieta se deben consumir cantidades adecuadas de estos macronutrientes para favorecer un desarrollo adecuado de la mente y el cuerpo. Estos permiten mantener la estructura y función normal de los tejidos corporales. Todos los macronutrientes suministran energía.

Los carbohidratos son los que, en general, constituyen una mayor fuente de energía en la dieta por su proporción ingerida a diario. Estos compuestos químicos son constituyentes importantes de las estructuras celulares y de las vías metabólicas que mantienen la vida.

Los lípidos que se consumen en la dieta pueden incorporarse como grasas sólidas o como aceites. Los lípidos con una alta proporción de ácidos grasos saturados son sólidos o semisólido a temperatura ambiente, en tanto los compuestos con grandes cantidades de ácidos grasos insaturados suelen ser líquidos. Las dietas con altos contenidos de ácidos grasos saturados (grasas *trans*) incrementan la circulación sanguínea de colesterol y este hecho ha sido asociado a un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. La Organización Mundial de la Salud recomienda como límite diario de consumo de lípidos un 15 a 30% del total de consumo energético diario y en relación a las grasas saturados un consumo no mayor a 10% diario del consumo energético.

Las proteínas son componentes vitales de los organismos vivos forman parte de sus estructuras y participan en las funciones metabólicas, de transporte, en mecanismos de señalización y enzimáticas. Las proteínas son incorporadas en la célula como aminoácidos. Las fuentes de proteínas en la dieta incluyen carnes, leche y queso, legumbres, nueces y cereales, entre otros. Las proteínas animales, provenientes de huevos, leche y carne, contienen todos los ácidos esenciales en proporciones necesarias para el ser humano (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007).

Micronutrientes

Los micronutrientes son constituyentes esenciales de la dieta y, a diferencia de los macronutrientes, no son fuente de energía y se necesitan en pequeñas cantidades para un buen desarrollo del organismo; si estos se encuentran en proporciones deficientes en la dieta pueden ser causa de debilidad, enfermedades y eventualmente producir la muerte. Como micronutrientes se pueden mencionar a las vitaminas, minerales y oligoelementos. Las vitaminas son moléculas orgánicas necesarias para las funciones metabólicas pero en su mayoría no pueden ser producidas por el organismo por lo cual muchas de estas deben ser incluidas en la dieta. Estas cumplen diferentes funciones como por ejemplo la vitamina K, que es necesaria para la coagulación sanguínea, o la vitamina C indispensable para la producción de colágeno del tejido conectivo. En tanto, los minerales son sustancias inorgánicas presentes en la mayoría de los alimentos, algunos son componentes esenciales de las enzimas (co-factores como el hierro). Estos están involucrados en el mantenimiento de la función celular y/ o de estructuras celulares/tisulares como el sodio, potasio, calcio, magnesio, fósforo y sulfuro.

Los oligoelementos son minerales que necesita el cuerpo en muy pequeñas cantidades como el hierro, el zinc y el cobre. Otros importantes son el yodo, selenio, cromo, flúor, el boro, cobalto, manganeso, molibdeno, y silicio (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007).

Otros Componentes de la Dieta

Los fitoquímicos son componentes bioactivos de los alimentos vegetales y que no se consideran como nutrientes debido a que no son esenciales para la vida misma. A diferencia de las vitaminas y minerales, la gente no sufre enfermedades cuando sus dietas son bajas en fitoquímicos. Sin embargo, el consumo de ellos puede tener beneficiosos efectos sobre la salud o papeles activos en la prevención de las enfermedades. Varios fitoquímicos, a nivel de investigaciones experimentales han demostrado tener un accionar en las células de antioxidante, anti-cancerígenos, anti-inflamatorios, inmunomoduladores y efectos antimicrobianos. Estos incluyen flavonoides, isoflavonas (fitoestrógenos), glucosinolatos, terpenos, compuestos orgánicos de azufre,

saponinas, capsaicinoides y fitoesteroles (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007).

A nivel de salud pública, la prevención y el diagnóstico temprano son dos acciones para el control del cáncer oral con un gran potencial de efectividad al largo plazo. Ambas estrategias en salud deberían ser enseñadas en el entrenamiento del personal de salud, principalmente de los odontólogos, como así también la identificación de biomarcadores que permitirían el monitoreo y seguimiento de pacientes con condiciones de riesgo por ejemplo presencia de lesiones consideradas premalignas, grupos poblacionales expuestos a factores de riesgo o como método de seguimiento de pacientes con cirugías de cáncer. Esto hace importante que se pueda establecer con certeza por ejemplo grupos de poblaciones con riesgo de desarrollar COCE.

A pesar de que existe una alta coincidencia entre los estudios publicados en relación al consumo de alimentos con componentes antioxidantes como protectores de aparición de cáncer bucal y contrariamente el reporte de que alto consumo de carnes rojas como factor de riesgo de este cáncer, aún no se ha especificado una estandarización de cantidad de consumo de carnes rojas en un determinado tiempo con la presencia de carcinomas de células escamosas bucales, según costumbres, niveles socio-económicos y culturales que cambian de acuerdo a las distintas regiones, etnias, religiones o países. (Gupta, 1998; Morse, 2000; Franceschi, 1999; DeStefani, 2005; Sanchez, 2003).

La Organización Mundial de la Salud ha informado que un 35 a 55% de los cánceres humanos, y un 15% de los cánceres que afectan a las regiones orofaríngeas pueden ser atribuidos a deficiencias en la dieta o a la mala alimentación.

HIPÓTESIS

El consumo de carnes rojas e ingesta alimentaria nutricional conjuntamente con otros factores de riesgo están asociados con la presencia de carcinomas de células escamosas bucales en pacientes adultos.

Objetivo General

Evaluar la asociación entre la presencia de carcinoma oral a células escamosas y su relación con el consumo de carnes rojas, ingesta alimentaria nutricional y otros factores de riesgo de cáncer oral, previo al diagnóstico, en pacientes adultos que residen en la Prov. de Córdoba y que concurren a la Cátedra de Clínica Estomatológica "A" de la Facultad de Odontología de la UNC entre los años 2011-2013.

Objetivos Específicos

1. Describir las características clínicas bucales en una población adulta con diagnóstico de carcinoma oral a células escamosas.
2. Determinar la cantidad y calidad de la ingesta alimentaria nutricional consumida por pacientes adultos con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas previa al diagnóstico.
3. Relacionar la ingesta alimentaria nutricional y otros factores de riesgo en pacientes con diagnóstico de carcinoma oral a células escamosas.
4. Caracterizar patrones alimentarios predominantes en la población total, casos y controles en función de su frecuencia de consumo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio caso-control (3:1), en pacientes de ambos sexos, entre los años 2011 y 2013, que concurren por demanda espontánea a la Cátedra de Estomatología "A" de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba (n=113). Este estudio se desarrolló en el marco del proyecto *Métodos estadísticos de predicción para enfermedades complejas con manifestación oral* aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Adulto- Hospital Córdoba- número de protocolo 1378 (CIEIS de la Provincia de Córdoba-<http://www.cba.gov.ar/wp-content/4p96humuzp/2012/07/INFORME-INVESTIGACIONES-2014-WEB.pdf>) que se desarrolla desde el año 2006. Los datos filiatorios, sexo, edad y alimentario nutricionales fueron recolectados conjuntamente con la historia clínica médico-estomatológica (ANEXOS I, II y III).

El examen clínico estomatológico de la cavidad bucal fue realizado por un odontólogo-estomatólogo, mediante inspección visual y palpación de la mucosa bucal, lengua, labio, mejilla, paladar entre otros tejidos blandos y evaluación de dientes, de prótesis dental fija/removible, y se registró mediante anamnesis los hábitos de riesgo (consumo de tabaco y/o alcohol).

Se identificó como irritación mecánica crónica o trauma crónico de la mucosa oral a lesiones asociadas a una condición traumatizante como son: eritema, atrofia, pérdida de sustancia, queratosis, hiperplasia, leuco-edema, de más de un mes de evolución, sin tendencia a la reparación; y en relación a cualquier agente físico dentario, protético o de cualquier otro origen, de existencia previa a la lesión, que contacte directamente con la lesión, ya sea por decúbito o durante movimientos funcionales y/o para-funcionales como deglución atípica, interposición lingual, mordisqueamiento o succión de mucosa bucal, estabilización de prótesis por presión de zonas móviles de mucosa bucal, masticación unilateral, y cualquier otro (Piemonte et al., 2010).

Se consideró diagnóstico positivo de candidiasis crónica cuando hubo lesión clínica compatible con diagnóstico de candidiasis crónica y con presencia de *Candida sp.* confirmada por examen microscópico directo de frotis de la lesión con coloración de PAS y/o por cultivo (Aguirre, 2002).

En este estudio los hábitos de riesgo fueron evaluados en tres categorías

- a) Sin riesgo (no fumadores o no consumo de alcohol);
- b) Fuman o Beben alcohol,
- c) Consumo conjunto de alcohol y tabaco.

Se consideró como:

Fumar una frecuencia de consumo de al menos de un cigarrillo /día durante un año como mínimo.

Beber alcohol: al consumo de ≥ 25 g/día por semana durante un periodo de al menos un año.

Lugar de trabajo de riesgo: como la exposición laboral a compuestos carcinogénicos en industrias textiles, de caucho carbón, tintas, cuero, herbicidas, automotriz, plásticos y productos químicos.

Se registraron datos antropométricos (talla y peso) fueron recabados de las historias clínica de cada paciente. A partir de estas variables se calculó el Índice de Masa Corporal ($IMC=Kg/altura^2$).

Se excluyeron de este estudio a los pacientes que estaban bajo medicación terapéutica como coritosteroides o quimioterapia, aquellos que presentaban diagnóstico de otro tipo de cánceres, enfermedades sistémicas, alcoholismo crónico (entendido como inducción de neuro-adaptaciones generalizadas del sistema nervioso que pueden durar toda la vida, implicando remodelación de las sinapsis que son dependientes de cambios en la expresión génica en presencia de uso crónico de alcohol) y adicción a drogas.

Casos

Todos los pacientes considerados dentro del grupo de estudio tuvieron edades menores o iguales a 85 años al momento del diagnóstico, con un rango de edad de 23 a 83 años, con una media de 59 años. En este estudio se incluyeron un total de 27 casos nuevos diagnosticados por examen clínico y biopsia según la clasificación internacional de enfermedades (ICD-10) código C00 a C14 y por anatomía patológica convencional (hematoxilina/eosina) y se estadificó según la clasificación TNM descrita por el Instituto Nacional del Cáncer (<http://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico>) que contempla que se fundamenta en el tamaño o extensión (alcance) del tumor primario (**T**), el grado de diseminación a los ganglios linfáticos (**N**) cercanos, y la presencia de metástasis (**M**) o de tumores secundarios que se formen por la diseminación de las células cancerosas a otras partes del cuerpo, y cuyos estadios son:

- **TX:** no se puede evaluar un tumor primario

- **T0:** no existe evidencia de tumor primario
- **Tis:** carcinoma in situ
- **T1, T2, T3, T4:** según tamaño o extensión del tumor primario, número más altos indican mayor gravedad

Este sistema se usa para todo tipo de cáncer. Agrupa los casos de cáncer en cinco categorías principales:

- **In situ:** In situ: Las células anormales están presentes solo en la capa de células en donde se forman.
- **Localizado:** El cáncer se limita al órgano en donde empezó, sin evidencia de diseminación.
- **Regional:** El cáncer se ha diseminado más allá del sitio primario a ganglios linfáticos o a tejidos y órganos cercanos.
- **Distante:** El cáncer se ha diseminado desde el sitio primario a órganos o a tejidos distantes o a ganglios linfáticos distantes.
- **Desconocido:** No hay información suficiente para determinar la etapa o estadio.

Controles

Los sujetos considerados controles (n=86) se reclutaron en igual periodo y en el mismo lugar que los casos. Presentaron al momento de la encuesta una edad promedio de 59.06 años con un rango de edad comprendido entre los 21-86 años. Estos no presentaron enfermedades neoplásicas, y no tenían cambios en sus hábitos dietarios y/o alteración de hábitos como fumar y beber en un período no menor a 5 años. Estos fueron apareados por género y edad (\pm 5-años) con los casos.

Evaluación de la Dieta

Los datos fueron recolectados de forma directa a través de una técnica de entrevista estructurada de carácter observacional y al momento del examen clínico odonto-estomatológico. Se utilizó como instrumento un cuestionario de frecuencia de consumo diario, semanal y mensual administrado tanto a los casos como los controles., que registró tanto la frecuencia como la cantidad y tamaño de la ración consumida en un período de 5 años previo al diagnóstico y que fue validado (Navarro et al., 2001). Los datos se recogieron a partir de la sistematización de un conjunto o lista de alimentos e información sobre su ingesta habitual.

El cuestionario incluye dos secciones: a) características bio-socio-cultural medidas antropométricas y estilo de vida; b) frecuencia de ingesta diaria de los últimos 5 años antes de la entrevista.

La composición nutricional se evaluó mediante el promedio de consumo diario en gramos de cada nutriente/alimento, vitaminas A (g), E (mg), C (mg) y B6 (mg), fósforo (mg), selenio (μg) y zinc (mg) y el total de energía diaria consumido. Los macronutrientes fueron categorizados de la siguiente forma:

Carbohidratos: bajo (<45 g/día), normal (45-65 g/día), alto (>65 g/día) del porcentaje diario de energía total consumida

Proteínas: bajo (<10 g/día), normal (10-15 g/día), alto (>15 g/día) del porcentaje diario de energía total consumida

Lípidos totales: bajo (<20 g/día), normal (20-35 g/día), alto (>35 g/día) del porcentaje diario de energía total consumida.

El cuestionario incluye alimentos de los siguientes grupos: lácteos, carnes, vegetales y frutas, productos de panificación, pastas, cereales, legumbres, sustancias grasas, alimentos azucarados y bebidas. Para la cuantificación de la porción consumida se empleó un atlas de modelos de alimentos normalizados que contiene fotografías estandarizadas y representativas de tres porciones diferentes de alimentos, o utensilios caseros de medida conocida a fin de que el encuestado reconozca el tamaño de sus porciones (Navarro et al., 2001).

Análisis Estadístico

Se realizó la descripción estadística de los datos mediante el promedio \pm error estándar y mediana para las variables cuantitativas; mientras que las variables cualitativas fueron descritas mediante sus frecuencias absolutas o relativas expresadas en porcentaje.

Los datos fueron analizados de la siguiente forma:

- a) Prueba de Fisher para evaluar las asociaciones entre las variables cualitativas.
- b) Prueba no paramétrica de Mann Whitney para muestras independientes para valorar las diferencias en el consumo diario de carnes rojas, macro y micronutrientes.

- c) Prueba de correlación bivariada de Spearman para verificar la asociación entre el consumo de carnes rojas, macronutrientes y micronutrientes en los casos y los controles.
- d) Regresión Logística Múltiple para evaluar la asociación multivariada entre la presencia de COCE y la ingesta de carnes rojas, macronutrientes y micronutrientes.
- e) Con el fin de realizar un análisis exploratorio multidimensional de los patrones alimentarios predominantes en los casos y controles de este estudio, se utilizó un Análisis Factorial de Componentes Principales (AFCP), con rotación Varimax. Este análisis examina la matriz de correlaciones (rotada para facilitar su interpretación) entre variables de consumo alimentario, y la reduce a un conjunto menor de dimensiones. Éstas constituyen factores (patrones), que capturan las principales características de la dieta en la población estudiada (Edefonti et al., 2009). En el AFCP se incluyeron el consumo de carnes rojas y blancas, cereales, vegetales amiláceos, frutas y vegetales no amiláceos, lácteos, alimentos grasos, azúcares, vino, bebidas azucaradas, huevos, variables alimentarias que, en general, son representativas de la dieta argentina. La denominación de cada factor (patrón) se basó en los grupos de alimentos que resultaron dominantes en el análisis, para lo cual se estableció como criterio la presencia de carga absoluta del factor rotado $\geq 0,60$ (Pou et al., 2014).

Para todas las pruebas se fijó un p-valor $< 0,05$ para significación estadística. Todos los análisis y descripción estadística fue realizada con el programa STATA 13.

RESULTADOS

Descripción de la población estudiada

El presente estudio se llevó a cabo en la Provincia de Córdoba y en pacientes que concurrieron a la Cátedra de Clínica Estomatológica "A" de la Facultad de Odontología de la UNC entre los años 2011-2013. Se incluyeron 113 pacientes (27 casos y 86 controles). Del total de sujetos que presentaron la patología el 44% eran de sexo femenino y el resto masculino con edad promedio de 60.16 ±15.26 años.

Características Clínicas Odonto-Estomatológicas

A modo de ejemplo se muestran en la Fig. 3 pacientes con diagnóstico de COCE en diferentes zonas de la cavidad oral. Los pacientes con diagnóstico anatomopatológico de COCE presentaron lesiones en lengua (11; 42,0 %), paladar (2; 6,3%), labio (3; 9,6%), mucosa bucal (4; 16,2%), encía (4; 16,2%) y piso de boca (3; 9,6%). De acuerdo a la clasificación TNM, del total de pacientes (27): 5 (18,53%) fueron Tis, 8 (29,62%) T1, 8 (29,62%) T2, 5 (18,53%) T3 y 1 (3,7%) T4. Un 80% de los pacientes presentaron estadios de mejor pronóstico (Tis, T1 y T2).

En general, estos pacientes presentaron al examen clínico y/o citológico un porcentaje significativo de trauma crónico (16; 58%; p-value=0,0001), candidiasis (14; 51%; p-value=0,0001); en tanto a nivel de lugar de trabajo se observó que un porcentaje significativo trabajaba en lugares considerados de riesgo (8; 31%; p-value=0,0429).

En relación a los hábitos de riesgo se observó una asociación significativa entre los pacientes (10: 37% casos) que consumían conjuntamente alcohol y tabaco con la presencia de COCE (Tabla 1).



Paciente de sexo femenino de 53 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas en borde de lengua (►)



Paciente de sexo masculino de 64 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas in situ en piso de boca (►)



Paciente de sexo femenino de 82 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas en encía (►)



Paciente masculino de 52 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral verrugoso de Ackerman en mucosa yugal (►)



Paciente de sexo femenino de 69 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral de células escamosas en paladar (►)



Paciente masculino de 51 años de edad con diagnóstico de carcinoma oral verrugoso de Ackerman en labio (►)

Figura 3. Zonas de desarrollo de carcinoma oral de células escamosas (flecha negra)

Tabla 1. Características Antropométricas y estilo de vida de la población bajo estudio. IMC: índice de masa corporal. *Media (Error Estándar) Mediana; **Frecuencia Absoluta y Relativa% (calculada sobre el total de controles o casos). ^a Prueba MannWhitney; ^b Prueba de Irwin-Fisher. p<0.05 indica significación estadística.

Características Antropométricas y estilo de vida	Controles (n=86; F=41 / M=45)			Casos (n=27; F=12; M=15)			p-valores	OR (IC95%)
IMC *								
Femenino(F)	25,73	(0,66)	24,56	24,67	(1,12)	25,30	0,9746 ^a	
Masculino (M)	27,59	(0,51)	27,02	26,68	(1,13)	26,90	0,5625 ^a	
Edad (años)*								
(F)	62,71	(2,00)	62,00	61,92	(4,77)	67,00	0,9322 ^a	
(M)	55,73	(2,29)	56,00	56,29	(3,93)	53,00	0,7846 ^a	
Hábitos de riesgo**								
No fuma y no bebe		45 52,3%			13 48%			Categoría de referencia
Fumar <u>o</u> Beber alcohol		27 31,4%			4 15%		0,0358 ^b	1,95 (0,61; 6,27)
Fumar y Beber alcohol		14 16,3%			10 37%			2,47 (1,0 ; 6,72)
Lugar de trabajo**								
De riesgo		8 13,0%			11 31, %		0,0429 ^b	2,99 (1,08; 8,31)

Cantidad y Calidad de la Ingesta Alimentaria Nutricional previa al Diagnóstico

En cuanto a la ingesta diaria total de energía (ET) se observó que los pacientes con diagnóstico de COCE consumieron un promedio de 3355,01 kcal/día, que fue significativamente mayor en relación a los sujetos controles. Además, el consumo promedio de proteínas y lípidos fue significativamente mayor en los casos (Tabla 2).

El consumo medio de carnes rojas mostró un ligero aumento no significativo en los casos (207,67 g/día) en relación a los controles (153,71 g/día) (Tabla 2). En relación a la ingesta porcentual de macronutrientes (% de ET), se observó que un 59% (16) de los casos presentó una ingesta "baja" de hidratos de carbono; un 96,3% (26) mostraron una ingesta normal de proteínas, y un 70,4% (19) de los casos presentaban un alto consumo de lípidos (Tabla 2).

Tabla 2. Energía total (ET), macronutrientes y consumo de carnes rojas en controles y casos. ^a Prueba de Mann Whitney U para probar la H_0 : valor de la mediana es igual entre casos y controles. ^b Prueba T Student para probar H_0 : promedio de %energía es igual entre casos y controles. Letras en negrita indican significación estadística para un nivel de 5% de confianza. DE: desvío estándar.

		<i>Promedio (DE) Mediana del consumo diario</i>		<i>p-valor^a</i>	<i>% energía</i>		<i>p-valor^b</i>
		Controles	Casos		Cont.	Casos	
Macro nutr (g/día)	Carbohidratos	303,28(131,87) 280,95	344,47 (113,43) 334,40	0,079	43,56	41,07	0,1087
	Proteínas	107,41 (43,15) 96,30	127,89 (45,80) 118,10	0,025	15,36	15,24	0,0111
	Lípidos	113,58 (69,70) 94,90	158,94 (89,97) 141,40	0,006	36,70	42,64	0,0065
Fibras (g/día)	Total	15,22 (6,54) 14,47	17,61 (6,03) 16,62	0,062			
ET	kcal/día	2784,66(1250,37)2462,7	3355,01(1008,48) 3515,9	0,005			
Carne roja	(g/día)	190,82(144,46) 153,71	252,68 (182,34) 207,67	0,062			

Micronutrientes

En los casos, el consumo de micronutrientes como el hierro, fósforo, vitaminas B1, B5, B6, E y K selenio fue significativamente mayor (Tabla 3).

Tabla 3. Micronutrientes en controles y casos. * Prueba de Mann Whitney U para probar la Ho: valor de la mediana es igual entre casos y controles. Letras en negrita indican significación estadística para un nivel de 5% de confianza.

Micronutrientes	Controles			Casos			p-valor*
	Promedio	DE	Mediana	Promedio	DE	Mediana	
Hierro (mg/día)	18.88	8.50	17.58	22.44	8.23	21.04	0.0288
Calcio(mg/día)	776.68	364.13	693.15	915.25	469.48	935.68	0.1779
Fósforo (mg/día)	1431.03	571.52	1323.85	1761.34	552.79	1636.40	0.0030
Vit A (µg/día)	1376.92	1031.76	1039.29	1657.39	939.27	1735.57	0.1093
Vit B1 (mg/día)	1.14	0.44	1.12	1.35	0.40	1.33	0.0246
Vit B2 (mg/día)	2.13	0.98	1.89	2.31	0.93	2.04	0.2867
Vit B5 (mg/día)	20.29	9.24	18.18	25.53	9.74	22.70	0.0045
Vit B6 (mg/día)	1.28	0.60	1.25	1.58	0.60	1.35	0.0198
Vit C (mg/día)	189.14	132.69	156.11	197.42	178.66	124.43	0.8206
Vit E (mg/día)	6.28	4.23	4.85	10.51	8.05	8.43	0.0030
Se (µg/día)	106.69	51.78	95.87	142.88	47.33	145.20	0.0015
Zinc (mg/día)	11787.87	7039.30	8849.61	12850.75	5663.66	11616.66	0.1358
Vit K (mg/día)	782.84	378.90	670.42	942.03	355.40	869.40	0.0225

Se observó un alta o media asociación entre el consumo de carnes rojas y el consumo de macronutrientes/micronutrientes/ET (Tabla 4).

Tabla 4. Coeficiente de Spearman (CS) para evaluación de la asociación entre los macronutrientes, micronutrientes y ET en la población total. Alta asociación entre valores de CS 0,5 a 1; asociación media valor de CS 0,5; Baja o nula asociación valores del CS entre 0 a 0,5. Letras en negrita indican significación estadística para un nivel de 5% de confianza.

<i>Variables que se asociación</i>		<i>Total de sujetos (n=110)</i>	
		CS	p-valor
Carnes rojas	Carbohidrateo	0,42	0,0001
	Proteína	0,75	0,0001
	Lípidos	0,83	0,0001
	Vitamina B1	0,55	0,0001
	Vitamina B5	0,68	0,0001
	Vitamina B6	0,59	0,0001
	Vitamina K	0,65	0,0001
	Hierro	0,75	0,0001
	Se	0,46	0,0001
	Fósforo	0,64	0,0001
	ET	0,76	0,0001

Mediante regresión logística simple y múltiple se estimaron el grado de asociación entre consumo de carnes rojas, macro nutrientes, micronutrientes y ET y la condición de paciente con diagnóstico de COCE. La regresión múltiple mostró una asociación significativa entre la condición de pacientes con COCE y el consumo de lípidos, ET, fósforo, vitamina B5, vitamina E y selenio; mientras que la regresión simple mostró una asociación significativa entre la condición de pacientes con COCE y el consumo de carnes rojas, estableciendo una chance de 1.003306 (OR) de presentar COCE en relación a los controles (Tabla 5).

Tabla 5. Regresión Logística (RL) (asociación entre presencia de COCE y consumo de carnes rojas/macronutrientes/ET/micronutrientes). Letras en negritas indican significación estadística para un p-valor<0.05

Modelo RL	Alimentos, macro y micronutrientes	Odds Ratio	Error Estand.	P>0.05	[Intervalo de Confianza 95%]	
Multiple	Hierro	0,979360	0,070918	0,773	0,849776	1,128705
	Fósforo	1,003941	0,001467	0,007	1,001069	1,006821
	Vitamina B1	0,563975	0,656171	0,623	0,057664	5,515856
	Vitamina B5	1,210738	0,117397	0,049	1,001186	1,464151
	Vitamina B6	0,189221	0,173698	0,070	0,031304	1,143781
	Vitamina E	1,177298	0,083595	0,022	1,024345	1,353091
	Se	1,017942	0,008447	0,032	1,001519	1,034634
	Vitamina K	0,997317	0,002065	0,194	0,993278	1,001373
	Carbohidrato	1,014693	0,007747	0,056	0,999621	1,029992
	Proteínas	0,964195	0,018915	0,063	0,927826	1,001990
	Lípidos	1,045927	0,019763	0,017	1,007901	1,085388
	ET	0,996023	0,001735	0,022	0,992627	0,999429
Simple	Carne Rojas	1,003306	0,001360	0,015	1,000644	1,005975

CARACTERIZACIÓN MULTIDIMENSIONAL DE LOS ALIMENTOS CONSUMIDOS POR LA POBLACIÓN BAJO ESTUDIO

Finalmente se caracterizó la ingesta alimentaria nutricional del grupo estudiado considerando los patrones emergentes. En la Tabla 6 se muestra la matriz de cargas factoriales (rotada) para los factores (patrones) retenidos en la población. Los patrones emergentes de la población total fueron *Patrón I*: caracterizado por elevadas cargas factoriales para carnes rojas, vegetales amiláceos y vino, *Patrón II*: frutas y vegetales no amiláceos y lácteos, y *Patrón III*: cereales y bebidas azucaradas.

En los sujetos controles, el primer patrón alimentario identificado incluyó cereales y carnes rojas. Por su parte, en la población de los pacientes con diagnóstico de COCE el Patrón I se caracterizó también por la ingesta de carnes rojas, sumado al consumo de vegetales amiláceos, huevos y vino; el Patrón II: Azúcares y lácteos y el Patrón III: Bebidas azucaradas(jugos y gaseosas) y cereales (Tabla 6).

Tabla 6. Matriz de cargas factoriales (rotada) para los principales patrones alimentarios identificados a partir del análisis factorial de componentes principales. Los valores en negrita son los que definen los grupos dominantes (cargas ≥ 0.50)

Población total (n=113)			
Componentes de la dieta	Patrón I	Patrón II	Patrón III
Cereales	0,2456	0,3520	0,7290
Vegetales amiláceos	0,6639	0,1654	0,0351
Frutas y Vegetales no amiláceos	0,0119 -	0,8023	0,0571
Lácteos	-0,1119	0,8259	0,0788
Alimentos grasos	0,4922	-0,0405	0,1711
Azúcares	0,3649 -	0,2120	0,0702
Vino	0,7179	-0,2727	0,3027
Bebidas azucaradas	-0,2287	-0,2336	0,7625
Huevos	0,4678	-0,0097	0,2250
Carnes Rojas	0,6099	-0,0457	0,3092
Carnes Blancas	0,2056	0,0763	0,1393
Casos (n=27)			
Cereales	0,0857	0,2364	0,8079
Vegetales amiláceos	0,7172	-0,0043	-0,0165
Frutas y Vegetales no amiláceos	-0,4153	0,4392	-0,3116
Lácteos	-0,1782	0,9154	0,0629
Alimentos grasos	0,3510	-0,1901	0,4284
Azúcares	0,2122	0,7451	0,0146
Vino	0,8894	-0,0614	-0,0384
Bebidas azucaradas	-0,2901	-0,1994	0,7372
Huevos	0,6208	0,3018	0,4312
Carnes Rojas	0,7019	-0,2345	-0,1710
Carnes Blancas	-0,1738	-0,2227	0,1115
Controles (n=86)			
Cereales	0,7581	-0,1053	0,2688
Vegetales amiláceos	0,4804	0,1322	0,1782
Frutas y Vegetales no amiláceos	0,1247	0,1805	0,8103
Lácteos	0,0425	-0,2400	0,8072

Alimentos grasos	0,1161	0.5886	0,2285
Azúcares	0,2380	0.5944	0,0369
Vino	-0,3026	0,6645	-0,2901
Bebidas azucaradas	0.4892	-0,2812	-0.2995
Huevos	0,3240	0.3887	-0,1072
Carnes Rojas	0,7633	0,1692	0,0059
Carnes Blancas	0,1839	0,4493	0,0319

DISCUSIÓN

El cáncer es una patología compleja, y su incidencia y sobrevida están estrechamente relacionados a los determinantes sociales de la salud. En países con bajos ingresos económicos, en general, la población es más vulnerable a desarrollar enfermedades por estar más expuestos a factores de riesgo como agentes infecciosos, hábitos de fumar y beber alcohol, una dieta no saludable, y un deficiente sistema de salud pública. El cáncer es en gran medida prevenible, muchos de los diferentes tipos de cánceres pueden ser evitados por detección temprana en su desarrollo y así disminuir las tasas de morbilidad y mortalidad (WHO, 2013; González Segura et al, 2014).

En esta investigación se observó una alta prevalencia de cánceres localizados en la lengua, en relación a los otros sitios anatómicos de cavidad bucal. Este hecho es coincidente con las descripciones de otras investigaciones realizadas en Japón, Taiwán, Tailandia, Yemen, India e Irán (Krishna et al., 2013). Se conoce que el sitio de aparición de un COCE depende de los factores de riesgo que predominan en las regiones geográficas; por ejemplo el desarrollo de COCE en la región anterior de la lengua ha sido más prevalente en países desarrollados, mientras que los cánceres faríngeos son más comunes en países del este de Europa central (Ram et al., 2011)

Dentro de los factores histológicos que se consideran indicadores de riesgo de CCC se mencionan los desórdenes epiteliales como la disqueratosis congénita y los síndromes de deficiencias en reparación de DNA, como es por ejemplo el Síndrome de Fanconi, ataxia telangiectasia y el xeroderma pigmentosum, entre otros. Factores reconocidos como predictivos del pronóstico de pacientes con HNC se incluyen el estadio y la profundidad del tumor, estado de los nódulos cercanos al tumor, la invasión linfocascular o perineural, los márgenes quirúrgicos positivos y la diseminación extracapsular del mismo. Sin embargo, para evaluar el riesgo de recurrencia o la progresión de la enfermedad y con el fin de realizar un seguimiento más frecuente de los pacientes o de evaluar el tipo de tratamiento a realizar se hace necesario encontrar mejores predictores que los actuales (Scully & Bagan, 2009).

Los hábitos de **fumar y beber** son dos factores reconocidos de mayor riesgo de cáncer oral en países en vías de desarrollo pertenecientes al Caribe y América del Sur. Se estima que el hábito de fumar, a nivel mundial, es responsable de aproximadamente el 41% de los cánceres de cabeza y cuello en varones y del 15% en mujeres. Así mismo, el hábito de fumar tabaco es uno de los factores más importantes para el desarrollo de estos

cánceres en el mundo. Países como India combinan el tabaco con nuez de betel y el consumo de bebidas de alto tenor alcohólico, siendo en este país los dos factores de riesgo más importantes en el desarrollo de COCE (Galbiatti et al., 2013; Kadashetti et al., 2015). Fumar y beber alcohol están asociados a la presencia de COCE en un 90% de los pacientes con esta patología y estos dos factores parecen tener, en muchos casos un efecto sinérgico (Koontongkaew, 2013).

El hábito de fumar tabaco es un factor de riesgo para COCE, y que el mismo está relacionado a la intensidad y duración de este hábito en el tiempo. El cigarrillo contiene carcinógenos como son las nitrosaminas y los hidrocarburos policíclicos. Estos componentes tienen efectos genotóxicos y cambian el perfil molecular de los individuos por las mutaciones que causan (Galbiatti et al., 2010). Genes como CYP1B1, que proviene de la familia 1 del citocromo P450 tienen un rol significativo en el proceso de oxidación de varios carcinógenos como los producidos en el humo del cigarrillo (Shahdoust et al., 2013). Autores como Boyle et al., 2010 compararon el transcriptoma de la mucosa oral y epitelio de las vías aéreas de los fumadores versus la mucosa de los no fumadores y observaron un sobreexpresión de CYP1A1, CYP1B1, entre otros genes. Otros estudios como los realizados por Pickett et al., 2010 demostraron un fuerte incremento en la expresión de los genes que codifican para funciones xenobióticas y de detoxificación como son CYP1A1 y CYP1B1. En un meta-análisis realizado por Brunotto et al., 2014 mostraron que las personas portadoras de los polimorfismos CYP1A1, CYP1B1 y GSTM1 presentan un riesgo incrementado de COCE.

Otros de los polimorfismos relacionados es el GSTM1 (gen que codifica para la enzima glutatión S-transferasa Mu 1) y GSTT1 (gen que codifica para la enzima glutatión S-transferasa theta 1). La glutatión S-transferasa juega un rol crítico en la detoxificación y eliminación de carcinógenos electrofílicos por conjugación de éstos con el glutatión. Las deleciones de estos genes han sido sugeridas como factores de riesgo para ciertos cánceres entre los que se mencionan el colorectal, pancreático y esofageal (Wei et al., 2010).

Al igual que el hábito de fumar, el consumo de alcohol es otro factor conocido de riesgo de cáncer. A nivel de mucosa bucal el alcohol actúa como un disolvente que incrementa la exposición de ésta a agentes carcinógenos, permitiendo la captación celular de los mismos. El acetaldehído, un metabolito de alcohol, puede formar aductos de DNA que interfieren con la síntesis y reparación del DNA (84). Brunotto et al., 2014 describieron al polimorfismo ADH7A92G (rs1573496: C>G) asociado a una disminución del riesgo de

COCE. La evidencia de los efectos carcinogénicos del consumo de alcohol en los cánceres de cavidad oral y faríngeos han sido extensamente documentados desde antes del año 1988 por la IARC (del inglés International Agency for Research on Cancer) (IARC, 1988). Existen diferencias en el riesgo de cáncer oral y faríngeo en relación con el consumo de alcohol entre regiones geográficas y poblaciones del mundo. Se ha observado que el riesgo de desarrollar estos tipos de cánceres aumenta proporcionalmente con las cantidades de alcohol consumidas. Un estudio de meta-análisis sobre consumo de alcohol y cáncer oral y faríngeo, que incluyó 7954 casos, estimó el riesgo relativo en 1,75 (1,70–1,82) para consumidores de 25 g/día y de 2,85 (2,70–3,04) para consumidores de 50 g/día (Tramacere et al., 2010). Por ejemplo, el genotipo AA del genADH1B R48H codifica una enzima que tiene alrededor de 40 veces más actividad que la codificada por los genotipos AG y GG. El genotipo AA es común en Asia pero es raro en las poblaciones europeas. Por otra parte el consumo conjunto de alcohol y tabaco resultan en un riesgo acumulativo y mayor para el desarrollo de cáncer (Boffetta et al., 2012, Marur & Forastiere, 2008).

Un elevado porcentaje de pacientes con diagnóstico de CO presentaron **candidiasis**, estudios realizados en Rosario Argentina y en otras partes del mundo demostraron una asociación significativa con entre la presencia de cambios displásicos epiteliales en lesiones y la presencia de *Cándida* en cavidad bucal, constituyendo un probable factor de riesgo de malignidad (López et al., 2012; Alnuaimi et al., 2015).

En el presente trabajo, un alto porcentaje de pacientes con COCE presentaron **trauma crónico** (58%). En los últimos años se han propuesto diferentes factores emergentes de riesgo de cáncer oral entre estos se menciona el trauma de la mucosa oral por irritación crónica principalmente causados por factores dentales. Estudios realizados por nuestro grupo de trabajo sugieren que el trauma crónico por factores mecánicos, conjuntamente con otros factores, está asociado al desarrollo de cáncer oral (Piemonte et al., 2010). Aún hoy el mecanismo por el cual el trauma crónico es parte del proceso carcinogénico es desconocido. Algunos autores proponen que el daño de la mucosa oral puede facilitar la absorción de compuestos carcinógenos (Dayal & Anuradha, 2000). A nivel experimental en animales, se ha observado que el trauma crónico producido mecánicamente estimula los procesos inflamatorios, y que esto incrementaría el proceso mitótico celular a fin de reparar el daño producido por el trauma (Pérez et al., 2005).

Otro mecanismo que puede asociarse es la inflamación crónica. Se ha observado en estudios de genoma completo (GWAs) que los genes TNF- α (citoquina proinflamatoria

multifuncional producida por los macrófagos), TNF- β , NFKB1 y NFKBIA, todos involucrados en procesos inflamatorios, se observaron asociados al incremento del riesgo de OSSC (Yapijakis et al., 2009). Desde hace varios años se conoce que el cáncer se propaga descontroladamente a partir de células transformadas, las cuales deberían ser reconocidas por el sistema inmunitario antes de que se transformen en un tumor. Sin embargo en un gran número de casos las células transformadas evaden las defensas inmunitarias. Autores como Piva et al., 2013 han observado que la presencia de infiltrados inflamatorios, con sobreexpresión de NFKB y TNF- α , en displasias epiteliales favorecen los procesos de transformación e invasión, generando un lazo entre la inflamación y el cáncer. Por otra parte, el gen Factor Nuclear de cadena liviana κ activador de las células B (NF- κ B, del inglés Nuclear factor κ) es un factor de transcripción que se activa en respuesta a señales derivadas de los receptores de las células T (TCR, del inglés T-cell receptor) y es esencial para la síntesis de citoquinas. Las señales provenientes de los TCR inducen la fosforilación vía la I κ B quinasas, proceso seguido por la inserción de copias múltiples de una pequeña proteína denominada ubiquitina que libera NF- κ B. Esta última ingresa al núcleo y activa la transcripción de varios genes de citoquinas y receptores de citoquinas, como la interleucina 2 (IL-2) y la respuesta de algunos tipos celulares a citoquinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF), IL-1 y lipoproteínas bacterianas (Hayden & Ghosh, 2004). Además, algunas investigaciones han informado sobre variaciones polimórficas en regiones de los genes NFKB1 y NFKBIA asociadas a riesgo de linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer gástrico, cáncer colorectal y melanoma (Li et al., 2012).

Es conocido que la dieta está involucrada en la respuesta fisiológica a la inflamación y el estrés oxidativo (Galland, 2012). Se ha sugerido que componentes con propiedades antioxidantes y antiinflamatorios ingeridos en la dieta, como carotenoides y vitamina E, pueden mitigar los efectos de citoquinas proinflamatorias en el cuerpo, reduciendo la probabilidad de metástasis y prolongando la supervivencia de los pacientes. Como anteriormente se mencionó es ampliamente aceptado que la inflamación crónica puede ser un motor de desarrollo y progresión del cáncer. Las citoquinas proinflamatorias interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α son mediadores de la respuesta inmune y se cree que están involucrados en la transformación maligna, la progresión de las células endoteliales y el pronóstico del tumor (Candido & Hagemann, 2013). Se ha demostrado que en el microambiente de cáncer de colon y de mieloma múltiple se secretan altos niveles de IL-6, lo cual induciría la invasión tumoral y metástasis (Brozek et

al., 2005; Lauta, 2003; Pelliniemi et al., 1995). En estudios observacionales se ha reportado una asociación entre los niveles de IL-6 y el estadio tumoral, la recurrencia y la supervivencia de los pacientes con OSCC- (Duffy et al., 2008; Allen & Duffy, 2007).

En relación a otros factores de riesgo, a nivel de cáncer de cabeza y cuello la bibliografía científica aún es controversial. La dieta es uno de los factores que se ha relacionado al desarrollo del cáncer. Principalmente en cánceres como los de colon, pero también en los de cabeza y cuello, se ha relacionado la baja ingesta de frutas y vegetales con alto riesgo de cáncer (Pou et al., 2014). La dieta de las personas es parte de un complejo comportamiento y está influenciada por la cultura a la que pertenece la población. La complejidad de la misma hace difícil evaluar el rol de los diferentes componentes dietarios en relación a la carcinogénesis (Krishna et al., 2013). A nivel epidemiológico el reconocimiento de patrones alimentarios es de creciente interés aunque en países Sudamericanos no es habitualmente implementado.

Nuestros resultados mostraron que **proteínas y lípidos**, así como el **ET**, presentaron una ingesta media incrementada y significativa en los casos. La ingesta elevada de estos nutrientes y calorías totales se han relacionado con la presencia de obesidad y la evidencia epidemiológica muestra que existe una relación entre el sobrepeso, la obesidad y la carcinogénesis, teniendo como principal blanco de acción al sistema endócrino y al metabolismo. Las perturbaciones en los sistemas mencionados modifican la bio-disponibilidad de factores de crecimiento, hormonas esteroideas y marcadores inflamatorios. Por ejemplo, las elevadas concentraciones séricas de insulina conducen a una hiperinsulinemia, evento que causa una reducción en las proteínas de adhesión del factor de crecimiento similar a insulina, lo que promueve la síntesis y la actividad biológica del mismo. Este factor regula el crecimiento celular dependiendo de la energía disponible como así también de los nutrientes provenientes de la dieta y de las reservas corporales. Si bien no resulta fácil estimar el efecto del consumo de energía en relación al riesgo de cáncer, se han identificado mecanismos que relacionan la actividad física con un efecto inhibitorio del proceso carcinogénico como son la reducción de las reservas de grasa, cambios de actividad relacionados en los niveles de hormonas sexuales, la alteración de la función del sistema inmune, la reducción de la generación de radicales libres, entre otros (Fair et al., 2009). Otros investigadores han observado, en cánceres de laringe un alto consumo de ET en los pacientes en relación a los controles, reportando también una asociación positiva entre esta patología y la elevada ingesta de

proteína de origen animal y el colesterol, mientras que estos autores observaron una asociación inversa con la alta ingesta de los hidratos de carbono (Bosetti et al., 2003).

En las circunstancias descritas previamente, que involucran el incremento de lípidos, específicamente de tejido adiposo es importante considerar que en el metabolismo de lípidos se ha observado que la peroxidación lipídica se inicia a través de mecanismos enzimáticos y no enzimáticos que generan especies reactivas de oxígeno (ROS). Desde hace mucho tiempo se ha observado que un aumento de ROS en las células cancerosas actuarían a nivel del DNA generando mutaciones de purinas, pirimidinas y de productos de oxidación de la desoxirribosa como 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (Bochkov et al., 2010).

El estrés oxidativo en un cierto momento de la carcinogénesis está directamente relacionado al tipo y la reactividad de los radicales libres involucrados. Dentro de los múltiples eventos que ocurren en la carcinogénesis (iniciación, promoción y progresión) las especies reactivas de oxígeno-ROS- (del inglés reactive oxygen species), producidas por los procesos metabólicos celulares, participan en todas las etapas de la carcinogénesis (Poulsen et al., 1998, Choudhari et al., 2014).

El alcohol aumenta el riesgo de cáncer oral en los seres humanos; Petti & Scully, 2005 en su estudio encontraron una fuerte asociación entre los perfiles de beber alcohol y la mortalidad en el cáncer oral de personas que consumen grandes cantidades de alcohol. El etanol es oxidado por el citocromo P450 (CYP2E1) a acetaldehído, el cual es nuevamente oxidado a acetato. La ingesta crónica de etanol puede inducir a que el polimorfismo de CYP2E1 aumente su actividad y produzca el incremento de ROS que a su vez participa en la peroxidación de los lípidos y consecuentemente produzca compuestos como el 4-hidroxinonal (4HNE), que se adhiere al DNA para formar aductos mutagénicos (Seitz et al., 2007; Enwonwu & Meeks, 1995; Halliwell, 1994). En los alcohólicos el desequilibrio que se produce entre los procesos oxidativos y antioxidantes, como consecuencia del aumento el estrés oxidativo, hace que pueda permitirse la iniciación del cáncer oral. Estudios sobre lesiones orales precancerosas aplicaron sustancias antioxidantes que aumentaron los niveles de vitaminas C y E, y previnieron la peroxidación lipídica y el consecuente daño del DNA (Choudhari et al., 2014).

Por otra parte en nuestro estudio no se estableció una variación significativa entre el consumo medio de **carne roja** entre casos y controles con un 95% de confianza; sin embargo estudios realizados en Uruguay reportaron un mayor riesgo (OR = 3.65, 95% CI 2.21-6.01) de presentar OSCC en los sujetos que tenían un alto consumo de carnes rojas

(Aune et al., 2009). Probablemente lo mencionado respecto a las carnes se deba como lo demostró este trabajo, al similar consumo de este alimento por todos los individuos en la población de Córdoba, demostrado aquí por la aparición del Patrón I, caracterizado por la ingesta elevada de carnes rojas principalmente, tanto en la población general como en casos y en controles.

En tanto otros estudios epidemiológicos demostraron que el consumo de fibra, pescado, vitamina C, entre otros, que contienen componentes no oxidantes, resultan protectores en el desarrollo cáncer oral (Edefonti et al., 2010).

Como sabemos, el alto consumo de carnes, especialmente roja y procesada se ha asociado con un aumento del riesgo de varias enfermedades malignas, tales como cáncer colon-rectal (Xu et al., 2013), cáncer de esófago (Salehi et al., 2013), cáncer de pulmón (Yang et al., 2012), cáncer de vejiga (Wang & Jiang, 2012) y cáncer renal (Faramawi et al., 2007). La asociación del consumo de carne como riesgo potencial para la cavidad oral y el cáncer de orofaringe ha sido investigado en varios estudios observacionales, sin embargo, estos estudios no han sido concluyentes (Xu et al., 2014; Lissowska et al., 2003). Contrariamente, otros investigadores encontraron que el consumo de carne se asoció significativamente con un mayor riesgo de cáncer de la cavidad oral y de orofaringe (Toporcov et al., 2004, Garrote et al., 2001, Rajkumar et al., 2003).

Dado estas controversias se ha propuesto que la forma de procesamiento de las carnes desempeña un papel importante en la carcinogénesis. Ciertas formas de procesamiento de las carnes, como cocción a alta temperatura o tipos de conservación de ésta, producen altos niveles de grasa saturada, de hierro hemo y de potentes mutágenos; entre los que se incluye los compuestos nitroso (CONs), hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) y aminas heterocíclicas (HCA). Se ha observado que en modelos de animales la ingesta de CONs puede contribuir a la carcinogénesis (Haorah et al., 2001, Phillips, 1999; Kazerouni et al., 2001; Puangsombat et al., 2011; Sinha et al., 1998; Mirvish, 1995)

Los consumos medios de **micronutrientes y minerales**, como hierro, el fósforo, las vitaminas B1, B5, B6, E y K y el selenio, fueron mayores en los pacientes con COCE. Es conocido que metaloides como el arsénico y el **selenio** pueden inducir o prevenir el cáncer. Ambos son causantes de carcinogénesis, citotoxicidad y genotoxicidad en humanos. El selenio produce efectos adversos por modificación de la tioredoxin reductasa. Tanto el arsénico como el selenio reaccionan con la glutatión y S-adenosilmetionina para formar un complejo Arsénico-Selenio, el cuál puede ser secretado

hacia el exterior celular. Autores como Sun et al., 2014 sugieren que las bajas concentraciones de selenio pueden disminuir la toxicidad del arsénico por la vía de la exocitosis, contrariamente las altas concentraciones de selenio pueden incrementar la toxicidad del arsénico por reaccionar con S- adenosilmetionina y glutatión, y modificar la estructura y función de la enzima arsenito metiltransferasa. Sin embargo el selenio es un mineral esencial e indispensable para que la célula funcione correctamente.

Otro elemento esencial para el cuerpo humano es el **hierro**. Debido a su capacidad de aceptar y donar electrones, el hierro es un componente primordial de moléculas que actúan como sensores, transportadores y acumuladores, y de enzimas involucradas en la producción de energía. Este elemento es vital para el proceso de división celular porque las enzimas que sintetizan deoxiribonucleótidos son dependientes de hierro; y se ha asociado la desregulación de la homeostasis del hierro a enfermedades como cáncer, inflamatorias y neurodegenerativas. En relación a la carcinogénesis son pocos los estudios que relacionan este proceso patológico con el hierro (Marques et al., 2014).

Las vitaminas, mencionadas en párrafos anteriores, se observaron incrementadas en los pacientes con COCE. Algunas vitaminas como la **E** se la ha asociado a efectos anticancerígenos, por comprender compuestos como el tocoferol que tiene capacidad antioxidante y antiinflamatoria (Ju et al., 2010). No obstante, tanto esta vitamina como la **B1, B5, B6 y K** no tienen un efecto comprobado en relación al cáncer oral. Algunos estudios en centros de cáncer en Estados Unidos intentan identificar una combinación efectiva de suplementos antioxidantes que resulten preventivos de recurrencias y / o neoplasmas secundarios en pacientes con cáncer de cabeza y cuello; aunque no siempre estos agentes son preventivos de malignización (Amarasinghe et al., 2013).

En el campo de la Epidemiología Nutricional, se ha observado un creciente interés por el estudio de patrones alimentarios, porque permite la caracterización de la dieta de manera integral y que hace que sea extrapolable para generar recomendaciones alimentarias. Sin embargo son escasos los trabajos epidemiológicos sobre cáncer que analizan la alimentación desde esta perspectiva, siendo la mayoría provenientes de países desarrollados y actualmente iniciados en nuestro país (Pou et al., 2012, Pou et al., 2014).

Si bien el tamaño de la población estudiada en esta investigación no permite establecer con certeza un patrón alimentario, era interesante estudiar qué perfiles o patrones se presentan en la población bajo estudio, dado que existe escasa literatura en

nuestro país. Nuestros resultados mostraron tres patrones: *Patrón I*: caracterizado por consumo de carnes rojas, vegetales amiláceos y vino, *Patrón II*: frutas y vegetales no amiláceos y lácteos, y *Patrón III*: Bebidas azucaradas (jugos y gaseosas) y cereales. En estudios realizados por Pou et al., 2014, en Córdoba-Argentina, se observó la presencia de tres patrones emergentes en la población general que fueron denominados *Patrón Cono Sur*, *Patrón Bebidas Azucaradas*, y *Patrón Prudente*, con similares características a los encontrados en este trabajo. En la población femenina los patrones identificados fueron llamados *Cono Sur Femenino*, *Rural*, *Prudente* y *Amiláceo*, y en la población masculina *Cono Sur Masculino*, *Bebidas Azucaradas*, *Típico Mesurado* y *Prudente*.

En Argentina, el perfil alimentario tradicional está caracterizado por un alto consumo de proteínas y lípidos de origen animal, obtenidas principalmente de las carnes rojas, y una baja ingesta de pescado, frutas y verduras, siendo habitual en la región el asado de carnes a la parrilla (Navarro et al., 2004). Es importante destacar que las costumbres alimentarias de los argentinos presentan ciertas particularidades que las diferencian de otros países latinoamericanos (Matos & Brandani, 2002). A partir de informaciones sobre balance de alimentos de la FAO se puede inferir que los alimentos que integran principalmente la dieta nacional son: pan, harinas y fideos, carne vacuna, azúcar, leche, quesos, aceite de girasol, papa, verduras de hoja, arroz, naranja, manzana, banana y tomate, manteca y grasa, y vino (FAO, 2008).

El patrón de dieta occidental es comúnmente definido como una dieta con alto consumo de granos refinados, azúcar, carne roja y grasas de origen animal; éste ha sido relacionado como de mayor riesgo para numerosas enfermedades no transmisibles incluyendo varios tipos de cáncer. Aunque muchos estudios epidemiológicos reportan una asociación positiva entre la ingesta de carne roja o de alimentos procesados con la presencia de diversos tipos de cáncer, meta análisis realizados hace pocos años demuestran una débil magnitud o no asociación entre diferentes tipos de cánceres y una mayor ingesta de carne (McNeill & Van Elswyk, 2012)

La evaluación de la evidencia científica de los estudios nutricionales de cohorte epidemiológica respecto el riesgo de cáncer presentan como negativo la metodología heterogénea entre los mismos y la falta de ajuste por variables como la actividad física, el IMC, la ingesta de alcohol entre otras. La investigación clínica futura debe evaluar el papel de las carnes rojas y sus derivados, el IMC y contemplar características como momento de la vida de las personas, sus características demográficas y socioculturales. Sin embargo, también es necesario comprender el papel que cumple la ingesta de carne roja

al estado nutricional de las personas, y a la disminución de la prevalencia de diversas enfermedades en los países en desarrollo. La dieta de la población es parte de un comportamiento complejo y su influencia de la cultura a la que pertenece la población. La complejidad de la dieta hace que sea difícil evaluar el papel de los diferentes componentes de la dieta por sí mismos en relación con la carcinogénesis.

CONCLUSIONES

Los resultados de este trabajo de investigación nos permiten **concluir** que:

- El sitio de desarrollo de COCE más frecuente en cavidad bucal fue la lengua
- Los pacientes con COCE presentaron candidiasis y trauma crónico como una de las características clínicas más relevantes.
- Un porcentaje significativo de casos presentaban hábitos de riesgo como fumar y beber y trabajan en lugares considerados de riesgo por la presencia de compuestos carcinogénicos.
- El consumo promedio de proteínas, lípidos y el valor energético diario total fue mayor en los casos que en los controles.
- A nivel de micronutrientes y minerales los pacientes con COCE presentaron una ingesta mayor de hierro, selenio, fósforo, vitaminas B1, B5, E, B6 y K.
- El perfil de consumo de la población estudiada corresponde al patrón cono sur reconocido por autores locales (Pou et al., 2014), es decir tienen un alto consumo de carnes rojas, vinos y vegetales amiláceos.
- Existe una correlación entre los componentes de la dieta ingerida en general, aunque no hubo correlación entre el consumo de carne/ hidratos de carbono y lípidos/hidratos de carbono

En conclusión, este estudio ha contribuido a la caracterización de hábitos alimentarios en una población en la que existen pocos antecedentes en relación a este determinante de la salud. Dado el tamaño de la población incluida en esta investigación (n=27 casos, n=89 controles; n total=116) es necesario realizar estudios multicéntricos en el país que permitan incrementar el número de casos (pacientes con diagnóstico de COCE) y controles a fin de establecer con certeza los hábitos alimentarios de la población argentina.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguirre Urizar JM. (2002) Oral candidiasis. *Rev Iberoam Micol*; 19:17-21.
- Allen C, Duffy S, Teknos T, et al. (2007) Nuclear factor-kappaB-related serum factors as longitudinal biomarkers of response and survival in advanced oropharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 13:3182–3190.
- Alnuaimi AD, Wiesenfeld D, O'Brien-Simpson NM, Reynolds EC, McCullough MJ.(2015) Oral Candida colonization in oral cancer patients and its relationship with traditional risk factors of oral cancer: a matched case-control study. *Oral Oncol*. 51(2):139-45.
- Amarasinghe HK, Usgodaarachchi U, Kumaraarachchi M, Johnson NW, Warnakulasuriya S. (2013) Diet and risk of oral potentially malignant disorders in rural Sri Lanka. *J Oral Pathol Med*. 42(9):656-62.
- Aune D, Stefani ED, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M: (2009) Meat consumption and cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*, 10:429-36.
- Barnes L, Evenson JW, Richart P, Sidransky D. (2005). *Pathology and Genetics of Head and Neck*. WHO Classification. Vol 9. ISBN-13 9789283224174.
- Bochkov VN, Oskolkova OV, Birukov KG, Levonen AL, Binder CJ and Stöckl J. (2010) Generation and Biological Activities of Oxidized Phospholipids Antioxidants & Redox Signaling. 12 (8):1011-1043.
- Boffetta P, Winn DM, Ioannidis JP, Thomas DC, Little J, Smith GD, Coglianò VJ, Hecht SS, Seminara D, Vineis P, Khoury MJ. (2012) Recommendations and proposed guidelines for assessing the cumulative evidence on joint effects of genes and environments on cancer occurrence in humans. *Int J Epidemiol*. 41(3):686-704.
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. (2003) Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.12:1091-4.
- Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Fryzek J, McLaughlin JK, Garavello W, Franceschi S. (2003) Energy, macronutrients and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol*.14(6):907-12.
- Boyle J, Gumus Z, Kacker A, et al. (2010) Transcriptome effects of cigarette smoke on the human oral mucosal. *Cancer Prev Res*. 3: 264-78.
- Bray F, Sankila R, Ferlay J and Parkin DM: (2002) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 38: 99-166.

- Brozek W, Bises G, Girsch T, Cross HS, Kaiser HE, Peterlik M. (2005) Differentiation-dependent expression and mitogenic action of interleukin-6 in human colon carcinoma cells: relevance for tumour progression. *Eur J Cancer*. 41:2347–2354.
- Brunotto M, Zarate AM. (2012) Predictive models for complex diseases. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. Review*. 69(1) 33-41.
- Brunotto M, Zarate AM, Bono A, Barra JL, Berra S. (2014) Risk genes in head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of last 5 years. *Oral Oncol*. 50(3):178-88.
- Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Palacios-Sánchez B, Sánchez-Gutierrez JJ, González-Moles MA, Bascones-Martínez A. (2008) Update on molecular pathology in oral cancer and precancer. *Anticancer Res*. 28(2B):1197-205.
- Candido J, Hagemann T. (2013) Cancer-related inflammation. *J Clin Immunol*. 33 (Suppl 1):S79–84.
- Choi S, Myers JN. (2008) Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res*. 87(1):14-32.
- Choudhari SK, Chaudhary M, Gadbail AR, Sharma A, Tekade S. (2014) Oxidative and antioxidative mechanisms in oral cancer and precancer: a review. *Oral Oncol*. 50(1):10-8.
- Chow J., Heard E. (2009) X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome, *Curr. Opin. Cell Biol*. 21 359–366.
- Cross AJ, Sinha R. (2004) Meat-related mutagens/carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Environ Mol Mutagen* 44: 44–55.
- Dayal RR, Anuradha BK. (2000) Malignant potential of oralsubmucous fibrosis due to intraoral trauma. *Indian J Med Sci*. 54: 182–7.
- De Paula AM, Souza LR, Farias LC, Correia GT, Fraga CA, Eleuterio NB, Silveira AC, Santos FB, Haikal DS, Guimaraes AL, Gomez RS. (2009) Analysis of 724 cases of primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with a focus on young patients and p53 immunolocalization. *Oral Oncol*. 45(9):777-82.
- De Stefani. (2005). Dietary patterns and risk of cancer of the oral cavity and pharynx in Uruguay. *Nutricion and Cancer*.51(2):132.
- Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, De Stefani E. (2015) Meat consumption and risk of squamous cell carcinoma of the lung: a case-control study in Uruguayan men. *Nutr Cancer*. 67(1):82-8.

- Depondt J, Shabana H, Sawaf H, Gehanno P, Forest N. (1999). Cytokeratin alterations as diagnostic and prognostic markers of oral and pharyngeal carcinomas. *Eur J Oral Sci.* 107:442-54.
- Deshpande AM, Wong DT, Molecular mechanisms of head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008, 8(5):799-809.
- Di Maso M, Talamini R, Bosetti C, Montella M, Zucchetto A, Libra M, Negri E, Levi F, La Vecchia C, Franceschi S, Serraino D, Polesel J. (2013) Red meat and cancer risk in a network of case-control studies focusing on cooking practices. *Ann Oncol.* 24(12):3107-12.
- Díaz M, García F, Caro P, Díaz MP. (2009) Modelos Mixtos Generalizados para el Estudio de los Determinantes Socioeconómicos del cáncer en Córdoba, Argentina. *Estadística Int SDtat Educ Institute.* 16: 135-46.
- Dissanayaka WL, Pitiyage G, Kumarasiri PV, Liyanage RL, Dias KD and Tilakaratne WM. (2012) Clinical and histopathologic parameters in survival of oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113: 518-525.
- Duffy SA, Taylor JM, Terrell JE, et al. (2008) Interleukin-6 predicts recurrence and survival among head and neck cancer patients. *Cancer* 113:750–757.
- Edefonti V, Bravi F, Garavello W, La Vecchia C, Parpinel M, Franceschi S, Dal Maso L, Bosetti C, Boffetta P, Ferraroni M, Decarli A. (2010) Nutrient-based dietary patterns and laryngeal cancer: evidence from an exploratory factor analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 19(1):18-27.
- Edefonti V, Randi G, La Vecchia C, Ferraroni M, Decarli A. (2009) Dietary patterns and breast cancer: a review with focus on methodological issues. *Nutr Rev* 67 (6): 297-314.
- Enwonwu CO, Meeks VI. (1995) Bionutrition and oral cancer in humans. *Crit Rev Oral Biol Med* 6:5–17.
- Erhardt JG, Mack H, Sobeck U, Biesalski HK. (2002). Beta-carotene and alphotocopherol concentration and antioxidant status in buccal mucosal cells and plasma after oral supplementation. *Br J Nutr* 87:471-5.
- Fair AM, Montgomery K. (2009) Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol.* 472:57-88.
- Falaki F, Dalirsani Z, Pakfetrat A, Falaki A, Saghravanian N, Nosratzahi T, Pazouki M. (2010). Clinical and histopathological analysis of oral Squamous cell carcinoma of

- young patients in Mashhad, Iran: A retrospective study and review of literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*.
- FAO Statistics Division. FAO Food Balance Sheets [Internet]. 2009 [cited 2009 Feb 24]; Available from: <http://www.fao.org/statistics/faostat/-foodsecurity/>.
- FAO: Rome Franceschi S. (1999). Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer*. 80(34):61420.
- Faramawi MF, Johnson E, Fry MW, Sall M, Zhou Y (2007) Consumption of different types of meat and the risk of renal cancer: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 18: 125–133.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (2011). *World Livestock 2011: Livestock in food security*.
- Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino ÉC, Goloni-Bertollo EM. (2013) Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*. 79(2):239-47.
- Galbiatti AL, Ruiz MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. (2010) The association between CBS 844ins68 polymorphism and head and neck squamous cell carcinoma risk - a case-control analysis. *Arch Med Sci*. 6(5):772-9.
- Galland L. (2010) Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 25:634–640.
- Garrote LF, Herrero R, Reyes RM, Vaccarella S, Anta JL, et al. (2001) Risk factors for cancer of the oral cavity and oro-pharynx in Cuba. *Br J Cancer* 85:46–54.
- Gonzalez-Segura I, Secchi DG, Carrica A, Barelo R, Arbelo D, Dericia J, Brunotto M, Zarate AM. (2014) Exfoliative cytology as a tool for monitoring premalignant and malignant lesions based on combined stains and morphometry techniques. *J Oral Pathol Med*. 44:178-84.
- Greene FL (2004) .TNM: Our Language of Cancer. F. L. Greene. *CA Cancer J Clin*. 54(3):129-30.
- Gupta PC, Hebert JR, Bhonsle RB, Sinor PN, Mehta H, Mehta FS.(1998) Dietary factors in oral leukoplakia and submucous fibrosis in a population-based case control study in Gujarat, India. *Oral Dis*. 4(3):200-6.
- Halliwell B. (1994) Free radical and antioxidants: a personal view. *Nutr Rev* 52:253–65.
- Hansson A, Bloor BK, Haig Y, Morgan PR, Ekstrand J, Grafström RC. (2001). Expression of keratins in normal, immortalized and malignant oral epithelia in organotypic culture. *Oral Oncol*. 37(5):419-30.

- Haorah J, Zhou L, Wang X, Xu G, Mirvish SS (2001) Determination of total Nitroso compounds and their precursors in frankfurters, fresh meat, dried salted fish, sauces, tobacco, and tobacco smoke particulates. *J Agric Food Chem* 49: 6068–6078.
- Hayden MS and Ghosh S. Signaling to NF-kappa B. *Genes Dev.* (2004) 18: 2195-2224.
- Herceg Z., Vaissiere T. (2011) Epigenetic mechanisms and cancer: an interface between the environment and the genome, *Epigenetics* 6 804–819
- Herceg Z. (2007) Epigenetics and cancer: towards an evaluation of the impact of environmental and dietary factors, *Mutagenesis* 22 91–103.
- Holland-Frei. *Cancer Medicine*. 6th edition. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
- IARC Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer (1988). Alcohol Drinking initiation and promotion. *Eur J Cancer Prev* 7(1):9–16.
- Jefferies S, Foulkes WD. (2001). Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology*. 37:115-126.
- Ju J, Picinich S, Yang Z, Zhao Y, Suh N, Kong A, Yang CS. (2010) Cancer-preventive activities of tocopherols and tocotrienols. Review. *Carcinogenesis* 31 (4): 533-42.
- Jung DW, Che ZM, Kim J, Kim K, Kim KY and Williams D: (2010) Tumor-stromal crosstalk in invasion of oral squamous cell carcinoma: a pivotal role of CCL7. *Int J Cancer* 127: 332-344.
- Kadashetti V, Chaudhary M, Patil S, Gawande M, Shivakumar KM, Patil S, Pramod RC. (2015) Analysis of various risk factors affecting potentially malignant disorders and oral cancer patients of Central India. *J Cancer Res Ther.* 11(2):280-6.
- Kazerouni N, Sinha R, Hsu CH, Greenberg A, Rothman N (2001) Analysis of 200 food items for benzo[a]pyrene and estimation of its intake in an epidemiologic study. *Food Chem Toxicol* 39: 423–436.
- Koontongkaew S: (2013) The tumor microenvironment contribution to development, growth, invasion and metastasis of head and neck squamous cell carcinomas. *J Cancer* 4: 66-83.
- Krishna Rao SV, Meija G, Roberts-Thomson K, Logan R. Epidemiology of oral cancer in Asia in the past decade--an update (2000-2012). *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(10):5567-77.

- La Vecchia C. (2004) Mediterranean diet and cancer. *Public Health Nutrition*: 7(7), 965–968.
- Lauta VM. (2003) A review of the cytokine network in multiple myeloma: diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer*. 97:2440–2452.
- Lee HS, Herceg Z. (2014) The epigenome and cancer prevention: A complex story of dietary Supplementation. *Cancer Letters* 342 275–284.
- Levi F. (1998). Foot groups and risk of oral and pharyngeal cancer, *Int J Cancer*. 77(5):7059.
- Li T, Kon N, Jiang L, et al. (2012) Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell* 149:1269–1283. 2.
- Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, et al. (2003) Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland. *Eur J Cancer Prev* 12: 25–33.
- Lobo Marchioni DM. (2005). Identification of dietari patterns using factor análisis in an epidfemiological study in Sao Paulo. *Sao Paulo Med J*. 123(3):1247.
- Lohavanichbutr P, Houck J, Doody DR, Wang P, Mendez E, Futran N, Upton MP, Holsinger FC, Schwartz SM, Chen C. (2012) Gene expression in uninvolved oral mucosa of OSCC patients facilitates identification of markers predictive of OSCC outcomes. *PLoS One* 7(9):e46575.
- López C, Bulacio L, Espejo T, Paz M, Pairoba C, Escovich L. (2012) Prevalence of chronic hyperplasic candidiasis. Its association to risk factors in an Oral Medicine Service in Rosario, Argentina. *J Mycol Med*. 22(1):35-41.
- Loria D, Barrios E, and Zanetti R. (2009) Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Publica*. 25(6):530–9.
- Losi-Guembarovski R, Menezes RP, Poliseli F, Chaves VN, Kuasne H, Leichsenring A, Maciel ME, Guembarovski AL, Oliveira BW, Ramos G, Mizuno LT, Cavalli IJ, Ribeiro EM, Cólus IM. (2009) Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. *Cad Saude Publica*. 25(2):393-400.
- Marchioni DML, Fisberg RM, de Góis Filhol JF, Kowalskil LP, de Carvalho MB, Abrahão M, Dias de Oliveira Latorre MR, Eluf-Neto J and Wünsch Filho V. (2007). Dietary patterns and risk of oral cancer: a case-control study in São Paulo, Brazil *Rev Saúde Pública*. 41(1):19-26).
- Marques O, da Silva BM, Porto G, Lopes C. (2014) Iron homeostasis in breast cancer. *Cancer Lett*. 28;347(1):1-14.

- Marur S, Forastiere AA. (2008) Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc.* 83(4):489-501.
- Maserejian NN, Giovannucci EG, Rosner B, Zavras A, Kaumudi J. (2006). Prospective Study of Fruits and Vegetables and Risk of Oral Premalignant Lesions in Men. *Am J Epidemiol.* 164:556–66.
- Matos E, Brandani A. (2002) Review on meat consumption and cancer in South America. *Mutat Res.* 506-507: 243-9.
- McNeill S, Van Elswyk ME (2012) Red meat in global nutrition. *Meat Sci.* 92(3):166-7.
- Mirvish SS (1995) Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett* 93: 17–48.
- Mohd Bakri M, Mohd Hussaini H, Rachel Holmes A, David Cannon R, Mary Rich A. (2010) Revisiting the association between candidal infection and carcinoma, particularly oral squamous cell carcinoma. *J Oral Microbiol.* 21;2.
- Morelato RA, López de Blanc SA. (2006). Oral cancer mortality in the province of Cordoba, Argentine Republic in the period 1975-2000. A comparative study with other populations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1; 11(3):E230-5.
- Nagpala JK, Dasa BR. (2003). Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its directive management. *Review. Oral Oncology.* 39:213–21.
- Navarro A, Cristaldo P, Eynard A. (2000) Atlas fotográfico para cuantificar el consumo de alimentos y nutrientes en estudios nutricionales epidemiológicos en Córdoba, Argentina. *Rev Fac Cienc Med.* 57: 67-74.
- Navarro A, Muñoz SE, Eynard AR. (1995). Diet, feeding habits and risk of colorectal cancer in Cordoba. Argentina. *J Exp Clin Cancer Res.* 14(3):287-291.
- Navarro A, Osella AR, Guerra V, Muñoz SE, Lantieri MJ, Eynard AR. (2001) Reproducibility and Validity of a Food-Frequency Questionnaire in Assessing Dietary Intakes and Food Habits in Epidemiological Cancer Studies in Argentina. *J Exp Clin Cancer Res* 20 (3): 203-8. 19.
- Niclis C, Díaz MP, Eynard AR, Román MD, La Vecchia C. (2012) Dietary habits and prostate cancer prevention: a review of Observational studies by focusing on South America. *Nutrition and cancer.* 64 (1): 23-33. 6.

- Niemann H., Tian X.C., King W.A., Lee R.S. (2008) Epigenetic reprogramming in embryonic and foetal development upon somatic cell nuclear transfer cloning, *Reproduction* 135 151–163.
- Parkin D, Bray F, Ferlay J and Pisani P: (2005) Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 55: 74-108.
- Pelliniemi TT, Irjala K, Mattila K, et al. (1995) Immunoreactive interleukin-6 and acute phase proteins as prognostic factors in multiple myeloma. Finnish Leukemia Group. *Blood*. 85:765–771.
- Peluchi C. (2003). Folate intake and risk of oral and pharyngeal cancer, *Annals Oncology*.10:1677-1681.
- Pérez MA, Raimondi AR, Itoiz ME. (2005) An experimental model to demonstrate the carcinogenic action of oral. *J Oral Pathol Med*. 34(1):17-22.
- Petersen PE.(2009) Oral cancer prevention and control—the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol* 45:454–60.
- Petti S, Scully C. (2005) Oral cancer: the association between nation-based alcohol drinking profiles and oral cancer mortality. *Oral Oncol* 41(8):828–34.
- Peyrano M, Gigena J, Muñoz SE, Lantieri M, Eynard AR, Navarro A. (1998) A computer software system for the analysis of Dietary data in cancer epidemiological research 17th International Cancer Congress, Monduzzi Editore. p. 381-384.
- Phillips DH (1999) Polycyclic aromatic hydrocarbons in the diet. *Mutat Res* 443: 139–147.
- Pickett G, Seagrave J, Boggs S, et al. (2010) Effects of 10 cigarette smoke condensates on primary human airway epithelium cells by comparative gene and cytokine expression studies. *Toxicol Sci*. 114(1):79-89.
- Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. (2010) Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 1; 39(7):513-7.
- Piva MR, DE Souza LB, Martins-Filho PR, Nonaka CF, DE Santana Santos T, DE Souza Andrade ES, Piva D. (2013) Role of inflammation in oral carcinogenesis (Part II): CD8, FOXP3, TNF- α , TGF- β and NF- κ B expression. *Oncol Lett*. 5(6):1909-1914.
- Pou SA, Díaz MP, Osella AR. (2012) Applying multilevel model to the relationship of dietary patterns and colorectal cancer: an ongoing case control study in Córdoba, Argentina. *Eur J Nutr* 51: 755-64.

- Pou SA, Niclis C, Aballay LR, Tumas N, Román MD, Muñoz SE, Coquet JB, Díaz Mdel P.(2014) [Cancer and its association with dietary patterns in Córdoba (Argentina)]. *Nutr Hosp.* 29(3):618-28.
- Poulsen HE, Prieme H, Loft S. (1998) Role of oxidative DNA damage in cancer. *Eur J Cancer Prev.* 7(1):9-16.
- Puangsombat K, Gadgil P, Houser TA, Hunt MC, Smith JS (2011) Heterocyclic amine content in commercial ready to eat meat products. *Meat Sci* 88: 227–233.
- Rajkumar T, Sridhar H, Balaram P, Vaccarella S, Gajalakshmi V, et al. (2003) Oral cancer in Southern India: the influence of body size, diet, infections and sexual practices. *Eur J Cancer Prev* 12: 135–143.
- Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt ML, Mohammad S. (2011) Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg.* 10(2):132-7.
- Rautava J, Syrjäönen S. (2012) Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathol.* 6:S3–S15.
- Rivera C, Venegas B. (2014) Histological and molecular aspects of oral squamous cell carcinoma (Review). *Oncol Lett.* 8(1):7-11.
- Rodríguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Levi F, Talamini R, La Vecchia C. (2004) Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 40:207-13.
- Ryott M, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Lindholm J, Elmberger G, Auer G, et al. (2009) EGFR protein overexpression and gene copy number increases in oral tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 45(9):1700–8;
- Salas EJ. (2003). Importancia de la dieta en la prevención del cáncer oral *Med Oral.* 8:26068.
- Sale TA. (2004). Carotenemia associated with green bean ingestion, *Pediatric dermatologic.* 21(6): 657-659.
- Salehi M, Moradi-Lakeh M, Salehi MH, Nojomi M, Kolahehdooz F (2013) Meat, fish, and esophageal cancer risk: a systematic review and dose-response metaanalysis. *Nutr Rev* 71: 257–267.
- Saman DM. (2012) A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. *Head Neck Oncol.* 13; 4:1.
- Sanchez M.J. (2003). Oral and oropharyngeal cancer in Spain: influence of dietary patterns *Eur J Cancer Prev.* 12 (1):49-56.

- Sawaf MH, Ouhayoun JP, Forest N. (1991) Cytokeratin profiles in oral epithelia: review and a new classification. *J Biol Buccales* 19:187-98.
- Scully C, Bagan J. (2009) Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol.* 45(4-5):301-8.
- Scully DV, Langley-Evans SC. (2002) Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc.* 61:137-43.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol mediated carcinogenesis. *Nat Rev* 2007;7:599–612.
- Selhub J. (2002) Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism, *J.Nutr. Health Aging* 6 39–42
- Shahdoust M, Hajizadeh E, Mozdarani H, Chehrei A. (2013) Finding genes discriminating smokers from non-smokers by applying a growing self-organizing clustering method to large airway epithelium cell microarray data. *Asian Pac J Cancer Prev.* 14(1):111-62010; 114:79-89.
- Sinha R, Knize MG, Salmon CP, Brown ED, Rhodes D, et al. (1998) Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food Chem Toxicol* 36: 289–297.
- Sun HJ, Rathinasabapathi B, Wu B, Luo J, Pu LP, Ma LQ. (2014) Arsenic and selenium toxicity and their interactive effects in humans. *Environ Int.* 69:148-58.
- Supic G, Jagodic M, Magic Z. (2013) Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. *Nutr Cancer.* 65(6):781-92.
- Suter CM., Martin DI., Ward RL. (2004) Germline epimutation of MLH1 in individuals with multiple cancers, *Nat. Genet.* 36 497–501.
- Tang WY., Ho SM. (2007) Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease, *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 8 173–182.
- Tavani A. (2003) Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer, *Oral Oncology.* 39:695-700.
- Toporcov TN, Antunes JL, Tavares MR (2004) Fat food habitual intake and risk of oral cancer. *Oral Oncol* 40: 925–931.
- Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. (2010) A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol* 46:497–503.

- Velinov N, Aebersold D, Haeni N, Hlushchuk R, Mishev G, Weinstein F, Sedlacek R, Djonov V. (2007) Matrix metalloproteinase-19 is a predictive marker for tumor invasiveness in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Biol Markers*. 22(4):265-73.
- Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. (2010) Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis* 31(10):1703–9.
- Wang C, Jiang H (2012) Meat intake and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Med Oncol* 29: 848–855.
- Wangsa D, Ryott M, Avall-Lundqvist E, et al. (2008) Ki-67 expression predicts loco-regional recurrence in stage I oral tongue carcinoma. *Br J Cancer* 99: 1121-1128.
- Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. (2008) Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 37(3):127-33.
- Warnakulasuriya S. (2009) Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology*.45:309–316.
- Wei S, Liu Z, Zhao H, Niu J, Wang LE, El-Naggar AK, Sturgis EM, Wei Q. (2010) A single nucleotide polymorphism in the alcohol dehydrogenase 7 gene (alanine to glycine substitution at amino acid 92) is associated with the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 116(12):2984-92.
- WHO Health Statistics. (2008). WHO Library Cataloguing-in-Publication Data World health statistics 2008. World Health Organization. ISBN 978 92 4 156359 8 (NLM classification: WA 900.1) ISBN 978 92 4 0682740 (electronic version).
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Prevention. (Cancer control: Knowledge into action: WHO guide for effective programmes; modulo 2; (2007).
- WHO, 2008-2013 action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases : prevent and control cardiovascular diseases, cancers, chronic respiratory diseases and diabetes. (2008). Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597418_eng.pdf
- WHO. Global action plans for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. (2013). Available at: http://www.who.int/nmh/events/2013/revised_draft_ncd_action_plan.pdf [Accessed 27 September 2014].
- WHO. Global status report on noncommunicable diseases WHO Library Cataloguing-in-Publication Data 2010. ISBN 978 92 4 068645 8 (PDF).

- WHO. World health statistics (2006). Geneva, Switzerland: WHO Press, World Health Organization, (<http://www.who.int/healthinfo/statistics>).
- Williams H K. (2000) Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol.* 53(4):165-72.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2007). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC, USA: AICR.
- Xu C, Liu Y, Wang P, Wenhong Fan, Rue TC, Upton MP, Houck JR, Lohavanichbutr P, Doody DR, Futran ND, Zhao LP, Schwartz SM, Chen C, and Méndez E. (2010) Integrative analysis of DNA copy number and gene expression in metastatic oral squamous cell carcinoma identifies genes associated with poor survival. *Mol Cancer.* 9:143.
- Xu J, Yang X-x, Wu Y-g, Li X-y, Bai B (2014) Meat Consumption and Risk of Oral Cavity and Oropharynx Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS ONE* 9(4): e95048.
- Xu X, Yu E, Gao X, Song N, Liu L, et al. (2013) Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 132: 437–448
- Yang WS, Wong MY, Vogtmann E, Tang RQ, Xie L, et al. (2012) Meat consumption and risk of lung cancer: evidence from observational studies. *Ann Oncol* 23: 3163–3170.
- Yapikakis C, Serefoglou Z, Vylliotis A, Nkenke E, Derka S, Vassiliou S, Avgoustidis D, Neukam FW, Patsouris E, Vairaktaris E. (2009) Association of polymorphisms in Tumor Necrosis Factor Alpha and Beta genes with increased risk for oral cancer. *Anticancer Res.* 29(6):2379-86.
- Zarate AM, Brezzo MM, Secchi DG, Barra JL, Brunotto M. (2013) Malignancy risk models for oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 18(5):e759-65.

FINANCIAMIENTO.

Esta tesis doctoral es parte de una línea de investigación cuyos proyectos, abajo detallados, han sido financiados por la Secretaria de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina:

- *Factores genotípicos de riesgo de enfermedades complejas no transmisibles en cavidad oral.* Proyecto tipo A, subsidiado SECYT-UNC. \$19200. Res SECYT-UNC 203/2014 y RR 1565/14. Código 05/J114. 2014-2015.
- *Modelo de predictores geno-fenotípicos de Enfermedades complejas con expresión en cavidad bucal.* Proyecto tipo A, subsidiado SECYT-UNC. \$16800. Res SECYT-UNC 162/12. Código 05/J114. 2012-2013.
- *Modelos de predicción de enfermedades crónicas complejas con expresión en cavidad bucal* – Subsidiado (Res SECyT 214/10) 2010-2011.
- *Desarrollo de modelos estadísticos para el diagnóstico de enfermedades humanas genéticas complejas con manifestaciones orales.* Agencia Córdoba Ciencia. Res. 1210/07. 2006-2010.
- *Métodos estadísticos para el diagnóstico de enfermedades de origen multigénico.enfermedad celíaca* (Res SECYT 162/06 – Res Rect 2245/06). Año 2006-2007; 2008-2009-Res SECyT 69/08.). Código 05/J094..

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA RELACIONADA A LA TEMÁTICA DE LA TESIS

ARTICULOS ORIGINALES

- **Secchi DG**, Aballay LR, Galíndez MF, Piccini D, Lanfranchi H, Brunotto M. Red meat, micronutrients and oral squamous cell carcinoma of argentine adult patients. *Nutric Hospit.* En prensa **2015**.
- Gonzalez-Segura I, **Secchi DG**, Carrica A, Barelo R, Arbelo D, Dericia J, Brunotto M, Zarate AM. Exfoliative cytology as a tool for monitoring premalignant and malignant lesions based on combined stains and morphometry techniques. *J Oral Pathol Med.* **2015** Mar;44(3):178-84.
- Zarate AM, Brezzo MM, **Secchi DG**, Barra JL, Brunotto M. Malignancy risk models for oral lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* **2013** Sep 1;18(5):e759-65.

PRESENTACIONES A CONGRESOS/JORNADAS CIENTÍFICAS

- Galíndez F, **Secchi DG**, Aballay L, Brunotto M, Lanfranchi H. Consumo de micronutrientes y carcinomas orales espinocelulares XLVII Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Odontológica. Noviembre Rosario. **2014**-Publicado Libro de Resúmenes.
- **Secchi D**, Flores M, Brunotto M, Lanfranchi H. Nutrientes y alimentos asociados a cáncer bucal. XLVI Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Odontológica. Noviembre Mar del Plata. **2013**-Publicado Libro de Resúmenes.
- Zarate AM, **Secchi DG**, Carrica A, Barra JL, Brunotto M. TP53 polymorphism codon 72 in oral cancer and oral potentially malignant disorders in argentinean patients. Oral Oncology 49, Supplement 1, S117, **2013** Abstract [http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375\(13\)00387-4/abstract](http://www.oraloncology.com/article/S1368-8375(13)00387-4/abstract).
- Brunotto M, Zarate AM, **Secchi D**, Brezzo M, and Barra JL. TP53 in Patients with Oral Malignant and Premalignant Lesions. 4th Meeting of the Latin America Region and 24th Annual Meeting of the Chilean Division of IADR. Santiago-Chile. Octubre 3-4, **2011**.
- **Secchi D**, Vara Messler M, Brunotto M, Lanfranchi H. Caracterización clínico-alimentaria de pacientes con carcinomas bucales. XLIV Reunión de la Sociedad Argentina de Investigación Odontológica. Octubre Tucumán. **2011**-Publicado Libro de Resúmenes.

ANEXO I

i

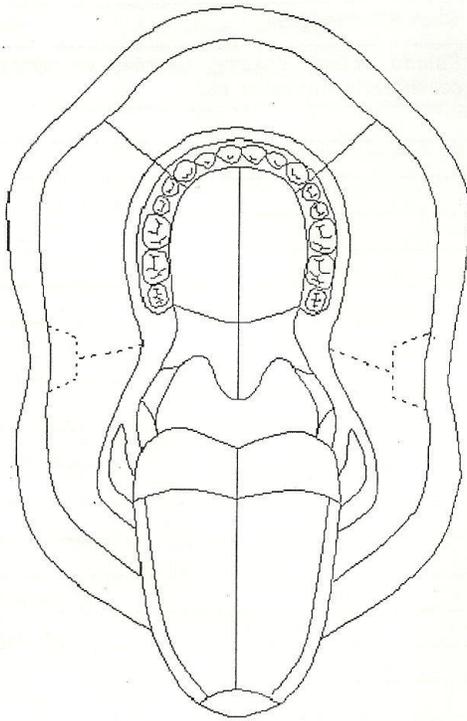
Historia Clínica N°...../.....

CATEDRA DE CLINICA ESTOMATOLOGICA
FACULTAD DE ODONTOLOGIA – U.N.C.

Apellido			Nombres			
DNI Tipo		N°:	Edad:	Sexo: M	F	Raza:
Fecha y lugar de nacimiento:						
Domicilio						
Localidad			Cod. Post.:		Tel:	
Ocupación actual:						
Atendido por:		Docente:		Alumno:		
Fecha 1ª consulta: / /				Comisión:		
Derivado por:			Especialidad:		Edad:	

Localidades en donde vivió:	
Consumía agua de pozo SI NO A través de alir	
Exposición solar SI NO	Motivo:
Embarazo	Mes
Menstruación regular SI NO	Fecha última menstruación
Actualmente sufre alguna enfermedad	
Toma medicamentos	
Se agita al caminar	SI NO
Se resfría con frecuencia	SI NO
Menstruación regular	SI NO
Amenorrea(duración)	
Enfermedades de transmisión sexual:	
Enfermedades por hongos:	
Diabetes compensada:	Diabetes descorr
Tensión arterial	Normal Hiper
Alergia	Medicamentos Anestésicos
Asma	Artritis reumatoidea
Tratamiento Psicológico / Psiquiátrico	

	consistencia	movilidad	adherencia
Foto n°	Rollo n°		
Foto n°	Rollo n°		



<i>N</i>	<i>M</i>

Alimento	Veces por semana	Alimento	Veces por semana
Carnes rojas		Pollo	
Frituras		Pescado	
Embutidos(tipo)		Pastas	
Fiambres(tipo)		Guisos	
Copetín		Verduras de hoja	
Envasados (picadillo, hamburguesas, salchichas)		Hortalizas	
Panificación con grasa		Frutas cítricas	
Gaseosas		Frutas no cítricas	
Azúcar		Lácteos	
Golosinas			
Coloración amarillenta en: paladar otro sitio		No	Moderada Intensa
¿Toma vitaminas? SI NO ¿Cuáles?¿Cuánto?			
Tabaco			
¿Fuma? SI NO	¿Ha fumado? SI NO		
Cigarrillos rubios	Cigarrillos negros	Con filtro	Sin filtro Armados Cigarros Pipa
¿A qué edad comenzó a fumar?			
¿Cuántos años fumó?		¿Interrumpió en algún período?	
Período			
Promedio diario			
Estimación parcial			
Total de cigarrillos fumados (estimación):			
¿Dónde apoya el cigarrillo?		¿Lo deja apoyado permanentemente? SI NO	
¿Dónde fuma?	Casa	Trabajo	Otros espacios cerrados Espacios abiertos
Al despertarse, ¿cuánto tarda en fumar el primer cigarrillo del día?:			
¿Vive o ha vivido con un fumador? SI NO	¿Cuánto tiempo?(h/d/a)		
Exposición pre-natal: SI NO	Exposición en infancia: SI NO		
¿Trabaja o ha trabajado con un fumador? SI NO	¿Cuánto tiempo? (h/d/a)		
Alcohol			
¿Acompaña las comidas con bebidas alcohólicas?		SI	NO A veces
¿A qué edad comenzó?		¿Durante cuántos años?	
Tipo de bebida	Período	Cantidad con comidas	Cantidad entre comidas Total semanal
Vino			
Cerveza			
Otras:			
Tipo de alcoholista:	¿Se cepilla los dientes después de tomar? SI NO A veces		
Candidiasis			
Infección por cándida SI NO	Aguda	Crónica	Atrófica Vegetante
Relacionada a prótesis SI NO	Localización:		
HPV			
¿Tiene o ha tenido verrugas? SI NO		¿Dónde?	
Sospecha clínica de infección por HPV SI NO		Especificar:	
Control ginecológico SI NO	Fecha:	Papanicolau SI NO	Fecha

Factores traumáticos							
Diente No.							
Sitio de lesión mucosa							
Diente en posición normal							en relación a la base ósea
Diente aislado							no rehabilitado ni con espacios cerrado SI/NO
Diente distal							SI/NO
Diastemas (mm)							anotar en diente distal al diastema
Diente en malposición							Indicar V, L/P, M, D; O/I
Resalte (mm)							
Entrecruzamiento (mm)							
Mordida abierta (mm)							en anteriores y posteriores
Mordida cruzada							
Borde a borde							
Atresia maxilar							SI/NO
Macroglosia							SI/NO
Movilidad periodontal Grado							Grados 0,1,2,3
Cúsp Aguda o Redondeada							
VM							
VD							
LPM							A: aguda, R: redondeada
LPD							
Diente c/destrucción parcial							
por Caries o Fractura							C o F
Altura en tercios G/M/O							
ángulo (a-r-o)							a: agudo, r: recto, o: obtuso
tiempo							años/meses/días
Obturación/Incrustación							Indicar V, L/P, M, D; O/I
Sobre/Subobturada							↑: sobreobturada; ↓: subobturada
Rugosidad							SI/NO
Material							Metal colado: M, amalgama: A, composite: C, ionómero: I
Coronas/Puentes							
							A: acrílico; M: Metal; P: Porcelana pura; PM: Porcelana y metal; AM: Acrílico y metal
Rugosidad							SI/NO
Tiempo							años/meses/días
Prótesis removible	Sup			Inf			
Sitio de lesión mucosa							con siglas
Completa o Parcial							Completa: C, Parcial: P
							CC: Cromo Cobalto, A: Acrílico, P: Poliamida
Odont/ Técn							Odontólogo: O, Técnico: T
Ultimo control							años/meses/días
Tiempo de uso							años/meses/días
Hist. Trauma	SI		NO	SI		NO	SI: Pérdida de sustancia por más de un mes
Adaptación	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	Reg: desapatación parcial
Estabilidad	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	Reg: balance en plano transversal o sagital (uno solo), No: en los dos
Retención	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	SI: no se mueve nunca; Reg: al comer; No: en cualquier momento
Sobrextensión	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	SI: en varios sectores, Reg: en un sector
Rugosidad de base	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	SI: en toda la base, Reg: en un sector parcial
Rugosidad de frente	SI	Reg	NO	SI	Reg	NO	SI: en todo el flanco, Reg: en un sector parcial
Retenedores							

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CORDOBA - FACULTAD DE ODONTOLOGIA
Cátedra de Clínica Estomatológica "A"

10. Me reservo el derecho a interrumpir el estudio y/o tratamiento cuando lo desee, quedando bajo mi entera responsabilidad todo compromiso posterior en relación a mi enfermedad, como ser, y no limitado a ellos, por incumplimiento de los controles, indicaciones, derivaciones y/o tratamiento que se me requirieran.
11. Confirmando que he leído y comprendo en todos los términos que anteceden y que todos los agregados o correcciones han sido hechos antes de mi firma.

FIRMA Paciente/Pariente ó Tutor (a).....

Nombre y Apellido en letra imprenta.....

Parentesco, si firma una persona que no sea el/la paciente.....

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y contestado completamente todas las preguntas que me han sido formuladas.

Fecha/...../.....

Firma Doctor/a.....

Aclaración.....

Firma Testigo.....

Aclaración.....

Retenedores						
sitio de lesión mucosa						
diente No.						
Colado o Forjado						Colado: C, Forjado: F
en cara						V, L/P
hacia						M, D
diseño						
altura tercio G-M-O						diente ausente: tomar referencia de vecinos
Separación del diente mm.						
tiempo sin diente						años/meses/días
Ortodoncia						
Sitio de lesión mucosa						
Fija o removible						
Bracket simple						
Bracket con botón						
Alambre de ligadura						
Arco de alambre						
Ansas						
Arco o barra lingual						
Arco o barra transpalatina						
Otro:.....						
Distancia diente-dispositivo						perpendicular cara libre hasta punto más alejado del diente
Tiempo						años/meses/días
Piercing						
sitio de colocación						
dispositivo						
tiempo						años/meses/días
Hábitos						
Mordisqueamiento yugal						
Mordisqueamiento labial						
Mordisqueamiento lingual						
Introd. Cpo. Extraño						
Deglución atípica						
Succión						
Bruxismo						
Otros						
Calor						
Bebidas calientes	Mate	Café	Té			
Cantidad por día						tazas, termos o pavas
Muy Caliente, Caliente, Tibio						
Bombilla de Metal o Caña						
Comparte el mate	SI	NO				
Comidas calientes	SI	NO				

ANEXO II

Información y formulario de consentimiento para el paciente del estudio

INFORMACION Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO PARA EL PACIENTE DEL ESTUDIO

Título del Estudio: ENFERMEDADES COMPLEJAS NO TRANSMISIBLES CON EXPRESIÓN EN CAVIDAD ORAL. MODELOS DE PREDICCIÓN PARA EL DIAGNÓSTICO TEMPRANO (estudio descriptivo correlacional, caso/control)

Investigadores responsables del estudio: Dra. Mgter. Mabel N Brunotto

Dra. Ana María Zarate

Número de telefono: 3543-15538594; 351-155552639

Se lo invita a participar de un estudio de investigación. Este formulario describe el estudio para ayudarlo a que decida si desea participar. Antes de decidir si desea participar en el estudio, es importante que entienda por qué se realiza la investigación, cómo se utilizará la información sobre usted, los posibles beneficios, riesgos e inconvenientes que implica. Lea atentamente la información de este cuestionario; también puede leer la información disponible en el Ministerio de Salud (INFORMACIÓN PARA LA PERSONA QUE HA SIDO INVITADA A PARTICIPAR EN UNA INVESTIGACIÓN).

Disponible en el sitio web: <http://www.cba.gov.ar/vercanal.jsp?idCanal=65473>.

O bien solicitar leer el protocolo de investigación y los datos de los profesionales involucrados en el estudio.

¿CUALES SON LOS ANTECEDENTES Y EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

Se solicita que participe en este estudio porque presenta síntomas que presumen que tiene una enfermedad que es crónica y compleja. Estas enfermedades tienen compromiso de muchas variables: clínicas, bioquímicas y socio culturales; y en ocasiones no permiten un diagnóstico temprano y/o preciso. El objetivo de este estudio es recabar información que permita establecer el conjunto de variables que pueden diagnosticar con mayor exactitud o tempranamente la enfermedad; y permitir que se establezcan las pautas adecuadas de tratamiento (protocolos de atención), que conduzcan a mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por estas patologías.

Este estudio no está relacionado directamente, ni afecta, al tratamiento o diagnóstico que haga su médico u odontólogo, sólo recogerá material biológico (células de la mucosa bucal por medio de cepillado- método indoloro); datos clínicos médicos u odontológicos (por examen y ficha clínica recabados por el médico u odontólogo) y datos sobre hábitos u factores considerados de riesgo (mediante encuesta). Las muestras biológicas serán almacenadas en condiciones adecuadas hasta su procesamiento, el tiempo que se estima es de un mes aproximadamente. Los resultados de las muestras pueden ser utilizados con fines educativos para capacitar a otros profesionales en la identificación temprana de signos y síntomas de las patologías bajo estudio.

¿CÓMO SE USARÁN MIS DATOS PERSONALES?

Al firmar este formulario de consentimiento informado, usted autoriza al médico del estudio y al personal del estudio a recolectar y utilizar su información personal. La confidencialidad de los

FCI- versión Abril 2012/Provincia de Córdoba
Dra Mabel N Brunotto/ Universidad Nacional de Córdoba
(Página 1 a 3)

1

archivos en los que se identifique al participante será resguardada, asignándole un N° a cada historia clínica y encuesta y a los datos del participante ("código"), eliminando nombres y direcciones. El responsable del estudio o cualquier persona asignada por éste tendrá control de acceso al código, el cual es necesario para relacionar los datos del estudio con UD.

Si se le presenta alguna duda en relación al estudio en el que consiente participar UD puede comunicarse con:

CIEIS "Comité Institucional de Ética de la Investigación del Adulto Hospital de Córdoba"

Persona de contacto: Dr. Iván Rodríguez Gómez. Av. Patria 656-Hospital Córdoba. Teléfono: 0531-4524476. Lunes a Viernes de 8:00 a 13:00 hs. /Secretaria: Sandra Franceschelli.

DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y AUTORIZACIÓN DEL PACIENTE

He recibido información verbal acerca del estudio mencionado y he leído la información adjunta. He tenido la posibilidad de hablar acerca del estudio y hacer preguntas. Doy mi consentimiento voluntario para participar en el estudio. Acepto voluntariamente permitir que el personal del estudio recopile, use y comparta mis datos de salud según se especifica en este formulario y autorizar el acceso por parte de cualquier persona designada por el responsable de este estudio. Comprendo que yo o mi representante legal, si corresponde, recibiremos un original firmado y fechado de esta información y este formulario de consentimiento y de cualquier otra información que se me proporcione. Al firmar este formulario, no renuncio a ninguno de mis derechos como participante de la investigación. El participante es libre de negarse a participar.

Firma del paciente
ó Firma del padre/madre/tutor legal (si el paciente es menor de edad)

Fecha y Hora de la firma

Nombre del paciente con letra de imprenta (manuscrito) ó nombre del padre/madre/tutor legal (Si el paciente es menor de edad)

DNI del paciente o del padre/madre/tutor legal (Si el paciente es menor de edad)

Certifico que el participante mencionado anteriormente tuvo suficiente tiempo para considerar esta información, tuvo oportunidad de hacer preguntas y aceptó, voluntariamente, participar en este estudio.

Firma del investigador o persona delegada
que lleva a cabo el proceso de consentimiento informado

Fecha y Hora de la firma

Nombre del investigador o persona delegada que lleva a cabo el consentimiento informado
con letra de imprenta (manuscrito)

DNI y número de matrícula del investigador o persona delegada que lleva a cabo el
consentimiento informado

Según la disposición 06/2008 emitida por la Dirección Nacional de Protección de Datos
Personales (DNPDP), usted podría ser contactado para dar información sobre el proceso de
consentimiento informado

Firma del testigo imparcial (si corresponde)

Fecha y Hora de la firma

Nombre del testigo imparcial (si corresponde)

DNI y domicilio del testigo (si corresponde)

Póliza de seguro n°: SMG seguros.-número 424930-0

ANEXO III

Copyright ©Navarro, Alicia - Modificación para uso en cáncer de boca

ENCUESTA ALIMENTARIA

	1
--	---

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	Con qué frecuencia?...				Qué cantidad?...			Observaciones
		N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces/ día	P	M	G	
	LECHE ENTERA FLUIDA								
	LECHE ENTERA EN POLVO								
	LECHE DESCREMADA FLUIDA								
	LECHE DESCREMADA EN POLVO								
L832	YOGUR ENTERO								
L243	YOGUR DESCREMADO								
	QUESO BLANCO								
L768	QUESO MANTECOSO								
	QUESO FUNDIDO								
L557	QUESO SEMI-DURO (tipo Senda)								
L135	QUESO DE RALLAR								
L380	QUESO RALLADO								
L578	RICOTTA								
	POSTRES-FLANES								
<hr/>									
H500	HUEVO FRITO								
H380	HUEVO ENTERO								
<hr/>									
C672	CARNE MAGRA HERVIDA								
C698	CARNE MAGRA PLANCHA C/C								
C052	CARNE MAGRA PLANCHA S/C								
C406	CARNE MAGRA PARRILLA C/C								
C804	CARNE MAGRA PARRILLA S/C								
C731	CARNE MAGRA HORNO C/C								
C269	CARNE MAGRA HORNO S/C								
C002	CARNE FRITA C/C								
C096	CARNE FRITA S/C								
<hr/>									
C402	CARNE GRASA HERVIDA								
C851	CARNE GRASA PLANCHA C/C								
C554	CARNE GRASA PLANCHA S/C								
C908	CARNE GRASA PARRILLA C/C								
C832	CARNE GRASA PARRILLA S/C								
C089	CARNE GRASA HORNO C/C								
C803	CARNE GRASA HORNO S/C								
C001	CARNE GRASA FRITA C/C								
C067	CARNE GRASA FRITA S/C								
<hr/>									
C822	PUCHERO HERVIDO C/CARACU								
C336	PUCHERO HERVIDO S/CARACU								
<hr/>									
C161	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA C/C								
C621	ASADO DE TIRA-COSTILLA/PARRILLA S/C								
<hr/>									
C192	MOLLEJA PARRILLA C/C								
C927	MOLLEJA PARRILLA S/C								
C284	LENGUA HERVIDA								
C886	CHINCHULIN PARRILLA C/C								

--	--

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	Con qué frecuencia?...			Qué cantidad?...			Observaciones	
		N	Dias/ Mes	Dias/ Sem.	Veces/ dia	Cant			
						P	M		G
C282	CHINCHULIN PARRILLA S/C								
C881	SESOS HERVIDOS								
C243	CHORIZO HERVIDO (GUISO)								
C254	CHORIZO PARRILLA C/C								
C472	CHORIZO PARRILLA S/C								
C768	MORCILLA								
C557	SALCHICHA PARRILLERA HERVIDA								
C835	SALCHICHA PARRILLERA PARRILLAC/C								
C566	SALCHICHA PARRILLERA PARRILLA S/C								
C135	SALCHICHA DE VIENA HERVIDA								
<hr/>									
C607	CERDO HERVIDO								
C075	CERDO PLANCHA C/C								
C993	CERDO PLANCHA S/C								
C174	CERDO PARRILLA C/C								
C788	CERDO PARRILLA S/C								
C262	CERDO HORNO C/C								
C654	CERDO HORNO S/C								
<hr/>									
C618	GALLINA C/PIEL HERVIDA								
C350	GALLINA S/PIEL HERVIDA								
<hr/>									
C396	POLLO C/PIEL HERVIDO								
C518	POLLO S/PIEL HERVIDO								
C854	POLLO C/PIEL PLANCHA C/C								
C500	POLLO C/PIEL PLANCHA S/C								
C353	POLLO S/PIEL PLANCHA C/C								
C465	POLLO S/PIEL PLANCHA S/C								
C359	POLLO C/PIEL PARRILLA C/C								
C218	POLLO C/PIEL PARRILLA S/C								
C659	POLLO S/PIEL PARRILLA C/C								
C403	POLLO S/PIEL PARRILLA S/C								
C114	POLLO C/PIEL HORNO C/C								
C663	POLLO C/PIEL HORNO S/C								
C616	POLLO S/PIEL HORNO C/C								
C732	POLLO S/PIEL HORNO S/C								
C865	POLLO C/PIEL FRITO C/C								
C219	POLLO C/PIEL FRITO S/C								
C573	POLLO S/PIEL FRITO C/C								
C946	POLLO S/PIEL FRITO S/C								
	VISCERAS DE POLLO								
<hr/>									
P339	PESCADO GRASO PLANCHA C/C								
P338	PESCADO GRASO PLANCHA S/C								
P944	PESCADO GRASO PARRILLA C/C								
P503	PESCADO GRASO PARRILLA S/C								
P004	PESCADO GRASO FRITO C/C								
P314	PESCADO GRASO FRITO S/C								

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	Con qué frecuencia?...			Qué cantidad?...			Observaciones
		N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces/ día	P	M	
P388	PESCADO MAGRO HERVIDO							
P669	PESCADO MAGRO PLANCHA C/C							
P469	PESCADO MAGRO PLANCHA S/C							
P319	PESCADO MAGRO PARRILLA C/C							
P939	PESCADO MAGRO PARRILLA S/C							
P568	PESCADO MAGRO HORNO C/C							
P399	PESCADO MAGRO HORNO S/C							
P005	PESCADO MAGRO FRITO C/C							
P153	PESCADO MAGRO FRITO S/C							
P724	ATUN Y CABALLA							
P383	SARDINA EN ACEITE							
	MARISCOS							
C017	BONDIOLA							
C380	SALAMIN							
C578	JAMON CRUDO							
C388	JAMON COCIDO-PALETA							
C105	MORTADELA							
C724	SALCHICHON							
C383	SALAME MILAN							
C306	PANCETA-TOCINO FRITO C/C							
C379	PANCETA-TOCINO HERVIDO (guiso)							
C242	QUESO DE CERDO							
	PATE DE FOIE							
	PICADILLO DE CARNE							
V698	ACELGA OTRA COCCION							
V118	ACHICORIA							
V318	AJO COCIDO							
V145	AJO CRUDO							
V822	ALCAUCIL OTRA COCCION							
V282	APIO CRUDO							
V426	ARVEJAS FRESCAS O EN LATA							
V406	BATATA OTRA COCCION							
V804	BERENJENA OTRA COCCION							
V889	BERRO CRUDO							
V017	BROCCOLI OTRA COCCION							
V731	CALABAZA O CALABACIN OTRA COCCION							
V927	CEBOLLA CRUDA							
V562	CEBOLLA FRITA							
V972	CEBOLLA OTRA COCCION							
V953	CHAUCHA OTRA COCCION							
V629	CHOCLO OTRA COCCION							
V242	COLIFLOR OTRA COCCION							
V243	ESPARRAGO OTRA COCCION							
V862	ESPINACA OTRA COCCION							
V580	LECHUGA							

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	Con qué frecuencia?...			Qué cantidad?...			Observaciones
		N	Días/ Mes	Cons. Días/ Sem.	Veces/ día	P	M	
V016	PAPA FRITA							
V078	PAPA OTRA COCCION							
V404	PEPINO CRUDO							
V947	PIMIENTO CRUDO							
V638	PIMIENTO OTRA COCCION							
V089	RABANITO CRUDO							
V573	REMOLACHA OTRA COCCION							
V803	REPOLLO CRUDO							
V748	REPOLLO OTRA COCCION							
V041	TOMATE CRUDO							
V746	TOMATE OTRA COCCION							
	TOMATE ENVASADO AL NATURAL							
	PURE DE TOMATE							
	SALSA DE TOMATE							
	TOMATE SECO							
	EXTRACTO DE TOMATE							
V938	ZANAHORIA CRUDA							
V310	ZANAHORIA OTRA COCCION							
V192	ZAPALLITO OTRA COCCION							
V269	ZAPALLO OTRA COCCION							
F211	ANANA (crudo)							
F357	BANANA (cruda)							
F254	CIRUELA (cruda)							
F605	CIRUELA OTRA COCCION							
F472	DAMASCO (crudo)							
F432	DURAZNO (crudo)							
F273	DURAZNO OTRA COCCION							
F665	FRUTILLA (cruda)							
F077	KIWI (crudo)							
F208	LIMON (crudo)							
F675	MANDARINA (cruda)							
F434	MANZANA (cruda)							
F735	MANZANA OTRA COCCION							
F242	MELON (crudo)							
F867	NARANJA (cruda)							
F594	PERA (cruda)							
F556	PERA OTRA COCCION							
F377	POMELO (crudo)							
F453	SANDIA (cruda)							
F804	UVA (cruda)							
	PALTA							
	ACEITUNAS							
	FRUTAS ENLATADAS							
	FRUTAS DESECADAS							
N371	MANI							
N375	NUEZ							
N711	ALMENDRA							

COD.	ALIMENTOS Tipos de cocción	Con qué frecuencia?...			Qué cantidad?...			Observaciones	
		N	Días/ Mes	Días/ Sem.	Veces/ día	Cant			
						P	M		G
	ARROZ								
	ARROZ INTEGRAL								
	PASTAS SIMPLES								
	PASTAS RELLENAS								
	POLENTA								
	HARINA								
	HARINA INTEGRAL								
	FECULA								
	AVENA								
	SALVADO								
	COPOS PARA DESAYUNO								
	BARRA DE CEREAL								
D802	LENTEJA								
D951	SOJA								
D231	POROTO-GARBANZO-ARVEJA								
	HARINAS								
	MILANESA DE SOJA								
T379	PAN FRANCES								
T631	PAN NEGRO								
T613	CRIOLOS								
T501	PAN CON GRASA								
T500	TORTA FRITA								
T297	BIZCOCHUELO-TORTAS-TARTAS								
T303	FACTURAS								
T811	GALLETITAS DULCES								
T892	GALLETITAS SALADAS								
T655	GALLETITAS INTEGRALES								
	GRISINES								
	TOSTADAS DE GLUTEN								
G262	ACEITE DE GIRASOL (crudo)								
G654	ACEITE DE MAIZ (crudo)								
G338	ACEITE DE OLIVA (crudo)								
	ACEITE DE SOJA (crudo)								
G788	ACEITE DE UVA (crudo)								
G993	ACEITE MEZCLA (crudo)								
G188	ACEITE PATITO (crudo)								
G075	CREMA DE LECHE (cruda)								
G908	GRASA DE CERDO (cruda)								
G832	GRASA DE VACA (cruda)								
G557	MANTECA (cruda)								
G244	MARGARINA (cruda)								
G607	MAYONESA								

	Qué alimentos consumía habitualmente?...	Con qué frecuencia?...	Qué cantidad?...						
	SALSA GOLF								
	KETCHUP								
	MOSTAZA								
	SALSA DE SOJA								
	VINAGRE								
<hr/>									
I803	CAFE								
	MALTA								
I426	MATE BOMBILLA								
I940	MATE COCIDO								
I089	TE								
	TE DE HIERBAS								
	TE VERDE								
M803	CACAO								
A889	AZÚCAR								
	EDULCORANTES NATURALES								
	EDULCORANTES SINTETICOS								
<hr/>									
A916	DULCE DE LECHE								
A242	MERMELADA								
	MERMELADA DIETETICA								
	DULCES COMPACTOS								
A089	MIEL								
<hr/>									
M052	CARAMELOS								
M940	CHOCOLATE								
M698	GOLOSINAS (ALFAJOR-TURRON)								
M554	HELADO DE CREMA								
	HELADO DE AGUA								
M426	MANTECOL								
<hr/>									
	EMPANADAS								
	TARTAS								
	LOMITOS								
	HAMBURGUESAS								
	PIZZAS								
	PRODUCTOS DE COPETIN								
	MANI SALADO								
	MAIZ INFLADO (salado-dulce)								
<hr/>									
	AGUA								
B269	JUGO PARA DILUIR AL 20%								
	JUGO DE SOJA								
B731	GASEOSA COMUN								
	GASEOSA LIGHT								
B851	AMARGO SERRANO								
B406	CERVEZA								
B804	VINO TINTO								
	VINO BLANCO								
	ESPUMANTES (champagne-sidra-ananá fizz)								

