

Galindo Torres B  
De Miguel García F  
Orte Aldea C  
Rodríguez Montesdeoca I  
Llano Espinosa M  
Fernández Liesa R.

Servicio de Otorrinolaringología  
del Hospital Universitario  
Miguel Servet de Zaragoza

# Tabaco, alcohol y cáncer de laringe

Snuff, alcohol and larynx cancer

## RESUMEN

Parece existir un claro consenso, tras la publicación de numerosos estudios de investigación, de la asociación que hay entre el hábito alcohólico y tabáquico, y el desarrollo de distintas neoplasias, entre ellas las localizadas en el área de la cabeza y el cuello. Asimismo, en relación a esto, queda reflejado en la literatura el efecto sinérgico que presentan ambos, potenciando el riesgo de aparición de cánceres en pacientes con el consumo concomitante.

En este artículo se revisa la bibliografía al respecto, centrándonos principalmente en la epidemiología y la gran implicación que tienen estos factores de riesgo, a los que tan expuestos está la población, en el cáncer de laringe.

## PALABRAS CLAVE:

Tabaco, alcohol, cáncer de laringe.

## SUMMARY

*There seems to be a clear agreement, following the publication of several research studies, about the association between alcohol and smoking, and the development of various cancers, including those located in the area of the head and neck. Additionally, related to this, the synergistic effect is reflected in the literature, enhancing the risk of cancers in patients with concomitant consumption.*

*In this article the bibliography is reviewed, focusing mainly on the epidemiology and the great involvement with these risk factors, to which the population is exposed, in the laryngeal cancer.*

## KEY WORDS:

*Tobacco, alcohol, laryngeal cancer.*

## Introducción

La posible relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de laringe se mencionó ya a principios de 1900<sup>1</sup> y fue por primera vez descrito en la década de 1950<sup>2</sup>. En 1977 existía la alta sospecha de que el consumo de cigarrillos y el alcohol eran los factores de riesgo principales para desarrollar cáncer de la vía aérea superior (VAS), tanto de cavidad oral, faringe como de laringe<sup>3</sup>. En 1987 la International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó las bebidas alcohólicas como carcinogénicas y concluyó que el cáncer de laringe se relacionaban con su consumo<sup>4</sup>, lo que se ha reafirmado posteriormente en otras evaluaciones.

A lo largo de la historia, la principal limitación que ha existido a la hora de analizar el riesgo asociado al consumo, es la dificultad para separar estos factores, puesto que en la mayoría de los pacientes los dos hábitos iban de la mano: el alcohol parecía actuar como cocarcinógeno, incrementando los efectos que producía el tabaco<sup>5</sup>. Dado que el consumo del alcohol y tabaco es un comportamiento modificable con una intervención sociosanitaria, es importante investigar una asociación detallada entre ambos y el desarrollo de cánceres a nivel ORL.

## Epidemiología

Los cánceres de cabeza y cuello son el séptimo tipo de cáncer más frecuente en el mundo con una incidencia aproximada de 549000 cánceres cada año. En Europa, representan unos 125000 casos nuevos cada año, y más de la mitad fallecen por causas relacionadas con la enfermedad<sup>6</sup>.

Los cánceres de VAS ocupan el 5,2% de todos los cánceres y el 6,4% en Europa<sup>7</sup>. En concreto, el cáncer de laringe en Europa presenta una incidencia de 45.900 casos nuevos en 2006<sup>8</sup>, y a nivel mundial 139.230 nuevos casos al año<sup>9</sup>, ocupando el 2,4% de los nuevos casos de cáncer a nivel mundial<sup>10</sup>.

Las tasas de incidencia y mortalidad para los cánceres de cabeza y cuello son mayores en hombre que en mujeres<sup>11</sup>, típicamente en varones de edad media<sup>12</sup>, variando desde tasas de 4 a 20 en el sur, este y centro de Europa, hasta 2 a 10 en el norte de Europa y Norteamérica y de 1,5 a 2,5 en Asia<sup>6,13</sup>. Entre los países mediterráneos, nuestro país alcanza las cotas más altas con una incidencia en los varones 21,24 casos/100.000 hab/año y 0,39 casos/100.000 hab/año en las mujeres<sup>14</sup>.

## Modo de acción

El metabolismo del etanol es importante en la carcinogénesis. El alcohol es metabolizado a acetaldehído por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), y la conversión de acetaldehído a ácido acético se cataliza mediante la enzima aldehído deshidrogenasa (ALDH). Esto ocurre en su mayor parte en el hígado, pero en parte también ocurre en la VAS<sup>15,16</sup>.

Las aminas aromáticas y heterocíclicas, sustancias presentes en el tabaco, requieren una activación metabólica para interactuar con el DNA. Estos grupos son metabolizados por enzimas relacionadas con el CYP450. Los distintos genes que codifican esta enzima, tienen alelos que difieren en términos de la tasa en la que los precarcinógenos se

convierten en metabolitos altamente reactivos, pudiendo algunos genes tener un papel importante en la etiología de los tumores<sup>17</sup>.

Alcohol y tabaco como principales factores de riesgo.

## Tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer en la vía aérea superior: 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombre y 60% en mujeres se atribuyen al consumo de tabaco<sup>18</sup>. Hay estudios que hablan de un riesgo incrementado 5-25 veces para padecer cáncer en fumadores<sup>19,20</sup>, con una media de 10 según la IARC y la International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) de 2007<sup>21,22</sup>.

En concreto, la INHANCE mostró que el efecto del tabaco incrementaba el riesgo de tener cáncer de cabeza y cuello entre los no bebedores, habiendo una clara relación dosis-respuesta para la frecuencia, duración y el consumo mantenido. La OR para los fumadores frente a los que nunca habían fumado, entre los no bebedores, fue de 2,13 (IC95%=1,52-2,98). El riesgo de cáncer de laringe estaba fuertemente asociado (OR 6,84) mientras que el de cavidad oral y faringe no presentaba una asociación tan fuerte (1,35 y 2,02 respectivamente). La asociación era ligeramente mayor entre las mujeres (OR 2,33) que para los hombres (1,65) pero no era una diferencia significativa<sup>22</sup>.

Por otro lado, en el estudio de Szymanska et al<sup>23</sup>, la historia de hábito tabáquico se asoció con un riesgo aumentado de cáncer para esófago, cavidad oral/orofaringe e hipofaringe/laringe con una OR de 3,14, 5,49 y 7,44 respectivamente, todas ellas estadísticamente significativas. Lewin et al<sup>24</sup> realizaron un estudio que comparaba 605 pacientes con cáncer de cabeza y cuello con 756 controles, y describieron un riesgo 4 veces mayor para los fumadores (RR= 4 e IC95%=2,8-5,7) para todas las localizaciones, lo que iba en concordancia con los resultados de otros estudios<sup>20,25</sup>.

Ya en 1980 se demostró que el riesgo de cáncer era directamente proporcional a la cantidad de tabaco consumido<sup>3</sup>. Desde entonces, existen numerosos estudios que analizaban el riesgo de padecer cáncer en relación al número de cigarrillos consumidos. En el estudio de Lewin antes mencionado, el RR se incrementó con la duración de la exposición, y disminuyó con su cese, desapareciendo el riesgo a los 20 años<sup>24</sup>. En otro estudio de caso-control, los pacientes que fumaban más de 1paq/día tuvieron 13 veces más riesgo de padecer un cáncer en cabeza y cuello. La edad de inicio del consumo inferior a 18 años y la duración del mismo por encima de 35, aumentaba el riesgo, mientras que el cese del consumo se asociaba con una disminución significativa del riesgo<sup>26</sup>. Ni Blot<sup>20</sup> ni Tunys<sup>27</sup> encontraron un exceso de riesgo tras 10 años del cese del consumo.

Una vez demostrada la asociación del hábito tabáquico con el cáncer, se estudió si el tabaquismo pasivo podía favorecer también el desarrollo de neoplasias. Tan et al<sup>28</sup> observaron que 59 pacientes sin hábitos tóxicos tenían un riesgo significativo alto por la exposición al humo del tabaco ambiental en casa o en el trabajo que el grupo control sin cáncer. Esta relación se observó primero en mujeres y

aquellos con cáncer de lengua. Otro análisis de 6 estudios mostró también la evidencia del efecto carcinogénico del tabaquismo pasivo, particularmente en faringe y laringe<sup>29</sup>.

Franceschi confirmó la disminución del riesgo de cáncer en pacientes que dejaron de fumar<sup>30</sup>; otros estudios también mostraban un descenso en la aparición de segundos tumores primarios en dichos pacientes frente a los que continuaban fumando (18% por 30%)<sup>25,31</sup>.

## Alcohol

El consumo de alcohol se considera el segundo factor de riesgo más importante en los cánceres de cavidad oral, faringe y laringe, incrementando el riesgo de cáncer en la VAS, aunque a menudo es difícil separar los efectos del tabaco y el alcohol<sup>20,22,32</sup>. Se considera responsable, por sí solo, de aproximadamente el 41% de los cánceres de cabeza y cuello en hombres y del 15% en mujeres en el mundo<sup>33</sup>.

Al igual que el tabaco, el RR de desarrollar un cáncer de CC por el alcohol parece ser dosis dependiente<sup>22,24,32,34</sup>. Un estudio describió un RR de 5-6 para el cáncer de cabeza y cuello con la ingesta de alcohol mayor de 50g/día frente a menos de 10g/día<sup>32</sup>, mientras que otros describían el doble o triple de riesgo de padecer estos cánceres frente a los que no consumen<sup>31</sup>, y el riesgo aumentaba, como Rothman describió, con el consumo concomitante del tabaco<sup>25</sup>.

El metanálisis de Islami et al<sup>35</sup>, mostró la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de laringe. El riesgo estimado para el consumo severo de alcohol (>4copas/día) fue de 2,62 (IC95%=2,13-3,23) frente a los no/ocasionalmente consumidores. Mediante el análisis de subgrupos, por ejemplo con controles basados en la población, o con los no bebedores como categoría de referencia, o ajustado por el tabaco u otros factores de confusión, los resultados fueron igual de contundentes. Sin embargo, el cáncer de laringe no se asoció con el consumo de hasta 1copa/día de alcohol. El RR basado en 10 casos controles y 2 estudios prospectivos era de 0,88 (IC95%=0,71-1,08), resultados que no se modificaron al realizar el análisis de subgrupos. En el cáncer de laringe, el RR estimado para cada dosis de alcohol consumida fue de 1,20 para 12,5g/días, 1,45 para 25g/día, 2,04 para 50g/día y 3,77 para 100g/día. Por tanto, se podía concluir que beber hasta una copa de alcohol por día no se relaciona con aumento de riesgo de cáncer de laringe; en cambio, un consumo moderado (de 1 a 4 copas al día) se asocia con un riesgo 1,5 veces mayor, y un consumo severo (más de 4 copas al día) se asocia con un incremento del riesgo a2,5, todo comparándolo con no bebedores o bebedores ocasionales, siendo los resultados similares a otros estudios descritos de Hashibe<sup>22</sup> y Pelucchi et al.<sup>36</sup>

Revisando el estudio de Hashibe<sup>22</sup>, al que acabamos de hacer referencia, se observó que entre los no fumadores, no había asociación respecto al alcohol y el riesgo del cáncer de cabeza y cuello (OR 1,18 e IC95%=0,93-1,50). No se objetivó una relación dosis-respuesta para la duración del uso del alcohol y el riesgo de cáncer, pero sí entre el número de copas/día y un mayor riesgo de desarrollar cáncer entre los no fumadores. En concreto, los no fumadores que consumían 3 o más copas al día tenían aproximadamente

el doble de riesgo de tener un cáncer de cabeza y cuello respecto a los no bebedores (OR=2,04 e IC95% =1,29-3,12). En el caso del cáncer de laringe, se observó un riesgo aumentado para los bebedores de 5 o más copas al día (OR 2,98 e IC95%=1,72-5,17). En definitiva, sugieren que en no fumadores, la asociación entre el consumo de alcohol y el riesgo de cáncer de cabeza y cuello es débil y aparente sólo en altas dosis, y únicamente en faringe y laringe, confirmando como un factor de riesgo independiente.

En similitud a lo que ocurría con el tabaco cuando cedía su consumo, Rehm et al<sup>37</sup> realizaron un análisis conjunto de casos y controles de cáncer de la cavidad oral y de faringe combinados para ver qué sucedía con el cese del hábito alcohólico, y encontraron que el riesgo de cáncer asociado no empezó a disminuir hasta al menos 10 años de haber dejado de beber alcohol; incluso, hasta 16 años después, el riesgo era todavía mayor que en no bebedores. En el estudio de Szymanska et al<sup>23</sup>, la relación dosis-efecto fue evidente para la cantidad, duración del consumo y consumo acumulativo, y también se encontró un efecto protector tras el cese del consumo para orofaringe, cavidad oral e hipofaringe/laringe.

## Efecto combinado de alcohol y tabaco

El sinergismo entre el abuso de alcohol y tabaco fue descrito desde 1970; ha sido y es un paradigma de la interacción de dos factores ambientales en la carcinogénesis<sup>38,39</sup>. En conjunto, contribuyen aproximadamente al 70-80% de los casos de cánceres localizados en cabeza y cuello en Europa, EEUU y otras regiones industrializadas<sup>20,30,40,41</sup>. En Aragón, entre los pacientes diagnosticados de cáncer de laringe existe una prevalencia de consumo de tabaco y alcohol del 90%<sup>42</sup>. Sin embargo, la contribución de cada uno de estos factores de riesgo es difícil de estudiar porque ambos hábitos están fuertemente asociados el uno con el otro<sup>43</sup>. El factor de confusión y el efecto modificador del tabaco en la relación alcohol-tabaco para el riesgo de desarrollo de cánceres en la región de cabeza y cuello ha sido extensamente investigado<sup>1,44</sup>.

Mientras el tabaco estaba más fuertemente relacionado con el cáncer de laringe y el alcohol más relacionado con el de cavidad oral/faringe, Lubin et al<sup>45</sup> encontraron un aumento significativo en la OR para el consumo de ambos en mujeres para orofaringe e hipofaringe, pero similar OR por sexo para cavidad oral y cáncer de laringe. Anantharaman et al describían el alcohol como un cocarcinógeno que favorecía el efecto del humo del tabaco, sobretodo en el cáncer de laringe, donde se encuentra el mayor riesgo de la exposición conjunta del tabaco y el alcohol<sup>41</sup>. La ingesta de alcohol concomitante con el consumo de tabaco parece tener un efecto interactivo y multiplicativo en el riesgo de desarrollar un cáncer de cabeza y cuello; es decir, los riesgos resultantes son mayores que lo que podría esperarse de añadir los riesgos individuales asociados con el alcohol y tabaco juntos<sup>20,22-24,26,40</sup>; La información disponible hasta la fecha indica que alcohol y tabaco tienen un efecto sinérgico, pero el alcohol es un factor de riesgo independiente del tabaco<sup>1,22,44</sup>.

En concreto, la sinergia multiplicativa descrita en el estudio INHANCE de 2009<sup>40</sup>, se debe a que la OR era de 4,2 para no bebedores que fumaban >20 cigarros/día, 1,9 para no fumadores que bebían 3 o más copas al día, y 14,2 para aquellos que fumaban y bebían de forma severa, todo comparado con no bebedores y no fumadores.

## Riesgo atribuible

Existen discrepancias sobre cuál de los dos factores de riesgo tiene mayor importancia a la hora de producir cáncer en la VAS. En 1995, Andre et al<sup>26</sup> confirmaron el papel etiológico conjunto del tabaco y el alcohol en el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello con un riesgo atribuible estimado en 95%. Tuyns et al<sup>27</sup> mostraron que el tabaco era el mayor factor de riesgo, mientras que Brugère<sup>34</sup>, Elwood<sup>46</sup> y Mashberg et al<sup>47</sup>, atribuyeron un papel más importante al alcohol. Por otro lado, según Canova et al<sup>17</sup>, el consumo de cigarrillos se confirmó como un factor de riesgo más relevante que el consumo de alcohol para los cánceres de VAS (riesgo atribuible de 64% frente al 53%), en particular para el cáncer de laringe (82% frente al 50%), convirtiéndose en el sitio más susceptible a los efectos del tabaco a nivel de cabeza y cuello. Por parte de Szymaska et al<sup>23</sup>, desde el 56,7% (hipofaringe y laringe) hasta el 74,3% (cavidad oral e hipofaringe) de los casos fueron atribuidos al uso combinado de alcohol y tabaco.

Según el estudio INHANCE de 2007<sup>22</sup>, aproximadamente el 24% (IC95% = 16% a 31%) de los cánceres de cabeza y cuello entre los no bebedores se atribuían al consumo de cigarrillos; entre los no fumadores, el 7% (IC95% = -4% a 16%) de los cánceres de cabeza y cuello se podían atribuir al alcohol, asumiendo una relación causal. Por tanto, si los nunca bebedores no hubieran fumado, aproximadamente un cuarto de los cánceres de cabeza y cuello en este grupo podrían haberse evitado. En el año 2009<sup>40</sup>, el riesgo atribuible del alcohol y tabaco para el cáncer de laringe fue del 89% (IC95%=82-92%), la mayor para los cánceres de cabeza y cuello.

En términos de fracción atribuible de los cánceres que podían ser eliminados por la restricción de alcohol, en 2002, 390000 (3,6%) cánceres y 230000 (3,5%) muertes por cáncer se atribuían al alcohol a nivel mundial<sup>48</sup>. La restricción del alcohol a los límites indicados por el European Code Against Cancer (20g/día para hombres y 10g/día para la mujer) hubieran evitado el 90% de los cánceres atribuidos al alcohol y muertes en hombres, y aproximadamente el 50% de cánceres en mujeres. Por tanto, evitar o moderar el consumo de alcohol a 2 copas/día en hombres y 1/día en mujeres es una prioridad de salud pública a nivel mundial<sup>49</sup>.

## ¿Factor pronóstico? Nuevas líneas de investigación

Aunque se sabe que el tabaco y el alcohol tienen una clara asociación e incrementan el riesgo de padecer cánceres de cabeza y cuello, no están muy claras las implicaciones en el pronóstico de la enfermedad. López et al<sup>50</sup> observaron que el tabaco no tenía efecto en el pronóstico del cáncer de cavidad oral/orofaringe, hipofaringe o laringe. El alcohol sí que mostró una asociación estadísticamente significativa con la pobre supervivencia del cáncer de laringe.

El papel de los genes como posibles modificadores de los riesgos debidos a los hábitos de vida se ha descrito en múltiples artículos. Todo esto abre una vía de estudio que puede relacionar las alteraciones genéticas como otro factor de riesgo para padecer este tipo de neoplasias e incluso como factor pronóstico, principalmente las mutaciones del TP53<sup>51</sup>, los polimorfismos genéticos de la IL 2 e IL 6<sup>50</sup>, y de las enzimas que metabolizan el alcohol y tabaco<sup>52,53</sup>.

## Conclusión

Existen numerosos estudios que confirman que tanto alcohol como tabaco son factores etiológicos de riesgo para el desarrollo de cáncer de laringe. Todos parecen estar de acuerdo en el efecto sinérgico y multiplicativo cuando se consumen ambos, así como en la disminución del riesgo cuando cesa el hábito. Puesto que son factores de riesgo evitables, es importante tomar medidas de Salud Pública, ya que la disminución de estos llevaría consigo la disminución de neoplasias. El papel de la genética como posible modificador de riesgo ha favorecido la creación de una nueva línea de investigación.

## Bibliografía

1. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2008;17(2):116–24.
2. Wynder EL, Bros IJ, Day. A study of environmental factors in cancer of the larynx. *Cancer* 1956;9(1):86–110.
3. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans: Tobacco smoking, 1986;38:Lyon:IARC.
4. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Alcohol drinking, 1988;44:Lyon:IARC.
5. Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the aetiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Epidemiol*. 1991;20(4):878-85.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC Cancer Base No. 5, Lyons, IARC Press, 2004.
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18(3):581–592
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74–108
10. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope* 2008;118(6):1003–1013.
11. Olshan, AF. Cancer of the larynx. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press, Inc 2006;627-637.
12. Marioni G, Marchese-Ragona R, Cartei G, Marchese F, Staffieri A. Current opinion in diagnosis and treatment of laryngeal carcinoma. *Cancer Treat Rev* 32(7):504–515
13. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Munoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncology*. 2000; 36(1):106–115.
14. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H. *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Cancer Base 2005;Vol I to VIII.
15. Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Evidence for an important role of alcohol and aldehyde metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006;15:696-703.
16. Hashibe M, McKay JD, Curado MP, Oliveira JC, Koifman S, Koifman Ret al. Multiple ADH genes are associated with upper aerodigestive cancers. *Nat Genet*, 2008;40:707-709.
17. Canova C, Richiardi L, Merletti F, Pentenero M, Gervasio C, Tanturri G, et al. Alcohol, tobacco and genetic susceptibility in relation to cancers of the upper aerodigestive tract in northern Italy. *Tumori*. 2010;96(1):1-10.
18. Ries LAG. In: *Harras A, ed. Cancer: Rates and Risks*. Washington, DC: National Institutes of Health; 1996;Pp. 9-55.
19. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013;178:679.
20. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RF, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988;48:3282–7.
21. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004;83:1–1438.
22. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;16;99(10):777-89.
23. Szymaska K, Hung RJ, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Curado MP, Koifman S, et al. Alcohol and tobacco, and the risk of cancers of the upper aerodigestive tract in Latin America: a case-control study. *Cancer Causes Control*. 2011;22(7):1037-46.
24. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biörklund A, Rutqvist LE. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case referent study in Sweden. *Cancer*. 1998;82(7):1367-75.
25. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1972;25:711–6.

26. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31:301.
27. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol. *Int J Cancer* 1988;41:483-91.
28. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, et al. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997;20:146.
29. Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, et al. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1974-81.
30. Franceschi S, Talamini R, Barra S, Barón AE, Negri E, Bidoli E, et al. Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus in northern Italy. *Cancer Res*, 1990;50:6502-6507.
31. Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en Grance et données épidémiologiques. Masson. Issy-les-Moulineaux 2004;3-19.
32. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, et al. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol* 1998;34:99.
33. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, 2004;83. Lyon:IARC.
34. Brugere H, Guenel P, Leclerc A. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx and mouth. *Cancer* 1986;75:39-45.
35. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral.Oncol.* 2010;46(11):802-10.
36. Pelucchi C, Tramacere I, Boffetta P, Negri E, La Vecchia C. Alcohol consumption and cancer risk. *Nutr Cancer.* 2011;63(7):983-90.
37. Rehm J, Patra J, Popova S. Alcohol drinking cessation and its effect on esophageal and head and neck cancers: a pooled analysis. *International Journal of Cancer* 2007;121(5):1132-1137.
38. Boffetta P, Hashibe M: Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*, 2006;7:149-156.
39. Sturgis EM. The International Head and Neck Cancer Epidemiology consortium. *Head Neck.* 2011;33(1):141.
40. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(2):541-50.
41. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, Samoli E, Ahrens W, Pohlabein H, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol.* 2011;47(8):725-31.
42. Incidencia de cáncer en Aragón 2001-2005. Sección de Información e Investigación Sanitaria, Servicio de Vigilancia en Salud Pública. Dirección General de Salud Pública. 2011. Disponible en: <http://www.saludpublica-aragon.es>
43. Waddell WJ, Levy PS. Interaction between tobacco and alcohol consumption and the risk of cancers of the upper aero-digestive tract in Brazil. *Am J Epidemiol* 2000; 152 : 193 – 4 .
44. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, and La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev* 2008;17,340-344.
45. Lubin JH, Muscat J, Gaudet MM, Olshan AF, Curado MP, Dal Maso L, et al. An examination of male and female odds ratios by BMI, cigarette smoking, and alcohol consumption for cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx in pooled data from 15 case-control studies *Cancer Causes Control.* 2011;22(9):1217-31.
46. Elwood JM, Pearson JCG, Skippen DH, Jackson SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the etiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. *Int J Cancer* 1984;34:603-612.
47. Mashberg A, Boffetta I, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993;73:1369-1375.
48. Boffetta P, Hashibe M, La Vecchia C, Zatonski W, and Rehm J. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* 2006;119:884-887.
49. Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, et al. European Code Against Cancer and scientific justification: 3rd version. *Ann Oncol* 2003;14:973-1005.
50. López RV, Zago MA, Eluf-Neto J, Curado MP, Daudt AW, da Silva-Junior WA, et al. Education, tobacco smoking, alcohol consumption, and IL-2 and IL-6 gene polymorphisms in the survival of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(10):1006-12.
51. Koch WM, McQuone S. Clinical and molecular aspects of squamous cell carcinoma of the head and neck in the nonsmoker and nondrinker. *Curr Opin Oncol* 1997;9:257-61.
52. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol.* 2009;10(2):173-80.
53. Lourenço GJ, Silva EF, Rinck-Junior JA, Chone CT, Lima CS. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, tobacco and alcohol status and risk of head and neck squamous cell carcinoma. *Tumour Biol.* 2011;32(6):1209-15.

## Correspondencia

Dra. Blanca Galindo Torres  
 Juan Carlos I, 53  
 50010 Zaragoza  
 E-mail: togablank@Hotmail.com