

***TESIS DE MAESTRÍA EN SALUD PÚBLICA***

**REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE FACTORES DE RIESGO  
GENOTÍPICO DE DESORDENES POTENCIALMENTE MALIGNOS  
BUCALES Y CÁNCER BUCAL**

**MABEL N. BRUNOTTO**

**DIRECTOR DE TESIS:** Prof. Dra. Mgter. Silvina Berra

**TRIBUNAL DE TESIS**

Dra. BERRA SILVINA DEL VALLE

Dra. SANCHEZ DAGUM DE SICA ESTHER DEL VALLE

Dra. GASPIO NURI

## **DEDICATORIA**

*A Ricardo, Laura, Daniel y Antonio*

*A Leopoldo y Bruno*

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi gran compañera y amiga Ana María que siempre me soporta, acompaña y apoya de modo incondicional.

A Alejandra, una hija del corazón, que con su empuje permanente hizo posible en la mayoría de sus aspectos la realización de esta tesis.

A José Luis Barra quien de modo generoso me otorgó tiempo para participar y hacer posible esta tesis.

A mi amiga Silvia que aunque no participó directamente siempre estuvo apoyando el desarrollo de la misma.

A mi familia que desde siempre me soporta y acompaña en todos estos caminos científicos que emprendo.

A mi directora de tesis, Silvina, que de modo generoso estuvo a mi lado acompañando el desarrollo de este trabajo.

Agradezco a Verónica, Cecilia y a las otras personas (administrativos, profesores y directivos) que componen la Escuela de Salud Pública porque con su amabilidad y buena disposición allanaron el camino académico y administrativo de esta Maestría.

Y finalmente mi agradecimiento a todos aquellos que directa o indirectamente contribuyeron al desarrollo de esta tesis.

Art. 23 – Ordenanza Rectoral 03/77

**“La Facultad de Ciencias Médicas no se hace solidaria con las opiniones de esta tesis”**

## INDICE

RESUMEN	pág. 7
SUMMARY	pág. 9
1.INTRODUCCIÓN	pág. 11
1.1. Cáncer de Cabeza y Cuello	pág. 14
1.2. Desórdenes Orales Potencialmente Malignos	pág. 20
1.3. Factores de Riesgo de Cáncer	pág. 21
1.4. Revisiones Sistemáticas y Meta-análisis	pág. 22
1.5. Desafíos de la Genómica en la Salud Pública	pág. 24
2. OBJETIVOS	pág. 27
3. MATERIALES Y MÉTODOS	pág. 29
3.1. Criterios de valoración de los estudios de esta revisión	pág. 30
3.2. Estrategias búsqueda para identificación de los estudios	pág. 31
3.3. Métodos de la Revisión	pág. 32
4. RESULTADOS	pág. 35
4.1. Consideraciones generales	pág. 36
4.2. Genotipos con asociación significativa	pág. 40
4.3. De los polimorfismos	pág. 55
5. DISCUSIÓN	pág. 60
6. CONCLUSIONES	pág. 71
7. BIBLIOGRAFÍA	pág. 73
8. ANEXOS	pág. 86

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** el cáncer es una de principales causas de muerte en el mundo, siendo el cáncer de cabeza y cuello uno de los seis cánceres más frecuentes en los seres humanos. Los localizados en la cavidad oral representan el 48% de los casos de estos cánceres; y el 90% corresponden al tipo de carcinomas de células escamosas. Generalmente, estos cánceres son precedidos por desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM), como son leucoplasias, eritoplasias, queilitis actínica y queratosis palatina en fumadores inversos. En las pasadas décadas se ha observado un interés creciente en el estudio de las predisposiciones genéticas a las enfermedades complejas. Esto ha desembocado en una enorme cantidad de publicaciones epidemiológicas sobre asociaciones entre gen y enfermedad. Sin embargo, no siempre la magnitud de la asociación entre la presencia de un determinado genotipo y la enfermedad está determinada, por lo cual es necesario identificar las asociaciones genéticas entre la presencia de una enfermedad compleja y los genotipos de las personas.

El **OBJETIVO** de esta tesis fue identificar los cambios genéticos más relevantes en el desarrollo de los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos y Cáncer Oral para construir un modelo de polimorfismos de riesgo de cáncer de cabeza y cuello mediante revisión sistemática de estudios observacionales en pacientes adultos.

**MÉTODOS:** revisión sistemática de estudios originales publicados casos-control en pacientes adultos de ambos géneros, con edades entre 25 a 80 años, con cáncer de cabeza y cuello diagnosticados según los criterios de ICD-10C00-C14 WHO u otra fuente fehacientemente especificada, en los que se identificaron polimorfismos genéticos. *Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios:* Se utilizó una combinación de vocabulario controlado y términos de texto libres como: *oral cancer, oral potentially malignant disorders, leukoplakia, oral lichen, smoke, alcohol, polymorphism, risk, mutation, oncogene, tumor supresor gene, squamous cell carcinoma, head and neckcancer.* *Bases de datos revisadas:* MEDLINE, Scopus, Cochrane y CancerLit -Enero de 2007 a Enero de 2013. *Selección de los estudios:* Se examinaron los títulos y resúmenes de todos los informes identificados por medio de búsquedas electrónicas. Todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión (Valoración de presencia/ausencia de mutación y/o polimorfismo genético en proto-oncogenes mediante técnica de la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR) y el análisis de los productos en geles de

agarosa, Riesgo Relativo / Odd Ratios estratificado según hábitos de riesgo de alcohol-tabaco; Intervalos de confianza 95%) fueron evaluados a fin de establecer su validez y posterior extracción de datos. *Evaluación de la Calidad de los Estudios:* Según delineamientos de Scottish Intercollegiate Guidelines Network y MOOSE para estudios caso-control. Dos profesores (A Bono y AM Zarate) evaluaron en forma independiente y a doble ciego los informes completos para establecer si los estudios cumplían con los criterios de calidad. Los desacuerdos se resolvieron mediante la participación de un tercer profesor (JL Barra) y por reiteración, discusión y consenso. *Extracción y Síntesis de los Datos:* Se extrajeron nombre de los autores, país/región donde se realizó el estudio, año de publicación, número de casos y controles, media/mediana de la edad en casos y controles, proporción de cada género, tipo de selección de los casos y controles; y número de sujetos por genotipo en los casos y controles. Los resultados de los estudios fueron expresados en Odd Ratios, Intervalos de Confianza, p-valor. La heterogeneidad fue evaluada para cada polimorfismo genético estudiado.

**RESULTADOS**, se identificaron un total de 2287 estudios potencialmente relevantes, de los cuales, solamente 21 cumplían con todos los criterios establecidos. En los 21 artículos, el número total de casos fue 8834 y de controles 10138. Observándose que el número total de sujetos del género masculino fue mayor que los del género femenino. En dos de los estudios solo se recogieron datos de varones. La edad promedio varió entre 50-60 años en ambos grupos. Se identificaron en los pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello un total de 20 genes-polimorfismos y 97 genotipos estudiados. Los genotipos que presentaron asociación significativa fueron los relacionados a procesos inflamatorios o que participan en procesos celulares de proliferación, diferenciación y sobrevivencia de las células

**CONCLUSION**, dentro de los polimorfismos relacionados un incremento de riesgo de HCN se pueden mencionar CYP1A1, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , NFKB1 y NFKIA1, miRNA499 y el polimorfismo CRYAB (Alpha B-Crystallin) C802G (rs14133) y de mutaciones del OGG1 mientras que tienen un efecto protector sobre el desarrollo de HCN los polimorfismos ADH7A92G y DEC1 -606 T>C. En las DOPM los polimorfismos del gen XRCC3 17893G y exón10+837T>C rs5275 del gen COX-2 resultan beneficiosos porque se asocian a una disminución en el riesgo de DOPM.



## SUMMARY

The **OBJECTIVE** of this thesis was to identify the most relevant genetic changes in the development of Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Cancer in order to build the polymorphism risk model by systematic review of observational studies in adult patients.

**METHODS**, systematic review of published original case-control in adult patients of both genders, aged 25-80 years with head and neck cancer diagnosed according to the criteria of ICD-10C00-C14 WHO or other source specified reliably, which were identified genetic polymorphisms. Search strategy for identification of studies: We used a combination of controlled vocabulary and free text terms such as oral cancer, oral potentially malignant disorders, leukoplakia, oral lichen, smoke, alcohol, polymorphism, risk, mutation, oncogene, tumor suppressor gene, squamous cell carcinoma, head and neck cancer. Databases searched: MEDLINE, Cochrane and CancerLit-January 2007 to January 2013. There were no language restrictions. Also hand searched journals and theses published and literature of all selected articles for gray literature. Study Selection: The titles and abstracts of all reports identified by electronic searches. All studies that met the inclusion criteria (Rating presence / absence of mutation and / or genetic polymorphism in proto-oncogenes by reaction technique Polymerase Chain (PCR) and analysis of the products on agarose gels , Relative Risk / Odd Ratios risk stratified by alcohol habits, snuff, 95% confidence intervals) were evaluated in order to establish its validity and subsequent data extraction. Evaluation of the Quality of Education: According delineations of Scottish Intercollegiate Network and MOOSE Guidelines for case-control studies. Two teachers (A Bono and AM Zarate) independently assessed double blind full reports to establish whether the studies met the quality criteria. Disagreements were resolved by involving a third teacher (JL Barra) and repetition, discussion and consensus. Extraction and Data Synthesis: We extracted the authors name, country / region where the study was performed, year of publication, number of cases and controls, mean / median age of cases and controls, proportion of each gender, type Selection of cases and controls, and number of subjects per genotype in cases and controls. The study results were expressed in Odd ratios, confidence intervals, p-value. Heterogeneity was evaluated for each polymorphism studied.

**RESULTS**, we identified a total of 2287 potentially relevant studies, of which only 21 met all criteria. In the 21 items, the total number of cases and controls was 8834 10138. It was observed that the total number of male subjects was higher than those of the female gender.

In two of the studies collected data only males. Studies conducted in France showed a higher incidence in men than in women. Unlike in India there is greater incidence in women than men. The range of age was 50-60 years in both groups. A total of 20 genes, polymorphisms and 97 genotypes studied were identified in patients diagnosed with head and neck cancer. The genotypes showed significant association were related to inflammatory or cellular processes involved in proliferation, differentiation and cell survival

**CONCLUSION**, The polymorphisms associated increased risk of HCN may be mentioned CYP1A1, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , NFKB1 and NFKIA1, and polymorphism miRNA499 CRYAB (Alpha B crystallin) C802G (rs14133) and OGG1 while mutations are protective on the development of HCN ADH7 A92G polymorphisms and DEC1 -606 T> C. DOPM in XRCC3 gene polymorphisms exón10 17893G and +837 T> C rs5275 COX-2 gene are beneficial because they are associated with a decreased risk of DOPM.

# **1. INTRODUCCIÓN**

El cáncer es una de principales causas de muerte en el mundo; según la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO-del inglés World Health Organization), aproximadamente 7,6 millones de personas murieron durante el año 2008 y, de no realizarse las acciones adecuadas, 84 millones morirán en los siguientes diez años (125, 126).

El cáncer de cabeza y cuello (HNC del inglés Head and Neck Cancer) 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 HNC, y el 90% de éstos son del tipo de carcinomas de células escamosas (OSCC del inglés Oral Squamous Cell Carcinoma). Generalmente, los OSCC son precedidos por desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM), como son leucoplasias, eritoplasias, queilitis actínica y queratosis palatina en fumadores inversos. Además, los pacientes expuestos a factores de riesgo como condición genética previa, consumo de alcohol, hábito de fumar, inmunodeficiencia, dieta de riesgo e infecciones virales (Papiloma Virus Humano –HPV- y Herpes Virus Humano –HHV-), presentan tumores más agresivos y de peor pronóstico (21).

Los DOPM y el HNC son producidos por un proceso multietápico, en donde el tiempo de evolución de la lesión juega un rol importante en el desarrollo de éstas (92). Particularmente, es conocido que el cáncer se origina por procesos de mutación, competición y selección natural, comprendiendo etapas de iniciación, promoción y progresión en una población de células somáticas. Durante la transformación neoplásica, las células cancerígenas adquieren la capacidad de proliferar de manera descontrolada, invadir y colonizar nuevos tejidos. En ese proceso intervienen factores genéticos y epigenéticos (9). Entre los factores genéticos se pueden reconocer polimorfismos (variación en la secuencia de un lugar determinado del DNA entre los individuos de una población que se presenta en más del 1% de la misma) y mutaciones (alteración o cambio en la información genética muy poco frecuentes).

El último documento emitido por la OMS, en el año 2010, ha afirmado que mundialmente el cáncer oral y la enfermedad periodontal figuran entre las afecciones más comunes del género humano y que no hay, en el mundo, país ni territorio que esté libre de

ellas, por lo cual constituyen un problema de salud pública (13, 90). Según la directora de la OMS, Margaret Chan, la atención primaria ha sido exitosa para intervenir en enfermedades transmisibles como el HIV-SIDA, la tuberculosis y la malaria; siendo esta estrategia recomendable para la enfermedades no transmisibles, basada en tres elementos: *a)* identificación y abordaje de factores de riesgo que pueden modificarse; *b)* detección de enfermedades no transmisibles comunes y; *c)* el diagnóstico, tratamiento, seguimiento y derivación de los pacientes mediante un protocolo estándar (82).

En general el diagnóstico y pronóstico de los pacientes se realiza por la experiencia clínica adquirida por cada profesional por lo cual en muchas ocasiones se pueden cometer equivocaciones o diferir entre los profesionales en relación al diagnóstico en un mismo paciente. La mejor manera de establecer un protocolo seguro es determinar reglas de predicción mediante la combinación de la clínica y las herramientas estadísticas disponibles en la actualidad como el meta-análisis (19). Por otra parte, la estadística actual ha desarrollado modelos estadísticos que ofrecen ventajas en relación con los predictores clínicos, ya que permiten incorporar un gran número de variables de predicción y explicación para una condición en particular. Sin embargo, el uso de estas herramientas en el contexto de las Ciencias de la Salud no está totalmente incorporado (87).

## 1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los HNC 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.

El cáncer de cavidad oral (CO), definido como los cánceres que afectan labio, lengua y boca (Clasificación WHO, 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 (Figura 1).

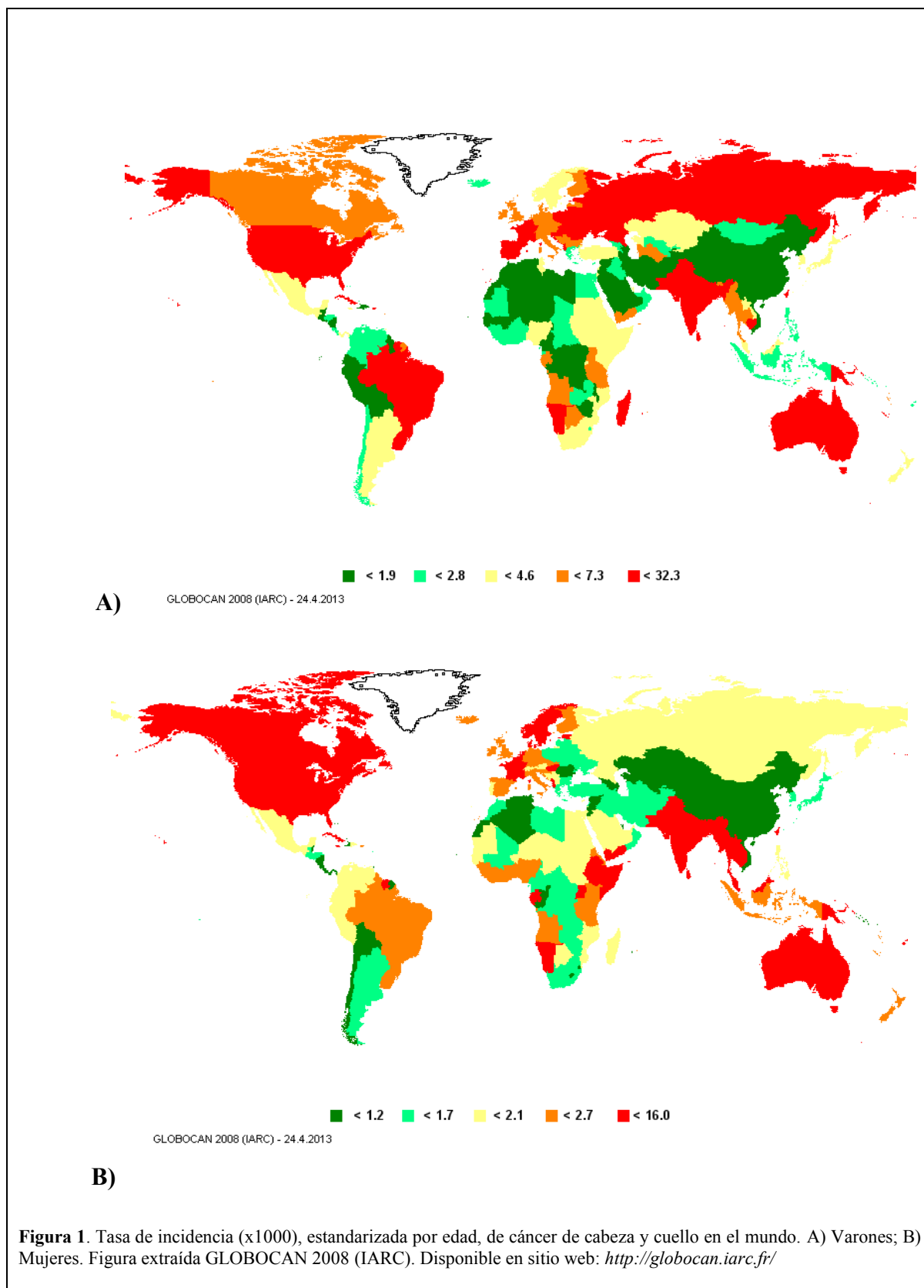
El CO es uno de los 11 cánceres más comunes en el mundo en términos del número de casos. En el mundo se diagnosticaron cerca de 389.000 casos nuevos en el año 2000, dos tercios de los cuáles se detectaron en países en vías de desarrollo. Aproximadamente

por año estos cánceres producen 200.000 muertes, con una incidencia de aproximadamente 400.000 nuevos casos (<http://wwwdep.iarc.fr/>). La tasa de supervivencia es de 5 años en el 60% aproximadamente de los pacientes diagnosticados con CO. La recurrencia de lesiones malignas en pacientes con CO, que se producen en el 5-50% de los pacientes, influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad.

La mayoría de los CO corresponden al tipo de carcinomas espinocelulares, clasificándose a nivel histológico, de acuerdo al grado de queratinización, como poco, moderado o bien diferenciado. Dentro de las variantes de estos carcinomas espinocelulares se pueden incluir los carcinomas verrugosos, sarcomatoides (en inglés, sarcomoid squamous cell carcinoma) y linfo-epiteliomas. Un gran número de estos carcinomas, como los nasofaríngeos, se han descrito como endémicos con tipos histológicos no-queratinizados e indiferenciados, o no endémicos, de éstos últimos el 30-50% corresponden al tipo de OSCC (105).

La relación varón: mujer es de 2:1 o 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 HNC varían dependiendo del sitio anatómico en el cual se manifiesta, y que en general está asociado a factores de riesgo, especialmente los relacionados a los hábitos de vida. Ejemplo de esto es la alta incidencia de estos cánceres en India, Australia, Francia, América del Sur y Sur África (97).

Los CO y los cánceres que se desarrollan en 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 (Figura 1), 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) (97, 121).



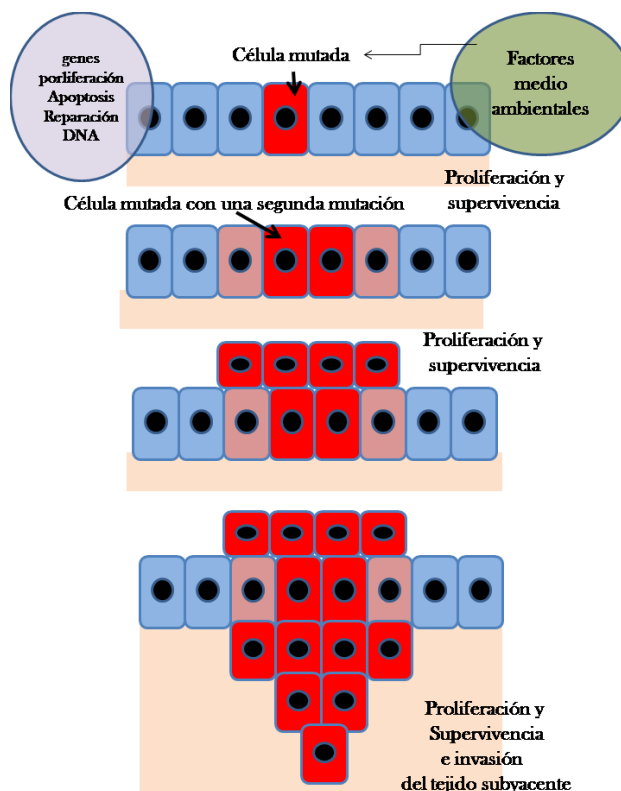
Factores exógenos como alimentación, estrés, condición socio-económica, entre otros, parecen estar involucrados en una alta prevalencia de tumores malignos en los países en vías de desarrollo. La falta de prevención o intervención prematura hace que los pacientes afectados por esta patología sufran deformaciones o mutilaciones físicas, que impactan negativamente en la calidad de vida de los mismos. Como es conocido cualquier tumor es causado por el accionar conjunto de factores medio ambientales y genéticos, involucrando varios pasos, caracterizados principalmente por la acumulación de mutaciones genéticas. Este tipo de patologías no pueden estudiarse desde un sólo aspecto sino que su investigación debe ser abordada de modo interdisciplinario a fin de contemplar todos los determinantes que intervienen en su desarrollo (97).

Dentro de los factores histológicos que se consideran indicadores de riesgo de HNC 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 linfo-vascular 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 (105).

En relación a lo anteriormente expuesto, es conocido que los 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 HNC. Es conocido que durante la carcinogénesis se sobre-estimulan 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* (114, 115) (Figura 2).





**Figura 2.** Esquema de representación de tumorigénesis en el tejido epitelial-la zona amarilla representa al tejido conectivo o conjuntivo, la parte superior representa el exterior celular. La primera mutación puede deberse a factores externos y afecta genes relacionados al ciclo celular. La segunda mutación le da una ventaja adaptativa a la célula y pueden adquirir características malignas (modificado de Alberts *et al.*, 2006- (1).

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 (57).

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/limfomas) (100, 128).

Entre los genes supresores de tumores se puede mencionar a la proteína p53 (19, 20, 46, 136). La modificación molecular del gen p53 es una de las alteraciones más

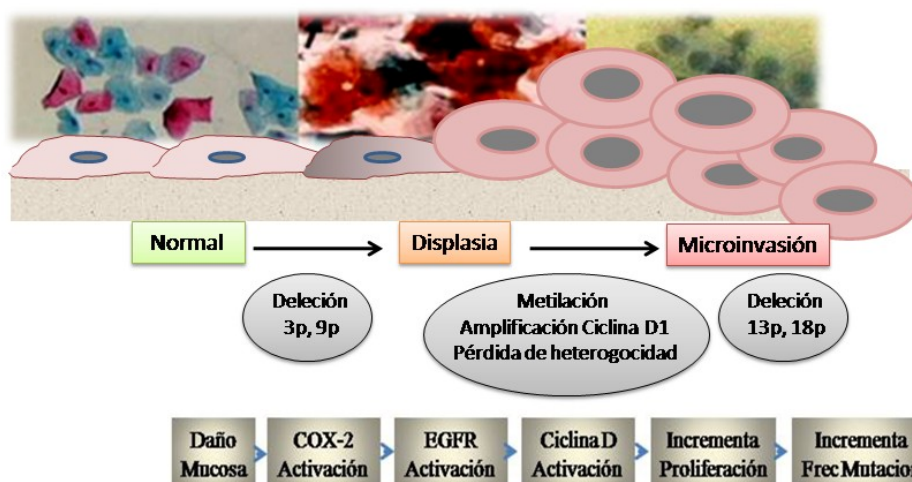
frecuentes en los carcinomas, observándose aproximadamente en el 70% de los carcinomas de cabeza y cuello (35). La forma activa de la proteína p53 es un tetrámero de unidades idénticas. La importancia de esta proteína es la elevada incidencia de su mutación encontrándose esta forma en el 50% de los cánceres estudiados. Esta mutación estructural produce una inactivación de su tipo salvaje, ya que interrumpe su normal funcionamiento y puede contribuir a la malignidad de los tumores (57, 85). La mutación y sobreexpresión del gen TP53 se han observado en lesiones pre-invasivas que se convierten en invasivas; siendo estas mutaciones más frecuentes en países en desarrollo (40-50%) que en los países desarrollados (5-25%) (21).

Otro gen que se ha descrito involucrado en los HNC es el CDKN2, localizado en el cromosoma 9p21, que codifica dos transcritos (p16 y p14ARF) responsables de la regulación de la fase G1 del ciclo celular y de la degradación de la proteína p53 mediada por la proteína MDM2 (21).

Los cambios tempranos considerados de riesgo incluyen la pérdida del gen supresor de tumores ubicado en los cromosomas 13p y 19p seguidos por 17p. Por otra parte varios polimorfismos genéticos, como son GSTM1 y CYP450, se han observado asociados a la carcinogénesis oral (3, 23).

Un número elevado de estudios sobre cambios moleculares de mucosa bucal de pacientes con OSCC, 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 OSCC 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 (76).

En la Figura 3 se muestran una propuesta teórica de estos cambios genéticos que ocurren en el desarrollo de los OSCC por Choi and Meyers, 2008 (27).



**Figura 3.** Modelo de cambios genéticos en la carcinogénesis en cavidad oral. (Modificado del modelo presentado por Choi and Meyers, 2008-(27)-)

## 1.2. DESÓRDENES ORALES POTENCIALMENTE MALIGNOS

Warnakulasuriya *et al.* (120) describen a los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos (DOPM) como una familia de alteraciones morfológicas entre las cuales puede estar incrementado el potencial de transformación maligna. Se reconocen *lesiones precancerosas* (leucoplasias, eritoplasias, lesiones palatales en fumadores inversos) y *condiciones precancerosas* (fibrosis submucosa, queratosis actínica, líquen plano, lupus discoide eritematoso). Las lesiones consideradas pre-cancerosas son lesiones que presentan alteraciones histológicas en las cuales es más probable pueda originarse un cáncer, en tanto una condición pre-cancerosa es un estado generalizado asociado a un incremento del riesgo de cáncer.

En general, el desarrollo del cáncer de cavidad bucal puede estar precedido por DOPM. 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*) poblacionales en la disminución de la incidencia y mortalidad de pacientes con cáncer oral. Entre los ejemplos de metodologías aplicadas a la detección temprana de HNC 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 en la población del sur-este de China (120).

El concepto de un proceso que involucra dos pasos en el desarrollo del cáncer de mucosa oral (lesión/condición pre-maligna antes de neoplasia maligna) es aceptado en la actualidad. Lesiones como la Leucoplasia Oral (LO) son reconocidas como precursoras de CO. Estas lesiones son descritas por la OMS (2005) como: "una placa blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra lesión, ni clínica ni histopatológicamente, y que tiene tendencia a la transformación maligna. En caso de una apariencia predominantemente roja, ese denomina eritroplasia (6, 17).

El conocimiento de la transformación de las LO en lesiones malignas proviene de estudios de seguimiento, principalmente realizados en hospitales. Esos estudios han mostrado que entre un 1 y 18% de las LO se transforman en CO y que existe una influencia de la zona geográfica de origen principalmente relacionado a hábitos socio-culturales y a componentes genéticos de la población (47).

Otra lesión considerada pre-maligna es el Liqueen Oral Plano (LOP). La inclusión del LOP como DOPM es controversial a causa de la interpretación del potencial maligno de estas lesiones descrita en los diferentes estudios (33, 136). Sin embargo la OMS clasifica al LOP como una condición pre-maligna, considerando que subyace a los mecanismos aún desconocidos de iniciación de malignidad (40).

El LOP es una condición oral inflamatoria crónica de etiología desconocida, pero que se caracteriza por una respuesta inmune crónica mediada por células T a una anormal queratinización epitelial. Esta condición puede coexistir con lesiones cutáneas y genitales o presentarse sola. La epidemiología del LOP no está fehacientemente establecida pero se estima una incidencia de 1-2% en la población general. El LOP es una lesión más persistente en el tiempo que las lesiones dérmicas comunes, y se ha descrito como una lesión de riesgo de malignización, principalmente con riesgo de transformación a cáncer en un rango de 0 a 12,5% (47).

En relación a los cambios genéticos observados en diferentes DOPM, asociados a un incremento en la probabilidad de la transformación a CO, se pueden mencionar la inestabilidad cromosómica, principalmente la pérdida de brazos cromosómicos 3p y 9p, y el estado de estabilidad del p53 (45).

En la actualidad los esfuerzos están dirigidos a analizar el genoma completo de las lesiones pre-malignas, sin embargo la falta de metodologías robustas de alta resolución para observar el perfil genómico en cortes incluidos en parafina – formalina no han facilitado el logro de esta meta (45).

### 1.3. FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los hábitos de fumar y beber son los dos factores reconocidos de mayor riesgo de desarrollo de HNC en países en desarrollo del Caribe y América del Sur. Se estima que el hábito de fumar, a nivel mundial, es responsable de aproximadamente el 41% de los HNC 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 (42).

Estudios caso-control en adultos jóvenes realizados por Rodríguez *et al.* (98) en Italia y Suiza demostraron que los fumadores tienen 20,7 veces más disparidad de desarrollar HNC en relación a los que no fuman. Asimismo, estos autores observaron una disparidad de 4,9 de desarrollar HNC 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 disparidad de desarrollar HNC 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 HNC en relación a los que fumaban cigarrillos sin filtros (103).

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 verduras está asociada con un incremento en el riesgo de desarrollar HNC. 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 HNC dentro del grupo de consumidores de carnes rojas. En tanto otros estudios epidemiológicos demostraron que el consumo de fibra, pescado, vitamina C, entre otros alimentos no oxidantes, resulta protector del riesgo de desarrollar HNC (103).

Entre los carcinógenos biológicos se pueden mencionar algunos virus de transmisión sexual o perinatal como el Virus del Papiloma Humano (HPV del inglés Human Papilloma Virus), considerados factores de riesgo de HNC. La asociación entre

HPV y HNC fue sugerida desde hace 30 años. Actualmente se han identificado cepas de este virus como el HPV 16 o 18 que están más relacionadas con el desarrollo de HNC y que probablemente tiene el mismo camino biológico para la transformación del epitelio que el que se presenta a nivel de cáncer genital. Cepas como HPV E6 y E7 tienen como punto de acción a las proteínas p53 y Rb entre otras (65).

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 (78).

#### 1.4. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS

La medicina basada en la evidencia (MBE) es una estrategia que tiene por objetivo optimizar los procesos con el fin de obtener en el menor tiempo y esfuerzo posible las respuestas más confiables a preguntas específicas. La MBE fundamenta la toma de decisiones en la mejor evidencia a partir de la producción científica, la evaluación crítica e interpretación, comunicación y la discusión de la evidencia con los individuos que demandan tratamiento, integrando estos componentes con las habilidades clínicas del profesional y la valoración del paciente (89). Por lo tanto, las investigaciones de alta calidad y el uso de resultados confiables son fundamentales para las intervenciones clínicas (Figura 4).

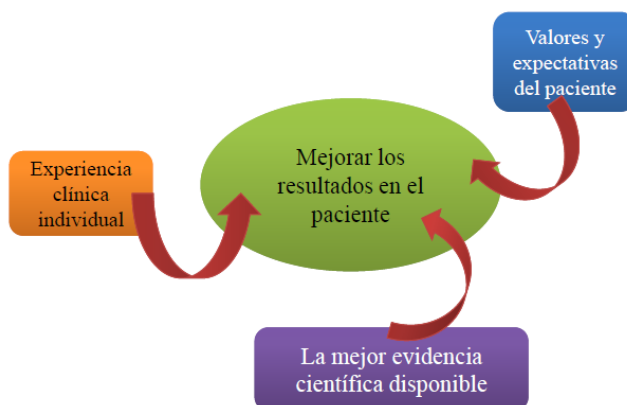


Figura 4. Componentes de la Medicina Basada en la Evidencia

Una Revisión Sistemática (RS) se define como “la aplicación de estrategias científicas que limitan el sesgo, evaluación crítica y síntesis de estudios relevantes sobre un tópico específico”. Es una estrategia intensiva y requiere del conocimiento experto sobre el tema a estudiar y sobre los métodos de revisión. Históricamente, la opinión del experto ha sido considerada en las revisiones narrativas las cuales no son representativas de la MBE. Se pueden reconocer dos tipos de métodos: *a)* las revisiones narrativas, conocidas como revisiones que no emplean metodologías para controlar el sesgo; y *b)* las revisiones sistemáticas que minimizan el sesgo a través de la reproducibilidad de la búsqueda y la selección de artículos evaluando la calidad de los mismos. Las RS se basan en contestar una respuesta específica, generalmente acotada a una cuestión clínica. Sin embargo, también puede ser aplicada a estudios observacionales o ensayos clínicos aleatorizados (55, 56).

La metodología estadística para realizar este tipo de estudios es el meta-análisis. Éste es una síntesis formal, cualitativa y cuantitativa de diferentes investigaciones clínicas que poseen características comunes de diseño y un mismo resultado, y que se agrupan con la intención de sintetizar la evidencia científica con respecto a la dirección y magnitud del efecto producido por la intervención en análisis. Esta metodología persigue comprobar hipótesis relacionadas con el efecto de tratamientos y/o prácticas clínicas a fin de aumentar la precisión de los estimadores de los efectos de la investigación bajo análisis. Presentan un diseño y selección de la bibliografía científica muy determinado como se muestra en la Figura 5 (36).



Figura 5. Resumen de los Pasos de un Meta-análisis.

Las revisiones sistemáticas y el meta-análisis presentan ventajas porque consideran conjuntamente el resultado de varias investigaciones permitiendo conclusiones más generales y fuertes para optar por algún tipo de diagnóstico y/o terapéutica clínica (15). Además, esta clase de estudio puede explicar discrepancias entre los resultados de las investigaciones, identificando errores y generando principios para un mejor diseño en futuros estudios (110).

### **1.5. DESAFÍOS DE LA GENÓMICA EN LA SALUD PÚBLICA**

Los sistemas de salud pública se han basado, generalmente, en un modelo principalmente biológico, realizando acciones de modo fragmentado; estos fueron fundados en el saber médico, el cual principalmente está centralizado en las patologías más que en la condición de sano.

En la actualidad para comprender la salud pública se hace necesario entender los determinantes sociales que influyen sobre ésta. Además, deben tenerse en cuenta las profundas transformaciones coyunturales y estructurales que atraviesan las sociedades contemporáneas. Algunos de los cambios más relevantes están asociados a *cambios demográficos*. Por ejemplo, en relación a la tasa de fecundidad y la mortalidad infantil, se conoce que actualmente se encuentran en descenso; mientras que la expectativa de vida se ha incrementado. Estas características han modificado sustancialmente la estructura de la pirámide poblacional, acrecentando el rango de edad de las personas de mayor edad. Estas modificaciones demográficas impactan en la salud pública porque comienzan a ser más frecuentes las enfermedades crónicas no transmisibles, y la presencia de múltiples patologías en un mismo paciente. Por otra parte también se afecta el perfil epidemiológico poblacional. En América se está observando una creciente prevalencia de enfermedades crónico-degenerativas, sumadas a las enfermedades infecto-contagiosas ya existentes en la región (48).

Sumado a estos hechos, la ciencia y el desarrollo tecnológico han avanzado rápidamente e incorporan los nuevos descubrimientos y cambios de paradigmas en la prevención-atención en la medicina. Ejemplo de esto son las bio-drogas, robótica, nano-dispositivos, vacunas terapéuticas, tratamientos individualizados. La genómica médica está dirigida a una medicina predictiva, personalizada y preventiva. Sin embargo, esto genera



una desigualdad en el acceso a la obtención de esta nueva tecnología por los sectores socio-económicamente bajos. Por lo cual se hace necesario en este contexto que los sistemas de salud utilicen de modo adecuado la información y la comunicación para la construcción de una conciencia crítica y política que llegue a toda la población mejorando la calidad de vida de la misma (48).

En las pasadas décadas se ha observado un interés creciente en el estudio de las predisposiciones genéticas a las enfermedades complejas, esto ha desembocado en una enorme cantidad de publicaciones epidemiológicas sobre asociaciones entre gen y enfermedad. Sin embargo, no siempre la magnitud de la asociación entre la presencia de un determinado genotipo y la enfermedad está determinada, por lo cual es necesario identificar las verdaderas asociaciones genéticas entre la presencia de una enfermedad compleja y los genotipos de las personas. Autores como Khoury *et al.* (70) mencionan que la síntesis del conocimiento es crucial para la integración de la genómica basada en la evidencia y la salud pública en el siglo 21.

Uno de los puntos en contra de estos estudios son los tamaños de muestra con los que se realizan los estudios y las variantes genóticas que deben estudiarse por lo cual las revisiones sistemáticas y meta-análisis resultan herramientas valiosas para establecer certeramente las asociaciones entre genes y enfermedades.

Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis son uno de los mecanismos para evaluar el efecto total de un polimorfismo y/o gen. En este contexto la Red Epidemiológica del Genoma Humano (The Human Genome Epidemiology Network)- HuGENet- ha desarrollado las revisiones HuGE, típicas revisiones sistemáticas sobre asociaciones genómicas (101). Dentro de los tipos de revisiones HuGE sugeridas se encuentran las revisiones completas (full reviews), las revisiones de asociación, las revisiones de prevalencia. Los meta-análisis de estudios sobre asociaciones genéticas son aceptados como el método clave para establecer los componentes genéticos de las enfermedades complejas (64, 77,112).

Genes asociados a proliferación o apoptosis celular que participan en el desarrollo del cáncer y de desórdenes pre-malignos pueden servir como marcadores de esta patología. La identificación de un patrón predictivo resultaría de suma utilidad para el diagnóstico temprano, recurrencia o progresión de la enfermedad en los pacientes. Los estudios

observacionales, en general, evalúan algunos pocos genes y principalmente los relacionados con un solo proceso celular, por lo cual estrategias metodológicas como revisiones sistemáticas y meta-análisis, que consideran conjuntamente el resultado de varias investigaciones, permiten conclusiones más generales y fuertes para identificar algún tipo de patrón de marcadores de diagnóstico y/o terapéutica en la clínica.

Por lo anteriormente mencionado, este trabajo propone responder la pregunta:

**¿En la población adulta los polimorfismos genéticos asociados a procesos de proliferación o muerte celular programada (apoptosis) son factores de riesgo relevantes para el desarrollo de cáncer oral y/o desórdenes orales potencialmente malignos?**

## **2. OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Identificar los cambios genéticos más relevantes en el desarrollo de los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos y Cáncer Oral para la construcción de un modelo de polimorfismos genéticos de riesgo mediante revisión sistemática de estudios observacionales en pacientes adultos.

### **Objetivos Específicos**

1. Determinar los genes/polimorfismos de mayor prevalencia en los Desórdenes Orales Potencialmente Malignos descritos en artículos originales de estudios observacionales en pacientes adultos.
2. Determinar los genes/polimorfismos de mayor prevalencia en el Cáncer Oral descritos en artículos originales de estudios observacionales en pacientes adultos.
3. Construir un modelo de polimorfismos genéticos de riesgo para cáncer oral y desórdenes potencialmente malignos.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

### 3.1. CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN

#### *Tipos de estudios*

Se incluyeron todos los estudios casos-control que estudiaron la presencia de polimorfismos genéticos y/o mutaciones como factores de riesgo relevantes para el desarrollo de cáncer oral y/o desórdenes orales potencialmente malignos.

#### *Tipos de participantes*

Población de adultos jóvenes y mayores (rango de edad de 25 a 80 años) de ambos géneros, diagnosticados según los criterios de cáncer o pre cáncer por ICD-10 C00-C14 WHO y de DOMP por Warnakulasuriya, *et al.*, 2008 o de otra fuente fehacientemente especificada.

#### *Tipos de medidas de resultado*

##### Medidas de resultado primarias

Valoración de presencia/ausencia de mutación y/o polimorfismo genético en proto-oncogenes mediante técnica de la Reacción de la Polimerasa en Cadena (PCR del inglés Polymerase Chain Reaction) y el análisis de los productos en geles de agarosa.

##### Medidas de resultado secundarias

- Odd Ratios (OR) estratificado según hábitos de riesgo (alcohol-tabaco).
- Intervalos de confianza (IC).

Los artículos originales publicados que no incluyeron datos cuantificables o que no realizaron la genotipificación por PCR, o estudios con pacientes con otras enfermedades sistémicas o síndromes, embarazo o con cualquier tipo de medicación de aplicación prolongada, se excluyeron de este estudio.

### **3.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS**

La identificación de estudios que fueron incluidos o considerados para esta revisión, fue realizada mediante las estrategias de búsqueda detalladas según cada base de datos consultada, como por ejemplo la desarrollada en la base MEDLINE. En la estrategia de búsqueda se utilizó una combinación de vocabulario controlado y términos de texto libres como los siguientes:

- oral cancer,
- oral potentially malignant disorders,
- leukoplakia,
- oral lichen,
- smoke,
- alcohol,
- polymorphism,
- risk,
- mutation,
- oncogene,
- tumor supresor gene,
- squamous cell carcinoma,
- head and neck cancer.

#### ***Bases de datos revisadas***

Bases MEDLINE, Scopus, Cochrane, y CancerLit desde Enero de 2007 a Enero de 2013. Las referencias bibliográficas de todos los estudios identificados y los artículos de revisión relevantes se revisaron en busca de estudios adicionales no localizados en la búsqueda manual en revistas.

### ***Idioma***

No hubo restricciones de idioma.

### ***Búsqueda manual***

Además se realizaron búsquedas manuales en la bibliografía de todos los artículos seleccionados para identificar literatura gris.

## **3.3. MÉTODOS DE LA REVISIÓN**

### ***Selección de los estudios***

Se examinaron los títulos y resúmenes (disponibles) de todos los informes identificados por medio de búsquedas electrónicas. Se obtuvo el informe completo de los estudios que parecían reunir los criterios de inclusión, o de los cuales no había datos suficientes en el título y el resumen para tomar una decisión clara.

Todos los estudios que cumplieron con los criterios de inclusión fueron evaluados a fin de establecer su validez y posterior extracción de datos.

### ***Evaluación de la Calidad de los Estudios***

Para este estudio se siguieron los delineamientos de Scottish Intercollegiate Guidelines Network para estudios caso-control y MOOSE establecidos para las revisiones sistemáticas y meta-análisis de estudios observacionales en epidemiología (108).

Dos profesores (Dra. Alejandra Bono y Dra. Ana María Zarate) evaluaron en forma independiente los informes completos que se obtuvieron a partir de los métodos electrónicos y otros métodos de búsqueda para establecer si los estudios cumplían con los criterios de inclusión. Los desacuerdos se resolvieron mediante la participación de un tercer profesor (Dr. José L Barra) y por reiteración, discusión y consenso.



La selección de los artículos se realizó empleando la lista de cotejo del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>) y el Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales por Berra S *et al* (12) (Anexo I) para garantizar la homogeneidad de los datos recolectados.

Además se evaluó la calidad, determinando los cálculos del tamaño de la muestra, las definiciones de los criterios de exclusión/inclusión y la comparabilidad de los grupos de control y de tratamiento en el ingreso.

### ***Extracción y Síntesis de los Datos***

Se consideró la recopilación de los siguientes datos: nombre de los autores, país/región donde se realizó el estudio, año de publicación, número de casos y controles, media/mediana de la edad in casos y controles, proporción de cada género, tipo de selección de los casos y controles; y número de sujetos por genotipo en los casos y controles. Los resultados de los estudios fueron expresados en OR, IC 95%, p-valor.

Los datos ser resumieron en tablas que consignaron los siguientes datos:

#### *1. Características de los estudios*

Autores y año  
País/Región  
Diseño  
Diagnóstico  
Número de casos y número de controles  
Edad  
Género  
Gen  
Polimorfismo  
Estimación del riesgo de CO o DOPM

#### *2. Aspectos genéticos de los estudios*

Gen/Polimorfismo

Frecuencia Absoluta y Relativa genética en los casos  
Frecuencia Absoluta y Relativa genética en los controles  
Medida de Asociación (OR más IC95%)  
Datos relacionados a la asociación observada

Los datos se analizaron cualitativamente. La heterogeneidad de los estudios fue medida mediante la evaluación del resumen de los resultados expuestos en las tablas que se construyeron.

## **4. RESULTADOS**

#### 4.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Todos los estudios incluidos en esta revisión fueron observacionales con diseño caso-control; y en todos los estudios se consideraron las características clínicas de los pacientes y la exposición a factores de riesgo como tabaco y alcohol. Además, todas las genotipificaciones fueron realizadas mediante el método de PCR (Figura 6, Tabla 1).

Los estudios que no se incluyeron fueron aquellos cuya metodología era ensayo clínico o que su unidad de estudio era el cultivo de tejido *in vitro*, o bien que estudiaron alteraciones cromosómicas.

Los 21 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y fueron calificados como de calidad media a alta. Doce de los estudios correspondieron a un diseño caso-control independiente, en tanto que 8 fueron diseño de caso-control apareado y 1 caso-control anidado (Tabla 1). Todos consideraron el hábito de fumar o beber como factor de ajuste para la obtención de los OR y sus respectivos IC 95%.

Los resultados de los OR y IC95% corresponden al análisis de la condición caso/control solamente, ajustadas por tabaco y alcohol (variables confundentes). Los autores además analizan otros aspectos por separado, que no se incluyeron en esta revisión, por ser muy heterogénea para su evaluación.

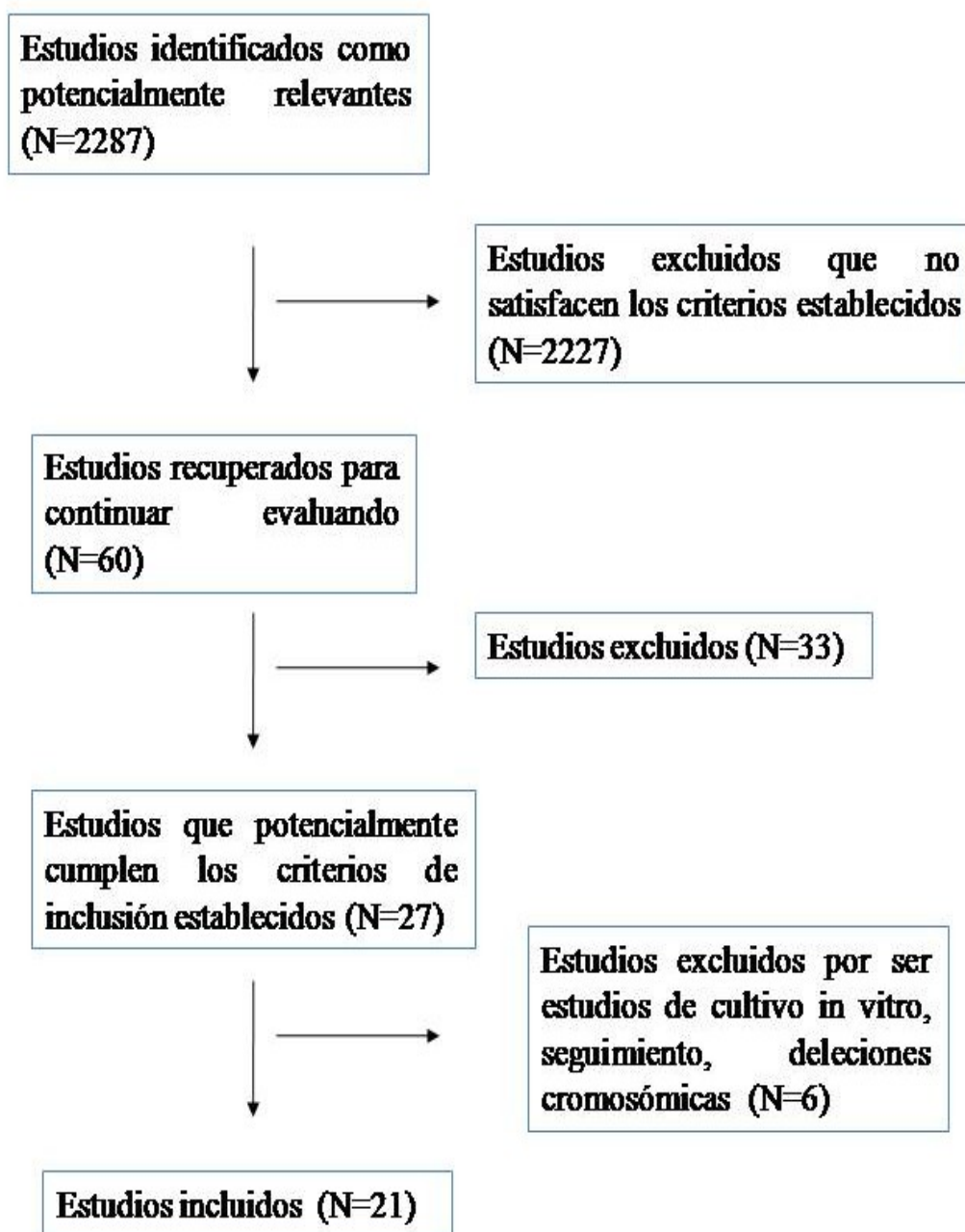
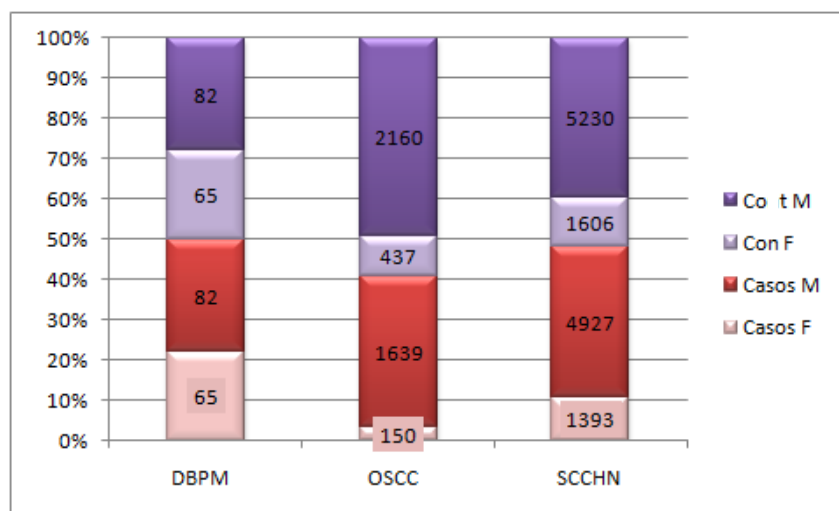


Figura 6. Diagrama de flujo

El número total de casos fue 8834 y de controles 10138. La distribución de frecuencia por género se muestra en la Figura 7. Se observa que el número total de sujetos del género masculino fue mayor que los del género femenino. La edad promedio varió entre 50-60 años, sin embargo los rangos de edades fueron desde 20-80 años aproximadamente, presentándose un rango similar en los casos y controles. En dos de los estudios solo se recogieron datos de varones (28, 29).



**Figura 7.** Frecuencia relativa (%) – eje de las ordenadas- y absoluta de casos y controles (Con) de ambos géneros – números en barras apiladas- M: masculino; F: Femenino, DPM: desórdenes bucales potencialmente malignos, OSCC: carcinoma oral espinocelular, SCCH: carcinoma espinocelular de cabeza y cuello.

El número de estudios según el país de origen se muestra en la Figura 8. De los 21 estudios, 3 (tres) se realizaron en países sur americanos (Brasil y Chile), 7 (siete) en norte América (Estados Unidos), 3 (tres) de Europa (Italia, Turquía y Grecia), y 8 (ocho) de Asia (China, Corea, India, Indonesia, Taiwán y Pakistán).

Los genes-polimorfismos estudiados corresponden a diferentes funciones celulares relacionadas a procesos de proliferación y/o apoptosis, metabolismo de sustancias carcinógenas y procesos inmunológicos (inflamación) (Tabla 2).

El mayor número de estudios estuvo relacionado a un diagnóstico de cáncer del tipo OSCC o SCCHN (del inglés Squamous Cell Carcinoma Head & Neck). Sólo dos estudios se refirieron a DOPM (96, 132) (Figura 9).

Los genotipos que presentaron los pacientes con diagnóstico de lesión pre-maligna o maligna se muestran en la Tabla 3.

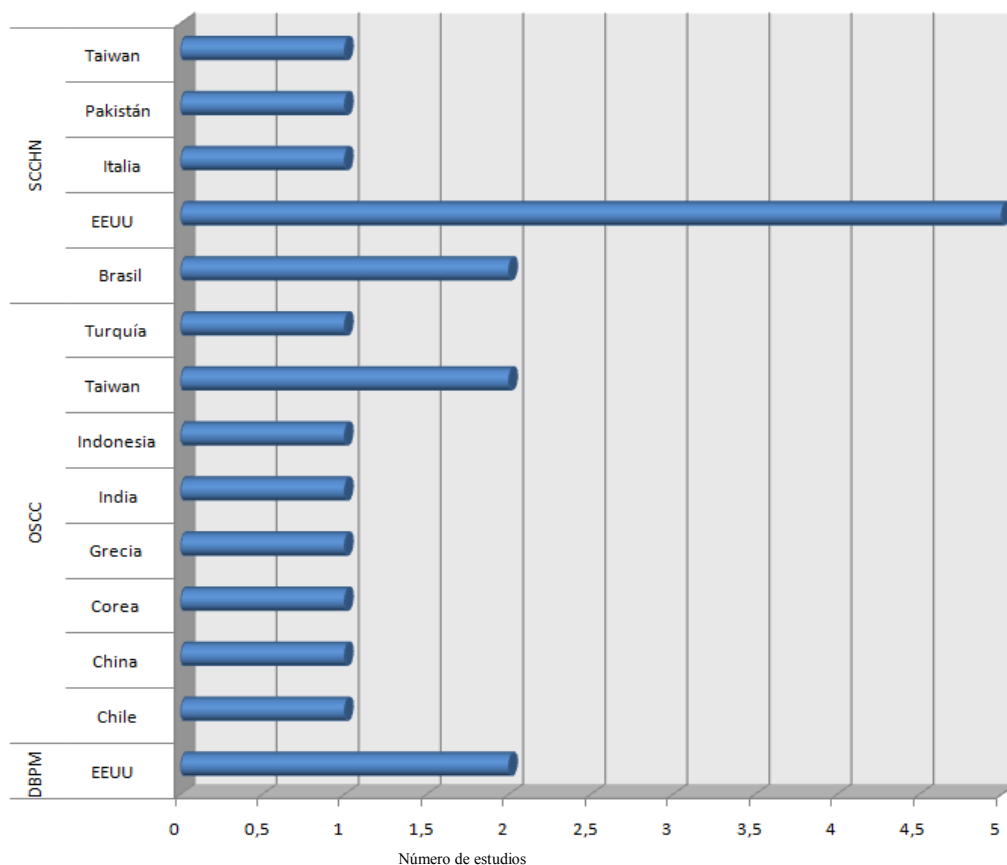


Figura 8. Número de estudios incluidos en este estudio según país de origen.

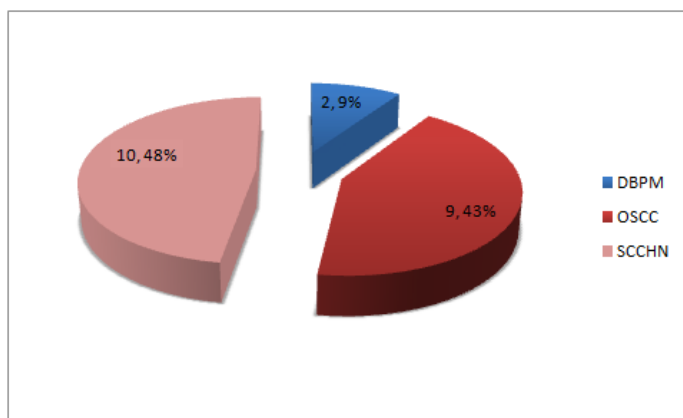
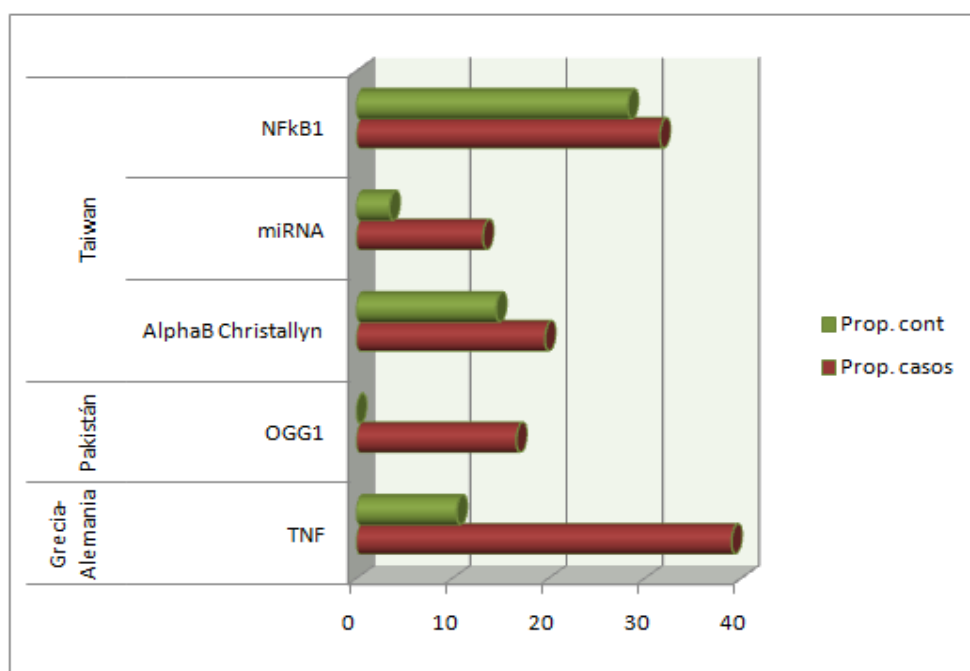


Figura 9. Frecuencias absolutas, Frecuencias Relativas (%) de estudios con diagnósticos de Cáncer Carcinoma Oral Espinocelular (OSCC), Carinoma Espinocelular de Cabeza y Cuello (SCCHN) o desórdenes orales potencialmente malignos (DOPM).

Se identificaron un total de 20 genes-polimorfismos y 97 genotipos/alelos estudiados en los pacientes con diagnóstico de OSCC o SCCHN, en tanto que en los pacientes con DOPM se determinaron un total de 8 genes-polimorfismos y 33 combinaciones alélicas (Tabla 3).

#### 4.2. GENOTIPOS CON ASOCIACIÓN SIGNIFICATIVA

Los genotipos que presentaron asociación significativa fueron los relacionados a procesos inflamatorios (TNF, NFK $\beta$ ) o que participan en procesos celulares como proliferación, diferenciación y sobrevida de las células (miRNA, Alpha B Christallyn, OGG1) (Figura 10).



**Figura 10.** Genotipos con asociación significativa con la presencia de lesiones malignas. El gen OGG1 fue solo valorado en los casos. Prop.: proporción; cont: controles.



**Tabla 1.** Estudios incluidos. **SCCHN:** carcinoma a células escamosas de cabeza y cuello; **OSCC:** carcinoma de células escamosas de cavidad bucal; **DOPM:** desórdenes orales potencialmente malignos. **CC:** estudio caso-control. **FA:** frecuencia absoluta; **FR:** frecuencia relativa. **M:** masculino; **F:** femenino

<i>GEN POLIMORFISMO</i>	<i>Estudio</i>	<i>Origen</i>	<i>Diseño</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>Casos (lugar)</i>	<i>Controles (lugar)</i>	<i>Género FA (FR)</i>	<i>Edad(años) Media ±DE</i>
<b>COX-2 gene -765G&gt;C, rs20417 exon10+837T&gt;C (rs5275) exon10-90C&gt;T (rs689470)</b>	Pu et al (2009) (96)	EEUU	CC apar.	DOPM	147 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	147 Kelsey-Seybold Clinic at Houston	ambos	57-60 (rango)
<b>CYP1B1</b>	Pradhan et al.(2011) (95)	India	CC apar.	OSCC	51 Bangalore Institute of Oncology, Bangalore, India	51 R.L. Jalappa Hospital y Research Center, India	ambos	No consigna
<b>ATM D1853N, NBS1 E185Q, BRCA2 N372H, XRCC3 T241M, RAG1 K820R, LIG4 T91I), XRCC3A17893G, (XRCC4 IV7- 1), KU80 XRCC2</b>	Yang et al. (2008) (132)	EEUU	CC apar.	DOPM	147 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	147 Kelsey-Seybold Clinic at Houston	65 (44.2) F 82 (55.8) M casos/con.	
<b>CYP1A1 GTSM1</b>	Cordero et al.(2010) (32)	Chile	CC	OSCC	48 National Institute of Cancer	124 Santiago, Chile	Casos: 16 F 32 M Controles: 57 F 67 M	Casos: 62.3±10 Control 50.4±14
<b>ADH1B R48H(rs1229984: G&gt;A) ADH7A92G (rs1573496: C&gt;G)</b>	Wei et al.(2010) (122)	EEUU	CC	SCCHN	1110 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	1129 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center visitantes	Casos 273 (24.6)F 837(75.4) M Controles 270 (23.9)F 859 (76.1)M	Casos 57.2 (±11.1) Controles 56.8 (±11.0)
<b>IGFBP7 702G&gt;C, 418G&gt;A,</b>	Huang et al.(2010) (60)	EEUU	CC	SCCHN	1065 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	1112 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	Casos 262 (24.6) F 803(75.4) M Controles	Casos 57.2 ±11.2 Controles 56.7±11.0

						Center visitantes	263 (23.7) F 849(76.4) M	
<b>GSTM1</b>	Cha et al.(2007) (23)	Corea	CC	OSCC	72 Department Oral and maxilofacial Surgery Yonsei University College of Dentistry	221 School or college of dentistry	Casos 26 F 46 M Controles 108 F 113 M	Casos 62.5+/-12.3 Controles 35.4+/-17.5
<b>CYP1A1</b>								
<b>p53exon4 (Arg72Pro), intron 3 - 6 p73 G4C14 a-A4T14</b>	Galli et al. (2009) (44)	Italia	CC	SCCHN	283 cases Hospital"A. Gemelli" the Università Cattolica Sacro Cuore	295 hospital controls	Casos 234 (82.7)M Controles 177(60.0) M	Casos 63.3 ± 11.2 Controles 63.5 ± 13.1
<b>DEC1 21628 G&gt;A 2606 T&gt;C 2249T&gt;C 2122 G&gt;A c.179 C&gt;T TP53 codon 72 (Arg72Pro)</b>	Huang et al.(2010) (61)	EEUU	CC apar.	SCCHN	1111 (100.0) The University of Texas. D. Anderson Cancer Center.	1130 (100.0)	Casos 274 (24.7) F 837(75.3) M Controles 270 (23.9) F 860(76.1) M	Casos 57.1 ± 11.1 Controles 56.8 ± 11.0
<b>TAX1BP1 TT:wild homozygote; TA: heterozygote; AA:polymorphic homozygote</b>	Ruiz et al.(2010) (99)	Brasil	CC	SCCHN	191	200	Casos 29 (15.2) F 162(84.8) M Controles 47(23.5) F 153(76.5) M	Casos 58.24±9.69 Controles 47.55±15.69
<b>TNF-α- 308G/A TNF-β 252G/A</b>	Yapjakis et al. (2009) (133)	Grecia Alem.	CC apar.	OSCC	160	153	Casos 128 M Controles 115 M	Casos 58.5±/10.1 Controles 56.1±/12.1
<b>Alpha B-Crystallin CRYAB A-1215G (rs2228387), C-802G (rs14133) intron2 (rs2070894)</b>	Bau et al.(2011) (8)	China Taiwan	CCanidado	OSCC	496 China Medical UniversityHospital, Taichung, Taiwan, Republic of China	992	Cases 27 (5.4) F 469(94.6) M Controls 78 (7.9) F 914(92.1) M	Casos 63.8 ±8.4 Controles 66.1 ± 9.7

<b>MDM2</b> <b>309 GT + GG,</b> <b>2164 AA,</b>  <b>p53 codon 72 CC</b>	Yu et al. (2011) (135)	EEUU	CC apar.	SCCHN	1083 The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	1090	Cases 269 (24.8) F 814 (75.2)M Controls 258(23.7)F 832(76.3) M	Casos 57.1 Controles 56.7
<b>NFKB1</b> <b>294ATGG1/ATGG2,</b> <b>294 ATGG2/ATGG2,</b>  <b>NFKBIA</b> <b>2826 T (CT+TT)</b> <b>2881 G (AG+GG)</b>	Lin et al. (2012) (73)	Taiwan	CC	OSCC	462 Chung Shan Medical University Hospital Taichung y Changhua Christian Hospital y Show Chwan Memorial	520 Chung Shan Medical University Hospital Taichung y Changhua Christian Hospital y Show Chwan Memorial	Casos 18 F 444 M Controles 94 F 426 M	Casos 54.46±11.4  Controles 52.46±14.7
<b>GSTM1,</b> <b>GSTT1</b> <b>CYP1A1</b>	Amtha et al.(2009) (3)	Indonesia	CC	OSCC	81 hospital Jakarta	162 hospital Jakarta	Casos 31 (38.3) F 50 (61.7) M Controles 62 (38.3) F 100(61.7) M	Casos 47.4 ±12.4
<b>RECK gene</b> <b>rs10814325,</b> <b>rs16932912,</b> <b>rs11788747</b> <b>rs10972727</b>	Chung et al.(2011) (29)	Taiwan	CC	SCCHN	341 Chung Shan Medical University Hospital Taichung y Changhua Christian Hospital y Show Chwan Memorial	415 Show Chwan Memorial Hospital, Changhua Christian Hospital y Chung Shan Medical University Hospital	Casos 341M Controles 415M	
<b>OGG1</b> <b>Asp267Asn, Ser279Gly</b> <b>Ile253Phe, 1578A&gt;T, 1582C&gt;T</b> <b>Ala399Glu (1542C&gt;A) 1582insG</b> <b>1543_1544delCT</b>	Mahjabeenet al.(2011) (83)	Pakistán	CC apar.	SCCHN	300 National Oncology y Radiotherapy Institute (NORI) y Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS).	300 National Oncology y Radiotherapy Institute (NORI) y Pakistan Institute of Medical Sciences (PIMS).		
<b>L-MYC</b>	Bektas-Kayhan et al.(2009) (10)	Turquía	CC apar.	OSCC	80 EstambulUniversity Medical Faculty Department of Otorhinolaryngology and Department of Radiation Oncology	60	no consigna	Casos 54.9±13.21  Controles 50.82±11.11

<b>BAX ( 248 G.A)</b> <b>BCL2 ( 838 C.A)</b> <b>TP53 (Arg72Pro)</b>	Chen et al. (2007) (24)	EEUU CC	SCCHN	814 University of Texas M. D. Anderson Cancer Center.	934 University of Texas M. D. Anderson Cancer Center	Casos 194 (23.8) F 620(76.2) M Controles 233 (25.0) F 701(75.0) M	Casos 57.0 ± 11.0 Controles 55.9 ± 11.2
<b>CBS 844ins68</b>	Galbiatti et al. (2010) (43)	Brasil CC	SCCHN	322 Hospital de Base, a PublicInstitution, Sao José do Rio Preto, Sao Paulo,Brazil	531	Casos 13.3% F 86.7% M Controles 27.7% F 72.3% M	Ambos 52.5 ±13.7
<b>MicroRNA</b> <b>miRNA146a,miRNA196,</b> <b>miRNA499 miRNA149</b>	Chu et al. (2012) (28)	Taiwan CC	OSCC	470 Chung Shan Medical University Hospital- Taichung y Changhua Christian Hospital y Show Chwan Memorial Hospital - Changhua	425 De tres hospitales	M 100% Casos /controles	

**Tabla 2.** Caracterización de los genes/polimorfismos estudiados según su función celular normal.

<i>FUNCION</i>	<i>GEN</i>	<i>NOTAS</i>
<b>PROGRESION TUMORAL</b>	<b>RECK</b>	El gen RECK fue aislado como un nuevo gen supresor de transformaciones, contra la activación de ras oncogenes. Este gen codifica una glicoproteína de membrana que puede regular de modo negativo a las metaloproteinasas de la matriz extracelular e inhibe la invasión, angiogénesis y metástasis de los tumores.
<b>INFLAMACION</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math>– y TNF-<math>\beta</math></b>	TNF- $\alpha$ es una citoquina con actividad proinflamatoria multifuncional producida por macrófagos. Esta citoquina juega un rol importante en la regulación de la respuesta inmune, en general, incrementa luego de un daño traumático resultando en la activación, proliferación e hipertrofia de células mononucleares y fagocíticas. En tanto el TNF- $\beta$ es una citoquina, relacionada estructuralmente con la TNF- $\alpha$ , tiene función pro-inflamatoria y es producida por linfocitos.
	<b>TAX1BP1</b>	Este gen (Human T-cell leukemia virus type I) está localizado en el cromosoma 7p15 y tiene un polimorfismo T $\rightarrow$ A, que genera la sustitución de una Leucina (leu) por Isoleucina (ile) en la posición 306 de la proteína 18. Fue identificado por primera vez como una proteína blanco de la proteína Tax del virus de la leucemia a células T en el humano. TAX1BP1 puede, además, interactuar con otras moléculas como A20 y TRAF6, que participan en procesos inflamatorios.
	<b>NFKB1</b> <b>NFKBIA</b>	La activación del factor nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), marcador de la respuesta inflamatoria, es detectado frecuentemente en tumores; juega un rol importante en la relación de los procesos inflamatorios y el desarrollo y progresión de los tumores.
	<b>COX-2 gen</b>	Catalizador de la biogénesis de inflamación a partir de las prostaglandinas.
<b>REGULACION CELULAR</b>	<b>CICLO</b> <b>TP53 (Arg72Pro)</b> <b>p73</b>	TP53, factor transcripcional-supresor de tumores, regulador de la expresión de algunos genes apoptóticos y del ciclo celular. La proteína <i>p73</i> es homóloga de la proteína <i>p53</i> codificada por un gen polimórfico localizado en 1p36-33, mapeado en una región que frecuentemente se ve eliminada en diversos cánceres humanos.

	<b>IGFBP7</b>	Factor de crecimiento similar a insulina (insulin-like growth factors) es un regulador de la señalización del crecimiento celular, diferenciación y apoptosis a través de un sistema que consiste de receptores IGF-I, IGF-II, IGF (IGF-IR y IGF-IIR), insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) yIGFBP. Según los estudios actúa como un factor supresor de tumores, regulando la proliferación, adhesión celular, apoptosis, senescencia celular y angiogénesis.
	<b>BAX (-248 G&gt;A)</b> <b>BCL2 (-838 C&gt;A)</b>	El gen BCL2 gen está localizado en el cromosoma 18q21.3, en tanto el gen BAX gen se ubica en el cromosoma 19q13.3. Son dos genes que están involucrados en regular la apoptosis regulators incluyendo el gen BCL 2 anti -apoptóticolinfoma de células -B y el pro-apoptótico linfoma de células -B asociado a la proteína X del gen BAX.
	<b>DEC1</b>	El gen humano DEC1 (suprimido en el cáncer de esófago, conocido como CTS9) está localizado en el cromosoma 9q, formado por 8 exones. Se han estudiado varias pérdidas de heterocigocidad por deleciones alélicas en el cromosoma 9q en varios tipos de cánceres humanos (esófago, pulmón cabeza y cuello, vejiga).
	<b>Mdm2</b>	Murine double minute-2 (MDM2) es un E3 ubiquitina ligasa que regula negativamente a la p53 por degradación mediada por ubiquitina, por lo cual su función primordial es coordinar la detención del ciclo celular o la apoptosis y promover la sobrevivencia de la célula y su crecimiento.
<b>REPARACION DNA</b>	<b>ATM D1853N,</b> <b>NBS1 E185Q,</b> <b>BRCA2 N372H,</b> <b>XRCC3 T241M,</b> <b>RAG1 K820R,</b> <b>LIG4 T91I),</b> <b>XRCC3A17893G,</b> <b>XRCC4 IV7-1,</b> <b>KU80</b> <b>XRCC2</b>	Genes de reparación de la rotura de la doble cadena de DNA (double-strand break -DSB) mediante recombinación homóloga o no homóloga en la región terminal.
	<b>OGG1</b>	El gen OGG1 gen se localiza en el cromosoma 3p26.2, region que presenta frecuentemente pérdida de heterocigocidad (LOH) en varios cánceres humanos. Este gen pertenece a una familia de glicosilasas DNA, active en el sitio HhH-GPD compuesto por un hélice-horquilla-hélice seguido por un bucle rico en glicina/prolina y terminado en un residuo de ácido aspártico. La OGG1 es una glicosilasa es bi-funcional porque es capaz de escindir un enlace glicosídico de una mutación y puede causar la rotura de la cadena del esqueleto de DNA.
<b>METABOLISMO</b> <b>CARCINÓGENOS</b>	<b>CYP1A1</b> <b>CYP1B1</b>	CYP1A1 se considera una de las enzimas más importantes en catalizar la activación de pro-carcinógenos de los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs). El gen CYP1A1 fue secuenciado completamente y se han reportado 4 mutaciones puntuales. Un polimorfismo denominado m1 en la región 30 no codificante y otro m2 dentro del exón 7. El polimorfismo m3 es una mutación que se ha identificado en individuos descendientes de africanos. Además la cuarta mutación, m4, localizada en el exón 7, que cambia treonina 461 por asparagina, se ha observado en

		<p>poblaciones alemanas, polacas y turcas.</p> <p>CYPB1 es un gen relacionado a la bioactivación de diferentes químicos presentes en el tabaco y que se relacionan con procarcinógenos que influyen sobre metabolitos transcripcionalmente activos (hidrocarburos aromáticos policíclicos) como los derivados del tabaco y del humo del cigarrillo.</p>
	<b>ADH1B</b> <b>ADH7</b>	<p>Hay 7 isoenzimas de ADH codificadas por diferentes genes. Se han reportado cientos de variantes genéticas en los 7 genes <i>ADH</i>, y existe evidencia que algunos de esos polimorfismos genéticos pueden jugar un rol importante en la etiología del SCCHN.</p>
	<b>GSTM1</b> <b>GSTT1</b>	<p>Las enzimas GST intervienen en la detoxificación hidrocarburos aromáticos policíclicos. <i>GSTM1</i>, enzima perteneciente a la familia de las glutatión transferasa, es responsable de la inactivación de los PAHs. La pérdida de la actividad detoxificante podría estar relacionada a una herencia de una delección homocigota del gen <i>GSTM1</i>.</p>
<b>VARIAS FUNCIONES</b>	<b>Alpha B-Crystallin</b>	<p>La protein Alpha B-crystallin (<i>CRYAB</i>) es un miembro de una familia de pequeñas proteínas de choque térmico (small heat shock protein-sHSP) y es una chaperona expresada en varios tejidos. Participa funcionalmente en la muerte celular previniendo la agregación de proteínas desnaturalizadas, regulando la actividad de las caspasas y el potencial redox celular; en la polimerización de la actina, mantiene la integridad del citoesqueleto y degrada mediante proteosomas ciertas proteínas. En las células cancerosas se encuentran sobre-expresadas y se asocian a un incremento de la tumorigenicidad y potencial metastásico, y a la resistencia a la quimioterapia.</p>
	<b>L-MYC Polymorphism</b>	<p><i>L-MYC</i> es un miembro de la familia de genes <i>MYC</i>, que fueron inicialmente identificados en cánceres de pulmón de células pequeñas y tiene una estructura similar a c- and N-myc.</p>
	<b>MicroRNA</b>	<p>Micro RNAs (miRNAs) son pequeños fragmentos de RNA de aproximadamente 20–22 nucleótidos, pueden ser el blanco de específicos mRNAs y regulan negativamente su eficiencia translacional y estabilidad. En algunos estudios se ha observado que un miRNA podría influir la expresión de de varios genes blanco, influyendo en procesos celulares como la proliferación, diferenciación y supervivencia de las células. La alteración de estos miRNA se ha observado en el cáncer.</p>
	<b>CBS</b>	<p>El gen <i>CBS</i> está asociado con cambios en la metilación del DNA y se ha observado asociado al desarrollo de cáncer</p>

**Tabla 3.** Genes/polimorfismos según su función celular y diagnóstico

Función	Diagnóstico	Gen/polimorfismo	Genotipo	Casos	Control	OR(IC95%) <sup>(*)</sup>
<b>PROGRESION TUMORAL</b>	SCCHN	RECKrs10814325	TC	189	143	0.80 (0.49–1.31)
			CC	106	103	1.13 (0.65–1.99)
			TC+ CC	295	246	0.89 (0.57–1.38)
		RECK rs16932912	GA	169	155	1.27 (0.84–1.93)
			AA	32	31	0.97 (0.44–2.13)
			GA + AA	201	186	1.21 (0.82–1.80)
		RECK rs11788747	AG	153	106	0.79 (0.51–1.23)
			GG	25	27	1.10 (0.49–2.46)
			AG + GG	178	133	0.82 (0.55–1.22)
		RECK rs10972727	TA	152	111	0.83 (0.54–1.28)
			AA	27	22	0.82 (0.35–1.92)
			TA + AA	179	133	0.81 (0.54–1.21)
<b>INFLAMACIÓN</b>	DOPM	COX-2	765G>C	20	41	0.63 (0.31–1.29)



		exon10+837	34	63	<b>0.42 (0.21–0.84)</b>	
		T>C				
		exon10–90	2	10	0.30 (0.06–1.60)	
		C>T				
	SCCHN	TNF- $\alpha$	A2/A2	75	13	<b>17.51 (8.6-35.6)</b>
			A1/A2	49	19	<b>8.33 (4.04-17.15)</b>
		TNF- $\beta$	B1/B1	82	3	<b>40.83 (13.8-120.8)</b>
			B1/B2	50	42	<b>5.09 (2.69-9.64)</b>
		TAX1BP1	TA y AA	26	11	0.82 (0.36- 1.87)
		NFkB1	Del/Ins	246	271	<b>1.8 (1.1–2.7)</b>
			Ins/Ins	116	81	<b>2.2 (1.2–4.2)</b>
			Del/Ins+Ins/In	362	352	<b>1.8 (1.2–2.8)</b>
		NFKBIA 2519	CT	78	86	1.3 (0.9–2.2)
			TT	3	2	5.4(0.4–74.1)
			CT+TT	81	88	<b>1.4 (1.2-2.7)</b>
		NFKBIA 2826	CT	101	78	1.6 (1.0–2.6)
			TT	10	4	3.4(0.6–18.3)
			CT+TT	111	82	<b>1.7 (1.2–2.7)</b>
		NFKBIA 2881	AG	101	78	1.6 (1.0–2.6)
			GG	10	4	3.4(0.6–18.3)
			AG+GG	111	82	<b>1.7 (1.2–2.7)</b>
<b>REGULACIÓN</b>	SCCHN	TP53	intron 3	92	86	1.30 (0.81 – 2.10)

		intron 6	89	86	0.99 (0.63 – 1.58)	
		TP53Arg72Pro	CG	432	509	1.07 (0.68–1.67)
		(G > C)	CC	478	495	0.95 (0.79–1.14)
			CG/CC	482	515	1.30 (0.91–1.86)
		p73	exón 2 G4A	96	81	1.51 (0.94 – 2.43)
		IGFBP7 418G>A	AG	506	571	0.82 (0.67–0.99)
			AA	164	172	0.85 (0.65–1.11)
			AG+AA	670	743	<b>0.82 (0.69–0.99)</b>
		IGFBP7 702G>C	CG	251	301	0.83 (0.68–1.02)
			CC	20	20	0.91 (0.47–1.74)
			CG+CC	271	321	0.83 (0.68–1.02)
		BAX (G> A)	AG	170	200	0.99 (0.78–1.26)
			AA	17	11	2.01 (0.91–4.47)
			AG + AA	187	211	1.04 (0.82–1.32)
		BCL2 (C > A)	AC	382	446	0.97 (0.76–1.22)
			AA	206	231	1.03 (0.78–1.35)
			AC + AA	588	677	0.99 (0.79–1.23)
		MDM2	GT	486	472	1.11 (0.92–1.34)
		309(T>G)	GG	134	130	1.08 (0.81–1.43)
			GT/GG	620	602	1.10 (0.92–1.32)
		MDM2	AG	522	529	0.98 (0.81–1.20)
		A2164G (A>G)	GG	187	205	0.83 (0.64–1.07)
			AG/GG	709	734	0.95 (0.79–1.14)
<b>REPARACIÓN DNA</b>	DOPM	ATM D1853N	GA	30	28	1.40(0.74–2.62)

	AA	5	3	2.85 (0.62–13.11)
	GA/AA	35	33	1.52 (0.84–2.78)
NBS1 E185Q	CG	59	59	1.06 (0.62–1.81)
	GG	11	18	0.54 (0.22–1.30)
	CG/GG	70	77	0.93 (0.56–1.54)
BRCA2 N372H	TG	58	54	1.01 (0.59–1.72)
	GG	8	13	0.64 (0.23–1.80)
	TG/GG	66	67	0.94 (0.56–1.58)
XRCC2 C41657T	CT	16	11	1.59 (0.67–3.77)
	TT	1	0	NA
	CT/TT	17	11	1.01 (0.59–1.71)
XRCC3 T241M	CT	63	65	1.15 (0.68–1.95)
	TT	21	16	1.41 (0.64–3.11)
	CT/TT	84	81	1.21 (0.73–1.98)
XRCC3 17893G	AG	66	63	0.85 (0.49–1.48)
	GG	7	27	<b>0.18 (0.07–0.47)</b>
	AG/GG	73	90	0.63 (0.38–1.07)
RAG1 K820R	AG	28	25	1.13 (0.59–2.14)
	GG	2	4	0.47 (0.08–2.82)
	AG/GG	30	29	1.03 (0.56–1.91)
XRCC4 IV7-1	GA	32	31	1.13 (0.61–2.06)
	AA	5	6	0.61 (0.14–2.64)
	GA/AA	37	37	1.05 (0.59–1.88)
KU80	AG	31	31	1.13 (0.62–2.09)
	GG	3	5	0.87 (0.19–4.12)
	AG/GG	34	36	1.10 (0.61–1.98)
LIG4 T91I	CT	40	49	0.74 (0.43–1.29)
	TT	3	3	1.34 (0.23–7.69)

			CT/TT	43	52	0.77 (0.45-1.32)
	SCCHN	OGG1	Asp267Asn	49	NC	<b>8.79(4.91-15.8)</b>
			Ser279Gly	53	NC	<b>8.94 (5.09-15.7)</b>
			Ile253Phe	24	NC	<b>8.00(3.54-18.1)</b>
			1578A>T, 1582C>T	50	NC	<b>8.83(4.95-15.8)</b>
			Ala399Glu, 543_1544delCT	62	NC	<b>9.27(5.48-15.7)</b>
<b>OTRA</b>	SCCHN	CBS 844ins68	IN Heterozygous	56	78	1.15 (0.74-1.79)

OSCC	Alpha B-CrystallinA-1215G	AG	5	11	0.91 (0.31–2.63)	
		AA	0	0	NC	
	Alpha B-CrystallinC-802G	CG	158	245	<b>1.51 (1.18–1.92)</b>	
		GG	37	44	<b>1.96 (1.24–3.10)</b>	
	Alpha B-CrystallinIntron2	CT	150	268	1.18 (0.93–1.51)	
		TT	21	36	1.23 (0.71–2.15)	
	L-MYC	LL	31	22	NC	
		LS	30	27	NC	
		SS	19	11	NC	
	miRNA146a	CG	242	196	1.18 (0.82–1.70)	
		GG	54	54	0.59 (0.32–1.08)	
	miRNA149	CT	88	84	0.76 (0.49–1.17)	
		CC	37	26	1.45 (0.75–2.83)	
	miRNA196	CT	277	206	1.14 (0.78–1.68)	
		CC	57	87	0.74 (0.42–1.30)	
	miRNA499	CT	119	66	<b>1.79 (1.16–2.75)</b>	
		CC	12	3	<b>4.52 (1.24–16.48)</b>	
	SCCHN	DEC1 -1628 G>C	CG	89	90	1.03 (0.75–1.42)
			CC	1	4	0.33 (0.03–3.16)
			CG + CC	90	94	1.00 (0.73–1.37)
DEC1 -606 T>C		CT	492	481	0.95 (0.79–1.14)	
		CC	89	112	0.71 (0.52–0.99)	
		TT+CT	1021	1018	0.73 (0.54–0.99)	
DEC1 T>C (Ala/Val)		CT	522	499	1.11 (0.92–1.35)	
		CC	144	177	0.87 (0.66–1.14)	

			TT+CT	925	928	0.82 (0.64–1.05)	
		DEC1 G>A	AG	221	222	1.10 (0.88–1.36)	
			AA	18	11	1.46 (0.70–3.03)	
			AG+ AA	239	236	1.12 (0.90–1.38)	
<b>METABOLISMO CARCINOGENOS</b>	OSCC	GSTM1		73	114	<b>4.16 (1.95-8.89)</b>	
		CYP1A1	m1/m2	58	121		
		GSTT1		37	67	<b>2.08 (1.01-4.29)</b>	
	SCCHN	ADH1B R48H (G>A)	AG		51	52	1.33 (0.88-2.02)
			AA		0	0	NC
			AG/AA		51	54	1.29 (0.86-1.94)
		ADH7 A92G (C>G)	CG	156	206	<b>0.79 (0.62-1.00)</b>	
		ADH7 A92G (C>G)	GG	6	21	<b>0.32 (0.13-0.82)</b>	
		ADH7 A92G (C>G)	CG/ GG	162	227	<b>0.74 (0.59-0.94)</b>	

(\* ) OR Ajustado por hábitos de riesgo y género. Categoría de referencia: Tipo salvaje. NC: no calculado

**SCCHN**: carcinoma a células escamosas de cabeza y cuello; **OSCC**: carcinoma de células escamosas de cavidad bucal; **DOPM**: desórdenes orales potencialmente malignos.

**Negrita**: OR-IC95% asociaciones significativas; p-valor <0.05 indica significación estadística.

### 4.3. DE LOS POLIMORFISMOS

#### *Progresión Tumoral*

Gen **RECK**, localizado en el cromosoma 9p13.3, con función de reversión de inducción-cisteína rico en proteínas con motivos Kazal. Se estudiaron 4 polimorfismos: rs10814325, rs16932912, rs11788747, rs10972727 en uno de los estudios de esta revisión, correspondiente a pacientes con diagnóstico de SCCHN (29). El total de casos estudiados fue de 341 y controles 415. No se informó sobre asociaciones significativas entre los polimorfismos y sus variantes alélicas con la presencia de SCCHN.

El polimorfismo **L-MYC** (alelos S y L) (10), situado en el cromosoma 1p34.3, fue estudiado en relación a la progresión tumoral, no observándose relación entre la metástasis nodal y los diferentes grados de OSCC y la presencia de las variantes genotípicas del gen L-MYC.

#### *Procesos Inflamatorios*

Se estudiaron en un solo estudio en pacientes con OSCC (133) los genes **TNF $\alpha$**  (variantes alélicas A2/A2 y A1/A2) y **TNF $\beta$**  (variantes alélicas B1/B1 y B1/B2), pertenecientes a una superfamilia que se localiza en el cromosoma 6p21.3, ambos codifican para citoquinas con actividad pro-inflamatoria. Informándose un incremento significativo del riesgo entre todas las variantes alélicas estudiadas y el diagnóstico de OSCC.

El gen **TAX1BP1** y sus variantes TT, TA y AA, localizado en el cromosoma 7p15, e inicialmente estudiado en leucemias, fue investigado en el estudio de Ruiz *et al.* (99), en un total de 191 pacientes con diagnóstico de SCCHN y 200 controles. No observándose una asociación significativa entre las variantes genotípicas TA/AA y la presencia de SCCHN en relación al tipo salvaje TT.

**NFKB1**, es un gen localizado en el cromosoma 4q24, y el **NFKBIA** situado en el cromosoma 14q13 ambos con función en la respuesta inflamatoria y asociado a la presencia y

desarrollo de tumores fueron analizados en un solo estudio caso-control con un total de 462 pacientes con SCCHN y 520 sujetos sin diagnóstico de cáncer (73). Del gen NFKB1 se estudió el polimorfismo 294 ATTG (deleciones e inserciones-Del/Ins), en tanto que del NFKBIA se estudiaron los polimorfismos 2519, 2826 y 2881. Observándose una asociación significativa (incremento del riesgo) entre las variantes Del/Ins e Ins/Ins y la combinación de ambas para el gen NFKB1, y las variantes CT+TT polimorfismo NFKBIA 2519 y 2826; y los genotipos AG y AG+GG del polimorfismo 2881 del NFKBIA.

**COX-2** gen (nombre oficial PTGS2 prostaglandin-endoperoxide synthase 2 (prostaglandin G/H synthase and cyclooxygenase por HUGO Gene Nomenclature Committee-HGNC -) está localizado en el cromosoma 1q25.2-q25.3, con función relacionada a los procesos inflamatorios. En el estudio realizado por Pu *et al.*, 2009 se evaluaron las variantes genéticas 765G>C rs20417, exón10+837T>C rs5275, exón10-90C>T rs689470 en 147 pacientes con diagnóstico de leucoplasia y eritoplasia oral (DOPM). Se reportaron asociaciones significativas entre el exón10+837T>C rs5275 y el riesgo de DOPM (siendo la presencia de este alelo beneficiosa para el portador).

### ***Regulación del Ciclo Celular y Apoptosis***

El gen supresor de tumores **TP53**, polimorfismo Arg72Pro rs1042522 (CG, CC, CG+CC) fue evaluado en tres estudios (24, 61., 2010; 135), en tanto que *p53* intrón 3 (rs17883323), *p53* exón 4 codón 72 (rs1042522) and *p53* intrón 6 (rs1625895) fue estudiado por Galli *et al.*, 2009. Contabilizando entre los cuatro estudios un total de 3291 casos (pacientes con diagnóstico de SCCHN) y 3449 controles. No observándose una asociación significativa entre las variantes genotípicas y la presencia de SCCHN.

Los genes **Mdm2** o **MTBP** (localizado en el cromosoma 8q24.1-q24.2, polimorfismos SNP309, G1797C -rs937282-, A2164G -rs937283- y C2326 T -rs2870820-) y el gen **p73 exón 2** (rs2273953-rs1801173) fueron investigados por Galli *et al.* (43) y Yu *et al.* (135), respectivamente. La proteína Mdm2 codificada por su gen homónimo es una de las encargadas de ayudar a pasar a la proteína *p53* desde el citoplasma al núcleo, en tanto que *p73* es una proteína homóloga de *p53* codificada por el gen *p73* localizado en el cromosoma 1p36-33, y



mapeado en regiones habitualmente suprimidas en diversos cánceres humanos. Estos fueron analizados en pacientes con SCCHN no observándose asociaciones significativas.

Huang *et al.* (60) evaluaron el gen **IGFBP7** (polimorfismos -702G>C, rs11573014 and -418G>A, rs4075349), que actúa como un gen supresor de tumores localizado en el cromosoma 4q12, en pacientes con SCCHN. No se observaron asociaciones significativas entre los polimorfismos y el diagnóstico de SCCHN.

El gen **BAX**, asociado a cánceres como la leucemia linfocítica crónica, está localizado en el cromosoma 19q13.3. En uno de los estudios seleccionados para esta revisión se evaluó la asociación entre el polimorfismo G248A (rs4645878) (24) y el diagnóstico de SCCHN. En tanto en el mismo estudio también se evaluó la asociación entre el polimorfismo -838 C>A (rs2279115) del gen **BCL2**, relacionado a los procesos apoptóticos y mapeado en el cromosoma 18q21.3, y los pacientes con diagnóstico de SCCHN. En ninguno de estos dos genes relacionados a la apoptosis se observó asociación significativa.

El gen **DEC1**, localizado en el cromosoma 9q32 estudiado en pacientes con SCCHN (61), se ha observado suprimido en el cáncer de esófago y también se lo conoce como supresor de tumores candidato CTS9. En el estudio de Huang *et al* se observó una asociación significativa del polimorfismo -606 T>C (rs4978620), variantes genotípicas CC y TT+CT con la reducción del riesgo de SCCHN.

Los polimorfismos A-1215G (rs2228387), C-802G (rs14133), intrón2 (rs2070894) del gen **CRYAB (Alpha B-Crystallin)** mapeado en el cromosoma 11q22.3-q23.1 fue estudiado por Bau *et al* (8). En este estudio se informó que el C802G (rs14133) está asociado a un incremento de riesgo de HCN en pacientes que portan este polimorfismo.

Los polimorfismos de **miRNA146a** (rs2910164), **miRNA149** (rs2292832), **miRNA196** (rs11614913) y **miRNA499** (rs3746444) (28) fueron evaluados en pacientes con OSCC. El genotipo CC del polimorfismo miRNA499 se observó asociado a un incremento de riesgo de OSCC en relación a los sujetos con genotipo TT.

### ***Reparación de DNA***

Yang *et al.* (135) estudiaron la asociación de DOPM (leucoplasia y eritoplasia oral) con los siguientes genes y sus correspondientes variantes genotípicas, que participan en la reparación del DNA: **ATM D1853N**, **NBS1 E185Q**, **BRCA2 N372H**, **XRCC3 T241M**, **RAG1 K820R**, **LIG4 T91I**, **XRCC3A17893G**, **XRCC4 IV7-1**, **KU80**, **XRCC2**. El gen XRCC3 17893G, localizado sobre el cromosoma 14q32.3, variante homocigota GG se observó asociado a una disminución en el riesgo de DOPM.

En el estudio de Mahjabeen *et al.* (83) se estudiaron las mutaciones genéticas del gen **OGG1** localizado en el cromosoma 3p26.2, en pacientes con HNC. La función de este gen es reparar las bases escindidas del DNA. En este estudio se observaron las mutaciones sin sentido (missense mutations): Asp267Asn, Ser279Gly and Ile253Phe, 1578A>T, 1582C>T y Ala399Glu (1542C>A) y mutación de cambio 1582insG and 1543\_1544 del CT. Se observó asociación significativa –incremento del riesgo- entre todos los sitios mutados y la presencia de HCN.

### ***Metabolismo de Carcinógenos***

#### *a) En relación al metabolismo de derivados del tabaco*

Tres de los estudios caso-control (3, 23, 32), sobre el genotipo heterocigoto (m1/m2) del isoleucina/valina polimorfismo **CYP1A1** mapeado en el cromosoma 15q24.1, con un total de 201 casos y 507 controles, se describió relacionado con un incremento del riesgo de HCN en aquellos pacientes que presentaban el genotipo heterocigoto.

**CYP1B1**, situado en el cromosoma 2p22.2, fue estudiado en un solo estudio (95) y se relacionó la expresión del genotipo salvaje en pacientes con OSSC, observándose una desregulación de este gen en estos pacientes.

El polimorfismo homocigoto nulo de **GSTM1**, situado en el cromosoma 1p13.3, fue evaluado en tres estudios (3, 23, 32). En uno de los estudios no se observó asociación significativa entre este gen y el HCN (3), sin embargo en los otros dos estudios si se reportó un incremento de riesgo de HCN y la presencia del genotipo heterocigoto (23, 32).

Amtha *et al.* (3) estudiaron el gen **GSTT1**, polimorfismo homocigoto nulo, mapeado en el cromosoma 22q11.23, no observando asociaciones significativas entre HCN y este gen.

b) *En relación al metabolismo de alcohol*

Los polimorfismos de **ADH1BR48H** (rs1229984: G>A), en el cromosoma 4q23y **ADH7A92G** (rs1573496: C>G), situado en el cromosoma 4q23-q24 fueron estudiados por Wei *et al.* (122). El polimorfismo ADH7A92G (rs1573496: C>G) fue asociado a una disminución del riesgo de SCCHN para quienes fueran portadores de cualquiera de las tres variantes genotípicas.

***Epigenéticos***

El polimorfismo CBS 844-exón 8 localizado en el cromosoma 21q22.3 no mostró estar asociado con el riesgo de HCN (43).

## **5. DISCUSIÓN**

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.

La evaluación de indicadores diagnósticos, tales como síntomas y pruebas genéticas, permite incrementar la sensibilidad y especificidad de la determinación de la presencia/ausencia de una patología maligna (74). Una descripción de perfiles de biomarcadores en relación con cambios en los perfiles de esos marcadores en distintos tiempos permite valorar por ejemplo la progresión hacia la malignización de pacientes con DOPM (136).

La OMS ha presentado un Plan de Acción de Estrategias Globales para la prevención y el control de Enfermedades No Transmisibles para los años 2008-2013. Algunos de los objetivos propuestos son: 1) priorizar, a nivel internacional y nacional, el trabajo integral de prevención y control de estas enfermedades, incluyendo estas metas en las políticas gubernamentales; 2) promover las intervenciones que disminuyan los principales factores de riesgo como son tabaco, dietas no saludables, inactividad física y alcohol, 3) promover la investigación para la prevención y el control de estas enfermedades; 4) monitorear estas enfermedades y sus determinantes, evaluando el progreso en los niveles nacionales e internacionales (127).

Siendo el cáncer una patología compleja, su incidencia y los índices de supervivencia de los pacientes están altamente relacionados a determinantes sociales de la salud como son los socio-económicos y culturales. En general, los países con bajos ingresos son los más expuestos a factores de riesgo medio ambientales como agentes infecciosos, consumo de tabaco y alcohol, dieta no saludable; sumando a esta situación, en ciertas ocasiones, menor acceso a los sistemas de salud y la educación para la salud. 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. Ejemplo de esto es la existencia de intervenciones como la vacunación anti hepatitis B, principal causa del cáncer de hígado; protección contra factores de riesgo medio ambientales entre otros (20).

Sin embargo, la complejidad de la carcinogénesis y la necesidad de identificar los factores de riesgos hace que, especialmente en el área de la genética, las revisiones sistemáticas y meta-análisis sean los métodos apropiados para evaluar el efecto de un polimorfismo y / o gen. Los puntos fuertes y las limitaciones de estas descripciones están bien establecidos para los ensayos clínicos, en gran parte gracias a los esfuerzos de la Cochrane Colaboración. Aunque

actualmente las revisiones sistemáticas y los meta-análisis cada vez se aplican más a estudios observacionales (108).

Desde hace varias décadas se intenta avanzar en reconocer marcadores pronósticos de riesgo de cáncer y/o de progresión tumoral a fin de mejorar las acciones de prevención, detección temprana (principalmente en DOPM) y tratamiento. Los pacientes que son tempranamente diagnosticados de una DOPM requieren un tratamiento menos agresivo, y presentan menor morbilidad en relación a aquellos cuyo diagnóstico se realiza en etapas más avanzadas, por otra parte los costos a nivel de salud son más bajos cuando el diagnóstico es temprano. Una de las herramientas más valiosas para el diagnóstico temprano es el reconocimiento de los riesgos individuales, que depende de la disponibilidad de estrategias metodológicas para identificar los perfiles geno-fenotípicos de las personas (39, 93).

Es conocido que el 80% de los cánceres son debidos a causa de factores medio ambientales. Estos factores impactan sobre el genoma celular y generar cambios genéticos que pueden, en el tiempo, transformar una célula y convertirla en potencialmente maligna. En la actualidad se reconoce que existe una predisposición genética a esta patología, por lo cual la identificación de mutaciones y/o polimorfismos genéticos en la población puede determinar grupos de riesgo, con el fin de que estas personas puedan ser incorporadas a programas preventivos y de seguimiento.

Este trabajo de tesis se basó en uno de los agentes causales de la carcinogénesis, el componente genético y el objetivo final es identificar un patrón genotípico de riesgo para el cáncer oral y los desórdenes potencialmente malignos. Para el logro de este objetivo se optó por una revisión sistemática por ser esta una metodología actual, rigurosa científicamente y transparente que permite establecer mediante el estudio de la evidencia científica las asociaciones gen-enfermedad.

Las investigaciones genéticas de enfermedades complejas se han incrementado considerablemente. En general, en los artículos científicos sobre asociaciones de genoma completo (GWAS, del inglés Genome-Wide Association Studies), el tamaño de muestra es pequeño, especialmente cuando se investigan simultáneamente diversas variantes genéticas. Las revisiones sistemáticas y los meta-análisis han comenzado a ser una alternativa para abordar la

temática de las asociaciones gen-enfermedad permitiendo aumentar el tamaño muestral y evaluar los sesgos de los diseños publicados (64, 68, 69, 101, 102).

En esta revisión se relevaron genes asociados a diversas funciones celulares pero todas ellas tienen como eje común estar relacionadas a eventos celulares que regulan conjuntamente la proliferación, diferenciación y apoptosis o bien que participan de eventos externos a la célula pero que finalmente impactan negativamente en ésta. A pesar de que se han realizado grandes avances a nivel molecular para comprender los mecanismos de la tumorigénesis de HNC, aún hoy existen numerosos puntos que no están claros o que se desconocen.

Los estudios incluidos en esta revisión correspondieron en su mayoría a Estados Unidos, pero han estado representados Europa, Asia y América del Sur. Sin embargo, es poco factible poder comparar la prevalencia del HNC y DOPM alrededor del mundo ya que la misma aparece como variable con la raza, la región geográfica y la carga genética individual de cada persona, confundentes que no han sido incluidos en todos los estudios.

Las condiciones de salud oral pueden deberse a una serie de factores como son el estrato socioeconómico, las características culturales y el nivel de estudio, los cuales difieren entre los países y dentro de los países. Estas diferentes posiciones sociales, condiciones médicas, situaciones laborales y económicas y todas las situaciones personales impactan en la salud general y oral; siendo más notorias en las comunidades desfavorecidas de países en desarrollo (13).

Como se mencionó anteriormente la alteración de los oncogenes, genes supresores de tumores y genes micro RNA son algunos de los genes causantes de las alteraciones celulares en el cáncer. Es raro que sólo un cambio genético sea suficiente para desarrollar un tumor maligno (34).

Los oncogenes, genes supresores de tumores y de muerte celular programada codifican proteínas que controlan la proliferación y la apoptosis celular. Dentro de las proteínas que participan tanto en el control de la proliferación y de la apoptosis celular se puede mencionar la proteína p53, y proteínas asociadas como la **Mdm2 y p73 y micro RNA**.

En relación a las variantes genotípicas de los polimorfismos estudiados en **TP53, Mdm2 y p73**, los resultados de esta revisión muestran que no existen asociaciones significativas con la presencia de HNC. Es conocido que el gen supresor de tumores p53 tiene un rol clave en las respuestas al estrés celular, con el fin de preservar la estabilidad del genoma. Esta función la cumple a través de mecanismos transcripcionales y no transcripcionales que regulan procesos

como la apoptosis, la autofagia, la progresión del ciclo celular, la senescencia, reparación del DNA y el metabolismo celular. Universalmente es reconocido como un marcador de los cánceres humanos cuando se encuentra mutado (18, 19, 72, 75, 136).

Además de las mutaciones del gen TP53, se conoce que existe un polimorfismo de este mismo gen que produce una proteína con un aminoácido en la posición 72 que puede ser arginina o prolina (113, 124). En estudios en cultivos celulares relacionados a las funciones celulares de este polimorfismo se ha observado que la proteína derivada de la variante codon72 arginina (R72) tiene una acción supresora de transformación maligna e incrementa la actividad apoptótica en relación a la proteína derivada de la variante 72 prolina (P72) (11, 37). Autores como Sarkar *et al* (104) han demostrado que este polimorfismo modula los fenotipos hiperproliferativos, apoptóticos e inflamatorios causados por la expresión de las oncoproteínas HPV16 E6 y E7. Además, estos autores, también observaron que este polimorfismo modifica la respuesta a carcinógenos químicos como el 4NQO, lo que sugiere que la variante P72 puede incrementar el riesgo de ciertos cánceres y que existe una diferencia tejido-específica en cómo esta variante responde a los carcinógenos medio ambientales. A nivel de estudios epidemiológicos sobre diversos cánceres, la asociación de este polimorfismo con la presencia/ausencia de cáncer, es controversial; algunos informan sobre asociación del polimorfismo R72P con el cáncer, en tanto que otros no (54, 66). En relación a cáncer oral es poca la literatura sobre este tema.

Dentro de los polimorfismos relacionados a proliferación, diferenciación y apoptosis celular podemos mencionar a **microRNA** (miRNA). Los resultados de esta revisión muestran que uno de los polimorfismos de miRNA está asociado con un incremento en el riesgo de OSCC. Como anteriormente se mencionaran, los miRNA son pequeños fragmentos de RNA, de aproximadamente 20 a 22 nucleótidos, que pueden tener como objetivo un RNA mensajero específico y conducir a una regulación negativa de la eficiencia en la translación y estabilidad de éste (2, 7, 80, 81). En un comienzo el perfil de miRNA fue realizado sobre muestras extraídas de tejidos; sin embargo estudios actuales han podido realizar la detección miRNA en fluidos como plasma sanguíneo (58), sangre entera (52), orina (51) y saliva (86). Se conoce que un 25% de todos los miRNAs humanos se encuentran significativamente desregulados en al menos algún tipo de cáncer, como por ejemplo en los SCCHN (130).



En uno de los estudios seleccionados para esta revisión se observó que los sujetos portadores del polimorfismo **DEC1** -606 T>C (rs4978620) presentan una reducción del riesgo de SCCHN. Este gen se encuentra expresado en la mayoría de los tejidos humanos normales, pero en algunos tumores como los de mama, estómago, colon, pulmón, hígado y adenocarcinoma del ducto pancreático se ha observado desregulado, probablemente inducido por eventos como la hipoxia celular (117, 130).

Los polimorfismos de los genes **TNF- $\alpha$**  (citoquina proinflamatoria multifuncional producida por los macrófagos), **TNF- $\beta$** , **NFKB1** y **NFKBIA**, todos involucrados en procesos inflamatorios, se observaron asociados al incremento del riesgo de HNC (133). 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.* (94) han observado que la presencia de infiltrados inflamatorios, con sobreexpresión de NFKB y TNF- $\alpha$ , en displasias epiteliales favorecen los procesos de transformación e invasión, generando un lazo entre la inflamación y el cáncer.

El gen Factor Nuclear de cadena liviana  $\kappa$  activador de las células B (NF- $\kappa$ B, del inglés Nuclear factor  $\kappa$ ) 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 $\kappa$ B quinasas, proceso seguido por la inserción de copias múltiples de una pequeña proteína denominada ubiquitina que libera NF- $\kappa$ 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 (53). 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 (72).

Contrariamente a los otros estudios en donde se estudiaron polimorfismos genéticos, el único estudio incluido en esta revisión, sobre el gen **OGG1**, correspondió al estudio de mutaciones genéticas, las cuales se observaron asociadas al riesgo de HNC. El DNA está

constantemente dañado por radicales libres de oxígeno provenientes del metabolismo (endógenos) o por mutágenos químicos o físicos (exógenos) que activan diferentes vías para la reparación del DNA (129). Por ejemplo, uno de los mecanismos conocidos es el de *reparación de una base excindida* del DNA; este mecanismo activa una vía que remueve una base dañada por medio de procesos oxidativos e hidrolíticos. La base dañada es reconocida y cortada desde el esqueleto del DNA y genera un sitio desprovisto de purinas y pirimidinas (apurínico/apirimídico-AP). En dicho lugar se restauran las bases mediante una enzima endonucleasa 1 (APE1) o, si la base es 8-oxoguanina oxidada, una 8-oxiguanina DNA glicosilasa (OGG1) (119).

En relación a los polimorfismos genéticos asociados a procesos metabólicos de carcinógenos como tabaco, los trabajos de Cordero *et al* (32), Amtha *et al* (3) y Cha *et al* (23) mostraron que las personas portadoras de los polimorfismos **CYP1A1**, **CYP1B1** y **GSTM1** presentan un riesgo incrementado de HNC. Es ampliamente conocido que el hábito de fumar tabaco es un factor de riesgo para HNC, 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 (43).

CYP1B1 proviene de la familia 1 del citocromo P450; este tiene un rol significativo en el proceso de oxidación de varios carcinógenos como los producidos en el humo del cigarrillo (106). Autores como Boyle *et al.* (16) 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 una sobreexpresión de CYP1A1, CYP1B1, entre otros genes. Otros estudios como los realizados por Pickett *et al* (91) demostraron un fuerte incremento en la expresión de los genes que codifican para funciones xenobióticas y de detoxificación como son CYP1A1 y CYP1B1.

Otros de los polimorfismos incluidos en esta revisión fueron 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 (122).

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). En un estudio de esta revisión (122) se describió al polimorfismo **ADH7A92G** (rs1573496: C>G) asociado a una disminución del riesgo de SCCHN. 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) (62). 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, 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 (116).

El genotipo AA del gen **ADH1B 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 de desarrollar cáncer (14, 84).

En el estudio de Bau *et al* (8) se observó que el polimorfismo del gen **CRYAB** (Alpha B-Crystallin) C802G (rs14133) está asociado a un incremento de riesgo de HNC. Este gen está relacionado al incremento de la sobrevivencia de los tumores porque promueve la angiogénesis e inhibe la apoptosis. La pérdida o disminución de la expresión del **CRYAB** es reconocido como un marcador pronóstico de varios tipos de cánceres como próstata y HNC (109). Investigaciones realizadas por Su *et al*, (109) demostraron que el alelo G del **CRYAB C-802G** se correlacionó con el riesgo de cáncer de mama, pudiendo ser utilizado como un marcador para detección temprano en la clínica.

Solamente dos estudios de los seleccionados para esta revisión investigaron polimorfismos genéticos en relación a **DOPM** (96, 132). Uno de los estudios evaluó polimorfismos de reparación del DNA (132) en lesiones premalignas de leucoplasia oral; en el cual se observó que la presencia del polimorfismo **XRCC3 17893G**, variante homocigota GG, estaba asociado a una disminución en el riesgo de DOPM. En otros estudios combinaciones de polimorfismos de genes de reparación del DNA (**XRCC1**, **XRCC2**, **XRCC3**, y **XRCC4**) se

observaron altamente asociados a la presencia de OSCC en personas con hábito de mascar nuez de betel (25, 26, 134, 137).

Los mecanismos de *reparación de la doble cadena de DNA* involucran dos vías principales: recombinación homóloga (HR, del inglés homologous recombination) y unión de extremos no homólogos (NHEJ, del inglés non-homologous end joining). En este último mecanismo participan los XRCC4, XRCC5, XRCC6 y LIG4. En el proceso de HR se han observado deleciones y re-arreglos genéticos de los genes XRCC2, XRCC3, and RAD51 (41, 71, 80). Los procesos celulares de reparación del DNA en la carcinogénesis resultan importantes porque estabilizan el genoma por reducción de mutaciones generadas por carcinógenos (88).

Pu *et al* (96) evaluaron las variantes genéticas 765G>C rs20417, exón10+837T>C rs5275, exón10-90C>T rs689470 del gen **COX-2** en pacientes con diagnóstico de leucoplasia y eritoplasia oral (ambos DOPM) y reportaron que presentar el polimorfismo exón10+837T>C rs5275 era indicativo de una disminución significativa del riesgo de presentar DOPM.

La COX-2 y sus derivados prostanoideos, como la prostanglandina E2 (PGE2), el tromboxano A2 y la prostaciclina son reconocidos por su acción en la enfermedad cardiovascular y el cáncer, como así también en relación al cigarrillo. Huang *et al* (59) observaron que la exposición al humo del cigarrillo puede inducir la expresión de la COX-2 y una consecuencia generar un desbalance de sus derivados, entre lo que se cuenta el incremento de la PGE2. Este último ejerce un efecto pro-inflamatorio y se ha observado que contribuye a la carcinogénesis y progresión tumoral. Tanto la COX como la PGE2 se han observado como pivotes en algunos cánceres principalmente aquellos asociados con el tabaco, como son los cánceres de pulmón, gástrico y vejiga (59).

En las lesiones orales premalignas los mecanismos moleculares implicados en su formación son complejos y aún desconocidos. Algunos marcadores pueden ser reconocidos como son EGFR, PRAD-1, int-2 (oncogenes activados) y p53, pRb and INK4-ARF (genes supresores de tumores inactivados). Además se pueden incorporar estudios de otros marcadores novedosos como los relacionados a la hipermetilación de las regiones promotoras de ciertos genes, por ejemplo p16INK4a, MGMT, DAPK1 o las interacciones tumor-estroma (21).

De acuerdo a los resultados de este trabajo se puede proponer el modelo de riesgo para HNC, donde todos los genotipos son heterocigotas u homocigotas para las variantes polimórficas:

El aumento de la expresión de genes relacionados con la inflamación y el metabolismo de carcinógenos son representativos de riesgo de desarrollar lesiones malignas. En tanto que el aumento de la expresión de genes relacionados con la reparación y estabilización del genoma celular, probablemente en los estadios tempranos de la carcinogénesis, y de la regulación de la proliferación y apoptosis celular, en otros estadios, son considerados de riesgo. En este esquema solo dos de los polimorfismos resultan beneficiosos en relación al metabolismo de carcinógenos (ADH7) y con la apoptosis (DEC1).

A diferencia del modelo propuesto por Choi y Meyer (27) en donde se muestran las mutaciones que se van dando secuencialmente en la carcinogénesis oral, este modelo muestra la composición genética de riesgo de los individuos en la población.

En tanto que el trabajo de Vineis *et al* (118) 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 teoría de Darwin sobre la evolución y a partir de trabajos realizados por investigadores como Greaves, 2007. 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 antecesoras 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 micro-arquitectura 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.

El modelo que proponemos, basado en los estudios seleccionados para esta revisión, está más de acuerdo con los modelos 1; 2 y 3 descrito por Vineis *et al.* (118), ya que considera algunos eventos epigenéticos como la inflamación, carcinógenos como el tabaco y alcohol y de estabilidad genómica y regulación de la proliferación celular.

## **6. CONCLUSION**

A partir de los resultados de esta revisión se puede **concluir** que:

- Dentro de los polimorfismos relacionados a *metabolismo de carcinógenos*, el genotipo heterocigota del gen CYP1A1 es un factor de riesgo para el cáncer de cabeza y cuello, en tanto que la presencia del polimorfismo ADH7A92G (rs1573496: C>G) disminuye el riesgo de SCCHN para quienes fueran portadores de cualquiera de las tres variantes genotípicas.
- Los polimorfismos TNF $\alpha$  (variantes alélicas A2/A2 y A1/A2) y TNF $\beta$  (variantes alélicas B1/B1 y B1/B2), al igual que los NFKB1 y NFKIA1, involucrados en procesos inflamatorios son factores de riesgo de HCN.
- Dentro de los polimorfismos relacionados a procesos de reparación del DNA y de proliferación y progresión tumoral se observó que el riesgo de HCN se incrementa cuando los individuos son portadores del polimorfismo miRNA499 y el polimorfismo CRYAB (Alpha B-Crystallin) C802G (rs14133) y de mutaciones del OGG1, mientras que el riesgo disminuye si se porta el polimorfismo DEC1 -606 T>C (rs4978620),
- En las DOPM los polimorfismos del gen XRCC3 17893G y exón10+837T>C rs5275 del gen COX-2 resultan beneficiosos porque se asocian a una disminución en el riesgo de DOPM.
- Todos los estudios consideraron las variables confundentes tabaco y alcohol pero no fueron homogéneos en cuanto a otras variables como etnia, región geográfica, hábitos dietarios, entre otros.



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Introducción a la Biología Celular*. Ed Panamericana. Buenos Aires. 2006.
2. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature*. 2004; 350–5. 3.
3. Amtha R, Ching CS, Zain R, Razak IA, Basuki B, Roeslan BO, Gautama W, Purwanto D. GSTM1, GSTT1 and CYP1A1 polymorphisms and risk of oral cancer: a case-control study in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(1):21-6
4. Andreas Lundh and Peter C Gøtzsche, Recommendations by Cochrane Review Groups for assessment of the risk of bias in studies. *BMC Medical Research Methodology* 2008, 8:22.
5. Avilés Merens R, Morales Morejón M, Sao Avilés L, Cañedo Andalia R. Los metanálisis: aproximaciones útiles para su comprensión. *La Colaboración Cochrane en Cuba. Parte VII*.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart PA, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours*. World Health Organization International Agency for Research on Cancer, IACR Press, Lyon 2005).
7. Bartel DP MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function. *Cell*. 2004; 116: 281–97;
8. Bau DT, Tsai CW, Lin CC, Tsai RY, Tsai MH. Association of alpha B-crystallin genotypes with oral cancer susceptibility, survival, and recurrence in Taiwan. *PLoS One*. 2011;6(9):e16374.
9. Beerenwinkel N., Antal T., Dingli D., Traulsen A., Kinzler KW., Velculescu VE., Vogelstein B., Nowak MA. Genetic progression and the waiting time to cancer. *PloS Comput Biol*. 2007; 3: e225.
10. Bektas-Kayhan K, Ünür M, Yaylim-Eraltan I, Ergen A, Hafız G, Karadeniz A, Isbir T. Role of L-MYC polymorphism in oral squamous cell carcinoma in Turkey. *Anticancer Res*. 2009;29(7):2519-24.
11. Bergamaschi D, Samuels Y, Sullivan A, et al. iASPP preferentially binds p53 proline-rich region and modulates apoptotic function of codon 72-polymorphic p53. *Nat Genet* 2006; 38:1133–1141. 6.
12. Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada MD, Sánchez E. A tool (corrected) for the critical appraisal of epidemiological cross-sectional studies. *Gac Sanit*. 2008;22(5):492-7.

13. Blas E and Kurup AS. Equity, social determinants and public health programmes. 2010 WHO. WHO Library Cataloguing in Publication Data [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241563970_eng.pdf)
14. Boffetta P, Winn DM, Ioannidis JP, Thomas DC, Little J, Smith GD, Coglianò VJ, Hecht SS, Seminara D, Vineis P, Khoury MJ. Recommendations and proposed guidelines for assessing the cumulative evidence on joint effects of genes and environments on cancer occurrence in humans. *Int J Epidemiol.* 2012; 41(3):686-704.
15. Bono A, Brunotto M. Amoxicillin/metronidazole or scaling and root planning to the treatment of chronic periodontitis. *Acta Odont Latinoam.* 2010. 23(3):196-203.
16. Boyle J, Gumus Z, Kacker A, et al. Transcriptome effects of cigarette smoke on the human oral mucosal. *Cancer Prev Res.* 2010; 3: 264-78.
17. Brouns ER, Baart JA, Bloemena E, Karagozoglu H, van der Waal I. The relevance of uniform reporting in oral leukoplakia: definition, certainty factor and staging based on experience with 275 patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013, 1;18(1):e19-26.
18. Brunotto M, Malberti A, Zárate A, Barra JL, Calderón O, Piñas E, Plavnik L, Crosa M. Early alterations of phenotype and genotype in rat Submandibular Gland oncogenesis *Acta Odont Lact* 2006, 19 (1): 13-21
19. Brunotto M, Zarate AM, Barra JL, Malberti A. Graph models for phenotype and genotype association between oral mucosa and submandibular gland tumorigenesis in rat. *J Oral Pathol Med.* 2009; 38(5):463-9
20. Brunotto M, Zarate AM. Predictive models for complex diseases. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. Review.* 2012; 69(1) 33-41.
21. Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Palacios-Sánchez B, Sánchez-Gutiérrez JJ, González-Moles MA y Bascones-Martínez A. Update on Molecular Pathology in Oral Cancer and Precancer. *Review. Anticancer Res.* 2008; 28: 1197-1206
22. Carrioli G, Lede R. Metaanálisis: una valiosa técnica de investigación. Estrategias para la elección del mejor cuidado médico. *Productos Roche S. A. Q. e l.* 27-31
23. Cha IH, Park JY, Chung WY, Choi MA, Kim HJ, Park KK. Polymorphisms of CYP1A1 and GSTM1 genes and susceptibility to oral cancer. *Yonsei Med J.* 2007 30;48(2):233-9.
24. Chen K, Hu Z, Wang LE, Sturgis EM, El-Naggar AK, Zhang W, Wei Q. Single-nucleotide polymorphisms at the TP53-binding or responsive promoter regions of BAX and BCL2 genes and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis.* 2007; 28(9):2008-12.

25. Chiang SL, Chen PH, Lee CH, Ko AMS, Lee KW, Lin YC, Ho PS, Tu HP, Wu DC, Shieh TY, Ko YC: Up-regulation of inflammatory signalings by areca nut extract and role of cyclooxy genase-2-1195G > a polymorphism reveal risk of oral cancer. *Cancer Res* 2008, 68:8489-8498.
26. Chiu CF, Tsai MH, Tseng HC, Wang CL, Tsai FJ, Lin CC, Bau DT: A novel single nucleotide polymorphism in XRCC4 gene is associated with oral cancer susceptibility in Taiwanese patients. *Oral Oncol* 2008, 44:898-902.
27. Choi S, Myers JN. Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res.* 2008; 87(1):14-32.
28. Chu YH, Tzeng SL, Lin CW, Chien MH, Chen MK, Yang SF. Impacts of microRNA gene polymorphisms on the susceptibility of environmental factors leading to carcinogenesis in oral cancer. *PLoS One.* 2012; 7(6):e39777.
29. Chung TT, Pan MS, Kuo CL, Wong RH, Lin CW, Chen MK, Yang SF. Impact of RECK gene polymorphisms and environmental factors on oral cancer susceptibility and clinicopathologic characteristics in Taiwan. *Carcinogenesis.* 2011; 32(7):1063-8.
30. Clarke M, Oxman AD, editores. Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: *The Cochrane Library*, Número 1, 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.
31. Clarkson J, Harrison JE, Ismael AI, Needleman IG, Worthington H eds *Evidence Based Dentistry for effective practice.* London: Marin Dunita, 2003 (20).
32. Cordero K, Espinoza I, Caceres D, Roco A, Miranda C, Squicciarini V, Santander P, Lee K, Saavedra I, Quiñones L. Oral cancer susceptibility associated with the CYP1A1 and GSTM1 genotypes in Chilean individuals. *Oncol Lett.* 2010; 1(3):549-553.
33. Cortés-Ramírez DA, Gainza-Cirauqui ML, Echebarria-Goikouria MA, Aguirre-Urizar JM. Oral lichenoid disease as a premalignant condition: the controversies and the unknown. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009; 14:E118-22
34. Croce CM. Oncogenes and cancer. *N Engl J Med.* 2008; 358(5):502-11.
35. De Paula AM, Souza LR, Farias LC, Correia GT, Fraga CA, Eleutério NB, Silveira AC, Santos FB, Haikal DS, Guimaraes AL, Gomez RS. Analysis of 724 cases of primary head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with a focus on young patients and p53 immunolocalization. *Oral Oncol.* 2009 45(9):777-82.

36. Devillé WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer PD. Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines. *BMC Med Res Methodol.* 2002; 2:9.
37. Dumont P, Leu JI, Della Pietra AC III, et al. The codon 72 polymorphic variants of p53 have markedly different apoptotic potential. *Nat Genet* 2003;33:357–365
38. Egger M, Smith GD, Phillips AN. Meta-analysis: Principles and procedures. *BMJ.* 1997; 315(7121): 1533
39. Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for and diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma: role of primary care physicians. *Can Fam Physician.*2008; 54: 870-5;
40. Farhi D, Dupin N. Pathophysiology, etiologic factors, and clinical management of oral lichen planus, part I: facts and controversies. *Clin Dermatol.*2010; 28:100-8
41. Friedberg EC. How nucleotide excision repair protects against cancer. *Nat Rev Cancer* 2001; 1: 22-33.
42. Galbiatti AL, Padovani-Junior JA, Maníglia JV, Rodrigues CD, Pavarino ÉC, Goloni-Bertollo EM. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(2):239-47
43. Galbiatti AL, Ruiz MT, Raposo LS, Maniglia JV, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. The association between CBS 844ins68 polymorphism and head and neck squamous cell carcinoma risk - a case-control analysis. *Arch Med Sci.* 2010;6(5):772-9
44. Galli P, Cadoni G, Volante M, De Feo E, Amore R, Giorgio A, Arzani D, Paludetti G, Ricciardi G, Boccia S. A case-control study on the combined effects of p53 and p73 polymorphisms on head and neck cancer risk in an Italian population. *BMC Cancer.* 2009;9:137
45. Garnis C, Chari R, Buys TP, Zhang L, Ng RT, Rosin MP, Lam WL. Genomic imbalances in precancerous tissues signal oral cancer risk. *Mol Cancer.* 2009; 23:8-50.
46. Gasco M and Crook T. The p53 network in head and neck cancer. *Review Oral Oncology.* 2003; 39:222-31.
47. Georgakopoulou EA, Ahtari MD, Ahtaris M, Foukas PG, Kotsinas A. Oral lichen planus as a preneoplastic inflammatory model. *J Biomed Biotechnol.* 2012.
48. Giovanella L, Feo O, Faria M, Tobar S (orgs.). *Sistemas de salud en Suramérica: desafíos para la universalidad la integralidad y la equidad / Instituto Suramericano de Gobierno en Salud;*

Rio de Janeiro: ISAGS, 2012. *Disponible en:* <http://www.slideshare.net/isagsunasur/sistemas-de-salud-en-suramerica>.

49. Gray JAM. Evidence-based healthcare. Edinburg:Churchill Livingstone, 1997.
50. Greaves M. Darwinian medicine: a case for cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2007; 7:213–221.
51. Hanke, M.; Hoefig, K.; Merz, H.; Feller, A. C.; Kausch, I.; Jocham, D.; Warnecke, J. M.; Sczakiel, G. A robust methodology to study urine microRNA as tumor marker: microRNA-126 and microRNA-182 are related to urinary bladder cancer. *Urol. Oncol.*, 2010; 28(6):655-61.
52. Hausler, S. F.; Keller, A.; Chandran, P. A.; Ziegler, K.; Zipp, K.; Heuer, S.; Krockenberger, M.; Engel, J. B.; Honig, A.; Scheffler, M.; Dietl, J.; Wischhusen, J. Whole blood-derived miRNA profiles as potential new tools for ovarian cancer screening. *Br. J. Cancer*, 2010, 103, 693-700.
53. Hayden MS and Ghosh S. Signaling to NF-kappa B. *Genes Dev.* 2004; 18: 2195-2224,
54. He XF, Su J, Zhang Y, et al. Association between the p53 polymorphisms and breast cancer risk: meta-analysis based on case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130: 517–529.
55. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. The Cochrane Collaboration, 2009. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
56. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
57. Holland-Frei. *Cancer Medicine*. 6th edition. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
58. Hu, Z.; Chen, X.; Zhao, Y.; Tian, T.; Jin, G.; Shu, Y.; Chen, Y.; Xu, L.; Zen, K.; Zhang, C.; Shen, H. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28, 1721-1726.
59. Huang RY, Chen GG. Cigarette smoking, cycoxygenase-2 pathway and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*. 2011, 1815:158-169
60. Huang YJ, Niu J, Liu Z, Wang LE, Sturgis EM, Wei Q. The functional IGFBP7 promoter -418G>A polymorphism and risk of head and neck cancer. *Mutat Res.* 2010;702(1):32-9

61. Huang YJ, Niu J, Wei S, Yin M, Liu Z, Wang LE, Sturgis EM, Wei Q. A novel functional DEC1 promoter polymorphism -249T>C reduces risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Carcinogenesis*. 2010; 31 (12):2082-90.
62. IARC Working Group. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1988. Alcohol Drinking.
63. Ioannidis JPA, Gwinn M, Little J, Higgins JPT, Bernstein JL, et al. A road map for efficient and reliable human genome epidemiology. *Nat Genet* 2006; 38: 3-5.
64. Ioannidis, J.P.A., Ntzani, E.E., Trikalinos, T.A. & Contopoulos-Ionnadis, D.G., Replication validity of genetic association studies, *Nature Genetics*, 2001b; 29(3):306-309.
65. Jaana Rautava & Stina Syrjänen Biology of Human Papillomavirus Infections in Head and Neck Carcinogenesis. *Head and Neck Pathol*. 2012; 6:S3–S15
66. Jiang DK, Yao L, Wang WZ, et al. TP53 Arg72Pro polymorphism is associated with esophageal cancer risk: A metaanalysis. *World J Gastroenterol* 2011;17:1227–1233
67. Kang DD, Sibille E, Kaminski N, Tseng GC. Meta QC: objective quality control and inclusion/exclusion criteria for genomic meta-analysis. *NucleicAcids Res*. 2011 Nov 23.
68. Kavvoura FK, Ioannidis JPA. Methods for meta-analysis in genetic association studies: A review of their potential and pitfalls. *Hum Genet* 2008; 123: 1-14
69. Khoury MJ, Little J, Gwinn M, Ioannidis JPA On the synthesis and interpretation of consistent but weak gene-disease associations in the era of genome-wide association studies. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 439-445.
70. Khoury, M.J., Millikan, R., Little, J. & Gwinn, M. The emergence of epidemiology in the genomics age. *International Journal of Epidemiology*. 2004; 33:936-944.
71. Leibel D, Laspe P, Emmert S. Nucleotide excision repair and cancer. *J Mol Histol* 2006; 37: 225-38.
72. Li T, Kon N, Jiang L, et al. Tumor suppression in the absence of p53-mediated cell-cycle arrest, apoptosis, and senescence. *Cell* 2012;149:1269–1283. 2.
73. Lin CW, Hsieh YS, Hsin CH, Su CW, Lin CH, Wei LH, Yang SF, Chien MH. Effects of NFKB1 and NFKBIA gene polymorphisms on susceptibility to environmental factors and the clinicopathologic development of oral cancer. *PLoS One*. 2012;7(4):e35078.
74. Lingen MW, Pinto A, Mendes RA, Franchini R, Czerninski R, Tilakaratne WM, et al. Genetics/epigenetics of oral premalignancy: current status and future research. *Oral Dis*.2011; 17:7-22.

75. Liu G, Parant JM, Lang G, et al. Chromosome stability, in the absence of apoptosis, is critical for suppression of tumorigenesis in Trp53 mutant mice. *Nat Genet* 2004;36: 63–68
76. Lohavanichbutr P, Houck J, Doody DR, Wang P, Mendez E, Futran N, Upton MP, Holsinger FC, Schwartz SM, Chen C. Gene expression in uninvolved oral mucosa of OSCC patients facilitates identification of markers predictive of OSCC outcomes. *PLoS One* 2012;7(9):e46575.
77. Lohmueller, K.E., Pearce, C.L., Pike, M., Lander, E.S. & Hirschhorn, J.N. Metaanalysis of genetic association studies supports a contribution of common variants to susceptibility to common disease", *Nature genetics* 2003, ;33:177-182.
78. Loria D, Barrios E, and Zanetti R. Cancer and yerba mate consumption: a review of possible associations. *Rev Panam Salud Publica*. 2009; 25(6):530–9.
79. Lu AL, Li X, Gu Y, Wright PM, Chang DY. Repair of oxidative DNA damage: mechanisms and functions. *Cell Biochem Biophys* 2001; 35: 141-70.
80. Lu J, Getz G, Miska EA, Alvarez-Saavedra E, Lamb J, et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature*, 2005; 435: 834–8.
81. MacFarlane LA and Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, Function and Role in Cancer. *Current Genomics*, 2010, 11, 537-561.
82. Maher D and Ford N. Action on noncommunicable diseases: balancing priorities for prevention and care. *Bull World Health Organ* 2011;89:547–547A.
83. Mahjabeen I, Baig RM, Masood N, Sabir M, Malik FA, Kayani MA. OGG1 gene sequence variation in head and neck cancer patients in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(10):2779-83
84. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(4):489-501.
85. Meek DW. The p53 response to DNA damage. Review. *DNA repair*, 2004; 3:1049-56
86. Michael, A.; Bajracharya, S. D.; Yuen, P. S.; Zhou, H.; Star, R. A.; Illei, G. G.; Alevizos, I. Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis*. 2010; 16:34-38.
87. Mina S, Azcurra A, Riga C, Cornejo LS, Brunotto M. Evaluation of clinical dental variables to build classifiers to predict celiac disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(7):E398-402



88. Mondal P, Datta S, Maiti GP, Baral A, Jha GN, et al. Comprehensive SNP Scan of DNA Repair and DNA Damage Response Genes Reveal Multiple Susceptibility Loci Conferring Risk to Tobacco Associated Leukoplakia and Oral Cancer. *PLoS ONE*. 2013; 8(2): e56952.
89. Needleman I, Moles DR. A guide to decision making in evidence-based diagnostics. *Periodontol 2000*. 2005; 39:164-77.
90. Petersen PE. Oral cancer prevention and control-the approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. 2009; 45:454-60.
91. Pickett G, Seagrave J, Boggs S, et al. Effects of 10 cigarette smoke condensates on primary human airway epithelium cells by comparative gene and cytokine expression studies. *Toxicol Sci*. 2010; 114:79-89.
92. Piemonte ED, Lazos JP, Brunotto M. Relationship between chronic trauma of the oral mucosa, oral potentially malignant disorders and oral cancer. *J Oral Pathol Med*. 2010; 1; 39(7):513-7.
93. Pitiyage G, Tilakaratne WM, Tavassoli M, Warnakulasuriya S. Molecular markers in oral epithelial dysplasia: review. *J Oral Pathol Med*. 2009; 38:737-52.
94. Piva MR, DE Souza LB, Martins-Filho PR, Nonaka CF, DE Santana Santos T, DE Souza Andrade ES, Piva D. Role of inflammation in oral carcinogenesis (Part II): CD8, FOXP3, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  and NF- $\kappa$ B expression. *Oncol Lett*. 2013; 5(6):1909-1914.
95. Pradhan S, Nagashri MN, Gopinath KS, Kumar A. Expression profiling of CYP1B1 in oral squamous cell carcinoma: counterintuitive downregulation in tumors. *PLoS One*. 2011;6(11):e27914
96. Pu X, Lippman SM, Yang H, Lee JJ, Wu X. Cyclooxygenase-2 gene polymorphisms reduce the risk of oral premalignant lesions. *Cancer*. 2009 Apr 1;115(7):1498-506.
97. Ram H, Sarkar J, Kumar H, Konwar R, Bhatt ML, Mohammad S. Oral cancer: risk factors and molecular pathogenesis. *J Maxillofac Oral Surg*. 2011;10(2):132-7.
98. Rodríguez T, Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, Franceschi S, Levi F, Talamini R, La Vecchia C. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol* 2004, 40:207-13.
99. Ruiz MT, Balachi JF, Fernandes RA, Galbiatti AL, Maniglia JV, Pavarino-Bertelli EC, Goloni-Bertollo EM. Analysis of the TAX1BP1 gene in head and neck cancer patients. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(2):193-8.

100. Ryott M, Wangsa D, Heselmeyer-Haddad K, Lindholm J, Elmberger G, Auer G, et al. EGFR protein overexpression and gene copy number increases in oral tongue squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2009;45(9):1700–8
101. Sagoo GS, Little J, Higgins JPT (2009) Systematic reviews of genetic association studies. *PLoS Med* 6(3): e1000028
102. Salanti G, Sanderson S, Higgins JPT. Obstacles and opportunities in meta-analysis of genetic association studies. *Genet Med* 2005; 7: 13-20.
103. Saman DM. A review of the epidemiology of oral and pharyngeal carcinoma: update. *Head & Neck Oncology* 2012, 4:1 <http://www.headandneckoncology.org/content/4/1/1>
104. Sarkar J, Dominguez E, Li G, Kusewitt DF, Johnson DG. Modeling gene-environment interactions in oral cavity and esophageal cancers demonstrates a role for the p53 R72P polymorphism in modulating susceptibility. *Mol Carcinog*. 2013. doi: 10.1002/mc.22019.
105. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncol*. 2009; 45(4-5):301-8.
106. Shahdoust M, Hajizadeh E, Mozdarani H, Chehrei A. 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*. 2013;14(1):111-6.
107. Siciliano R and Mola F. Multivariate data analysis and modeling through classification and regression trees. *Comp Statistics & Data Analysis*. 2000; 32:285-301
108. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. 2000; 283(15):2008-12.
109. Su CH, Liu LC, Hsieh YH, Wang HC, Tsai CW, Chang WS, Ho CY, Wu CI, Lin CH, Lane HY, Bau DT. Association of Alpha B-Crystallin (CRYAB) genotypes with breast cancer susceptibility in Taiwan. *Cancer Genomics Proteomics*. 2011;8(5):251-4.
110. Sullivan Pepe M. The statistical evaluation of medical tests for classification and prediction. Oxford University Press Inc., New York. 2003. pp 1-300.
111. Thakkinstian A, McElduff P, D'Este C, Duffy D, Attia J. A method for meta-analysis of molecular association studies. *Stat Med*. 2005 May 15;24(9):1291-306.

112. The HuGENet™ HuGE Review Handbook, version 1.0. Disponible en: [http://www.medicine.uottawa.ca/public-health-genomics/web/assets/documents/HuGE\\_Review\\_Handbook\\_V1\\_0.pdf](http://www.medicine.uottawa.ca/public-health-genomics/web/assets/documents/HuGE_Review_Handbook_V1_0.pdf)
113. Thomas M, Kalita A, Labrecque S, et al. Two polymorphic variants of wild-type p53 differ biochemically and biologically. *Mol Cell Biol* 1999;19:1092–1100.
114. Todd R, Donoff RB and Wong DTW. The Molecular Biology of Oral Carcinogenesis: Toward a Tumour Progression Model (Special Contribution). *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1997; 56: 613-623.
115. Toner M, O'Regan EM. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the Young: A Spectrum or a Distinct Group? Part 2. *Head and Neck Pathol* 2009; 3:249–251
116. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol* 2010;46:497–503
117. Turley H, Wykoff CC, Troup S, Watson PH, Gatter KC, et al. The hypoxia-regulated transcription factor DEC1 (Stra13, SHARP-2) and its expression in human tissues and tumours. *J Pathol.* 2004; 203: 808–813.
118. Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis.* 2010 Oct;31(10):1703-9
119. Wang M, Chu H, Zhang Z, Wei Q. Molecular epidemiology of DNA repair gene polymorphisms and head and neck cancer. *J Biomed Res.* 2013;27(3):179-92
120. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(3):127-33.
121. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology.* 2009; 45:309–316.
122. Wei S, Liu Z, Zhao H, Niu J, Wang LE, El-Naggar AK, Sturgis EM, Wei Q. 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.* 2010 15;116(12):2984-92
123. Wei Y, Zhou T, Lin H, Sun M, Wang D, Li H, Li B. Significant associations between GSTM1/GSTT1 polymorphisms and nasopharyngeal cancer risk. *Tumour Biol.* 2013; 34(2):887-94.


124. Whibley C, Pharoah PD, Hollstein M. p53 polymorphisms: Cancer implications. *Nat Rev Cancer* 2009;9:95–107
125. WHO Health Statistics. 2013. Disponible en: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS2013\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS2013_Full.pdf)
126. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Prevention. (Cancer control: Knowledge into action: WHO guide for effective programmes; modulo 2). 2007.
127. 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](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597418_eng.pdf) y WHO 2013 GLOBAL ACTION PLANS FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF NONCOMMUNICABLE DISEASES 2013-2020. 2013. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/events/2013/revised\\_draft\\_ncd\\_action\\_plan.pdf](http://www.who.int/nmh/events/2013/revised_draft_ncd_action_plan.pdf)
128. Williams H K. Molecular pathogenesis of oral squamous carcinoma. *Mol Pathol*. 2000;53(4):165-72.
129. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J, Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001; 291: 1284-9.
130. Xiao W, Bao Z-X, Zhang C-Y, Zhang X-Y, Shi L-J, et al. Upregulation of miR-31\* Is Negatively Associated with Recurrent/Newly Formed Oral. Leukoplakia. *PLoS ONE*. 2012; 7(6): e38648.
131. Xu Q, Ma P, Hu C, Chen L, Xue L, et al. Overexpression of the DEC1 Protein Induces Senescence In Vitro and Is Related to Better Survival in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *PLoS ONE*. 2012; 7(7): e41862.
132. Yang H, Lippman SM, Huang M, Jack Lee J, Wang W, Spitz MR, Wu X. Genetic polymorphisms in double-strand break DNA repair genes associated with risk of oral premalignant lesions. *Eur J Cancer*. 2008;44(11):1603-11.
133. Yapijakis C, Serefoglou Z, Vylliotis A, Nkenke E, Derka S, Vassiliou S, Avgoustidis D, Neukam FW, Patsouris E, Vairaktaris E. Association of polymorphisms in Tumor Necrosis Factor Alpha and Beta genes with increased risk for oral cancer. *Anticancer Res*. 2009; 29(6):2379-86.
134. Yen CY, Liu SY, Chen CH, Tseng HF, Chuang LY, Yang CH, Lin YC, Wen CH, Chiang WF, Ho CH, Chen HC, Wang ST, Lin CW, Chang HW: Combinational polymorphisms of

four DNA repair genes XRCC1, XRCC2, XRCC3, and XRCC4 and their association with oral cancer in Taiwan. *J Oral Pathol Med* 2008, 37:271-277.

135. Yu H, Huang YJ, Liu Z, Wang LE, Li G, Sturgis EM, Johnson DG, Wei Q. Effects of MDM2 promoter polymorphisms and p53 codon 72 polymorphism on risk and age at onset of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Mol Carcinog*. 2011;50(9):697-706.
136. Zarate AM, Brezzo MM, Secchi DG, Barra JL, Brunotto M. Malignancy Risk Models for Oral Lesions. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013. doi:10.4317/medoral.18374.
137. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrri A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking *Head & Neck Oncology* 2011, 3:2

## **8. ANEXOS**

## Listas de cotejo (check lists)

 <b>SIGN</b>	<b>Methodology Checklist 4: Case-control studies</b>		
Study identification ( <i>Include author, title, year of publication, journal title, pages</i> )			
Guideline topic:		Key Question No:	
<b>Before</b> completing this checklist, consider:			
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Is the paper really a case-control, cohorte or cross sectional study? If in doubt, check the study design algorithm available from SIGN and make sure you have the correct checklist.</li> <li>2. Is the paper relevant to key question? Analyse using PICO (Patient or Population Intervention Comparison Outcome). IF NO REJECT (give reason below). IF YES complete the checklist.</li> </ol>			
Reason for rejection: Reason for rejection: 1. Paper not relevant to key question <input type="checkbox"/> 2. Other reason <input type="checkbox"/> (please specify):			
Checklist completed by:			
<b>Section 1: Internal validity</b>			
<b>In an well conducted case control study:</b>		In this study the criterion is:	
1.1	The study addresses an appropriate and clearly focused question	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
<b>SELECTION OF SUBJECTS</b>			
1.2	The cases and controls are taken from comparable populations	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.3	The same exclusion criteria are used for both cases and controls	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.4	What percentage of each group (cases and controls) participated in the study?	Cases: Controls:	
1.5	Comparison is made between participants and non-participants to establish their similarities or differences	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.6	Cases are clearly defined and differentiated from controls	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable

1.7	It is clearly established that controls are non-cases	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
<b>ASSESSMENT</b>			
1.8	Measures will have been taken to prevent knowledge of primary exposure influencing case ascertainment	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
1.9	Exposure status is measured in a standard, valid and reliable way	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
<b>CONFOUNDING</b>			
1.10	The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis	Well covered Adequately addressed Poorly addressed	Not addressed Not reported Not applicable
<b>STATISTICAL ANALYSIS</b>			
1.11	Confidence intervals are provided		
<b>SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY</b>			
2.1	How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? <i>Code ++, +, or –</i>		
2.2	Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, are you certain that the overall effect is due to the study intervention?		
2.3	Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted by this guideline?		
2.4	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question.		
<b>SECTION 3: DESCRIPTION OF THE STUDY PLEASE PRINT CLEARLY</b>			
3.1	<i>How many centres are patients recruited from?</i>		
3.2	<i>What is the social setting (ie type of environment in which they live) of patients in the study?</i>	<input type="checkbox"/> Urban <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/> Mixed	
3.3	<i>What criteria are used to decide who should be cases?</i>		



3.4	<b>What criteria are used to decide who should be controls?</b>	
3.5	<i>What exposure or risk factor is investigated in the study? (Includedosagewhereappropriate)</i>	
3.6	<i>How long were patients followed-up for?</i>	
3.7	<i>List the key characteristics of the patient population. Note if there are any significant differences between different arms of the trial.</i>	
3.8	<i>Record the basic data for each arm of the study. If there are more than four arms, note data for subsequent arms at the bottom of the page.</i>	
	<b>Cases:</b> <b>Exposure:</b> <b>Sample size:</b> <b>No. analysed</b> <b>Withoutcome:</b> <b>Withoutoutcome:</b>	<b>Cases:</b> <b>Exposure:</b> <b>Sample size:</b> <b>No. analysed</b> <b>Withoutcome:</b> <b>Withoutoutcome:</b>
3.9	<b>Notes.</b> Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question. <i>{Much of this is likely to be contributed by GDG members}.</i>	

**Berra S, Elorza-Ricart JM, Estrada MD, Sánchez E. A tool (corrected) for the critical appraisal of epidemiological cross-sectional studies. Gac Sanit. 2008 Sep-Oct;22(5):492-7.**

Tabla 1. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales						
	El aspecto se logra:				No Informa	No aplica
	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
<b>a. Pregunta u objetivo de Investigación</b>						
1. En la formulación de la pregunta o del objetivo se menciona adecuadamente la población de estudio, las variables principales (Independientes y dependientes) y el tipo de relación/comparación entre ellas						
<i>En resumen, el estudio se basa en una pregunta de investigación claramente definida</i>						
<b>b. Participantes</b>						
2. Se indican los criterios de inclusión y de exclusión de participantes, así como las fuentes y los métodos de selección						
3. Los criterios de elección son adecuados para dar respuesta a la pregunta o el objetivo del estudio						
4. La población de estudio, definida por los criterios de selección, contiene un espectro adecuado de la población de interés: Considerar en qué medida la población de estudio es representativa de toda la población de interés (población general, de escolares, etc.). Observar si grupos específicos dentro de esa población de estudio (p. ej., por nivel de instrucción o de formación, por ocupación, por país de procedencia, etc.) están proporcionalmente representados. Si el estudio se realiza en usuarios para luego inferir los resultados a una población mayor, este punto no está bien cubierto						
5. Se hizo una estimación del tamaño, el nivel de confianza o la potencia estadística de la muestra para la estimación de las medidas de frecuencia o de asociación que pretendía obtener el estudio						
6. Se informa del número de personas potencialmente elegibles, las inicialmente seleccionadas, las que aceptan y las que finalmente participan o responden. Si se comparan grupos, se indica esta información para cada grupo						
<i>En resumen, la muestra es adecuada y similar a la población base; se minimiza la posibilidad de sesgo de selección</i>						
<b>c. Comparabilidad entre los grupos estudiados</b>						
Si no se comparan grupos, responder «no aplica» a todos los enunciados de esta dimensión						
7. Las características de los grupos que se comparan están bien descritas. Por ejemplo, si se estudia un problema de salud, deben describirse los grupos por características sociodemográficas y otras variables que podrían modificar los resultados						
8. Las poblaciones de origen de los participantes de cada grupo son semejantes. Según la selección, ambas poblaciones tienen características similares, de tal manera que sean comparables en todo, excepto en el factor de estudio o de clasificación en uno u otro grupo						
9. Se utilizaron las mismas estrategias y técnicas de medición en todos los grupos; se midieron las mismas variables en todos los grupos						
10. No se produjeron pérdidas (por falta de medición, abandono, migración, etc.) que afecten a una parte de la muestra. Arbitrariamente, se podría considerar como alta una pérdida del 20% de la muestra; las pérdidas no deberían afectar al tamaño muestral mínimo necesario y sus causas no deberían ser diferentes entre los grupos						
<i>En resumen, los grupos estudiados son comparables; se minimiza la posibilidad de sesgo de selección</i>						

**Tabla 1. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales (continuación)**

	El aspecto se logra:				No Informa	No aplica
	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
<b>d. Definición y medición de las variables principales</b>						
11. Se exponen claramente cuáles son las variables de exposición, resultado, confusoras o modificadoras						
12. Las variables principales tienen una adecuada definición conceptual (teórica) y operacional (escala de medición, sistema de clasificación, criterios diagnósticos, etc.)						
13. Los instrumentos de medición de las variables principales tienen validez y fiabilidad conocidas y adecuadas (se citan estudios que lo analizaron); se han adaptado culturalmente si las versiones originales provienen de lugares con lenguas o culturas diferentes (se citan los estudios que lo hicieron)						
14. Las técnicas de medición de las variables principales se describen suficientemente, son adecuadas y –si aplica– son las mismas para los grupos. Considerar la posibilidad de sesgos de memoria (alguno de los grupos puede recordar mejor algo del pasado) o del entrevistador (por conocimiento de la exposición o del problema de salud)						
<i>En resumen, la medición de las variables principales se realizó de forma adecuada; se minimiza la posibilidad de sesgos de información</i>						
<b>e. Análisis estadístico y confusión</b>						
15. El análisis estadístico estuvo determinado desde el inicio del estudio						
16. Se especifican las pruebas estadísticas utilizadas y son adecuadas						
17. Se trataron correctamente las pérdidas de participantes, datos perdidos u otros efectos del diseño de la muestra (diferentes probabilidades de selección) o de la exclusión de casos para algunos análisis						
18. Se tuvieron en cuenta los principales elementos de confusión posibles en el diseño y en el análisis En el diseño deberían incorporarse variables teóricamente asociadas o determinantes del problema estudiado. En el análisis, la estimación del resultado principal debería estratificarse o ajustarse por esas variables						
<i>En resumen, el análisis es adecuado y se minimiza la posibilidad de confusión</i>						
<b>Valoración global de la validez interna</b>						
Considerar las dimensiones d-e	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
<i>En resumen, el diseño del estudio permite minimizar los sesgos y el efecto de confusión</i>						
<b>f. Resultados</b>						
19. Se incluyen resultados de todos los participantes o se indica el número de datos no disponibles						
20. Se presentan los resultados planteados en los objetivos y todos los de interés, de manera clara y comprensible						
21. Se presentan medidas brutas y ajustadas, indicando las variables por las que se ajustan los resultados y justificando cuáles se incluyeron (o no) en el análisis						
22. Se presentan estimaciones de la significación estadística de las diferencias entre grupos (p. ej., valores de p) o de la precisión de los resultados (p. ej., intervalos de confianza)						
<i>En resumen, los resultados están bien descritos, son útiles y precisos</i>						

(Continúa)

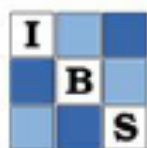
**Tabla 1. Instrumento para la lectura crítica y la evaluación de estudios epidemiológicos transversales (continuación)**

	El aspecto se logra:				No Informa	No aplica
	Muy bien	Bien	Regular	Mal		
<b>g. Conclusiones, validez externa y aplicabilidad de los resultados</b>						
23. Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio						
24. Las conclusiones presentadas se basan en los resultados obtenidos						
25. Los resultados de este estudio pueden extrapolarse a la población de interés de la presente revisión. Analizar similitudes y diferencias de ambas poblaciones (la del estudio y la de interés del lector) considerando el contexto espacial y temporal (p. ej., la prevalencia de la exposición), los criterios de inclusión, la definición y la medición de la exposición y el resultado, el nivel de confianza de las estimaciones, etc.						
26. La discusión considera implicaciones de la aplicación de los resultados, beneficios, seguridad y costes de su aplicación						
<i>En resumen, los resultados del estudio son generalizables a la población y contexto en que interesa aplicarlos</i>						
<b>h. Conflicto de intereses</b>						
27. Se menciona la fuente de financiación del estudio o los autores declaran la existencia o ausencia de conflictos de intereses						
<i>En resumen, los conflictos de intereses no condicionan los resultados ni las conclusiones del estudio</i>						
<b>Valoración global de la calidad del estudio</b>	Alta	Media	Baja			
La calidad de la evidencia aportada por el estudio es <sup>b</sup>						

<sup>a</sup>Si bien la definición de confusión implica una relación causal, se utiliza este término para indicar la necesidad de tener en cuenta otras variables que pueden modificar el estimador de la asociación estudiada.

<sup>b</sup>Como orientación, la calidad del estudio se puede considerar alta si la mayoría de los enunciados resumen se responden como «muy bien» o «bien»; media si la validez interna es calificada como «regular», o la mayoría de los enunciados resumen se responden como «bien» o «regular», y baja si la validez interna es calificada como «mal», o la mayoría de los enunciados resumen se responden como «regular» o «mal».

TRABAJOS CIENTÍFICOS RELACIONADOS A ESTA TESIS



IV Encuentro Iberoamericano de Biometría

XVIII Reunión Científica del Grupo Argentino de Biometría

Certificamos que el trabajo:

**REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE  
POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y RIESGO DE CÁNCER  
DE CABEZA Y CUELLO**

de los autores:

M. Brunotto, A. Bono, A. M. Zárate, J. L. Barra y S. Berra

ha sido aceptado para su presentación en este Encuentro.

Mar del Plata, 6 de Julio de 2013

Gabriela Cendoya

María del Carmen Romero



## FINANCIACIÓN

---

Este proyecto de tesis de maestría es parte del proyecto de investigación *Modelo de predictores geno-fenotpicos de Enfermedades complejas con expresión en cavidad bucal*. Proyecto tipo A, subsidiado SECYT-UNC. Res SECYT-UNC 162/12. Código 05/J114. 2012-2013.