

**CONSUMO DE ALIMENTOS MINIMAMENTE  
PROCESSADOS E O ÍNDICE DE MASSA CORPORAL  
COMO FATOR DE RISCO PARA O CARCINOMA  
ESPINOCELULAR DE BOCA, LARINGE,  
OROFARINGE E HIPOFARINGE EM TRÊS ESTADOS  
BRASILEIROS**

**OLÍVIA PERIM GALVÃO DE PODESTÁ**

**Tese apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para a obtenção do título de Doutor  
em Ciências.**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Dra. Maria Paula Curado**

**Coorientadora: Dra. Luciane Bresciani Salaroli**

**São Paulo**

**2019**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Galvão-Podesta, Olívia Perim

**Consumo de alimentos minimamente processados e o Índice de massa corporal como fator de risco para o carcinoma espinocelular de boca, laringe, orofaringe e hipofaringe em três estados brasileiros** / Olívia Perim Galvão de Podestá - São Paulo, 2019.

80p.

Tese (Doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:  
Oncologia.

Orientadora: Maria Paula Curado.

Descritores: 1. Consumo de Alimentos/Food Consumption. 2. Índice de massa corporal/Body Mass Index. 3. Neoplasias de Cabeça e Pescoço/Head and Neck Neoplasms. 4. Estilo de vida/ Life Style. 5. Fatores de risco/Risk Factors. 6. Epidemiologia/Epidemiology. 7. Estado Multinacional/Multinational State

## DEDICATÓRIA

Ao meu marido, por ser o meu maior incentivador e parceiro, percorrendo  
este caminho ao meu lado. Este título também é seu.

*“...por ter me mostrado novos tempos”.*

Ao meu irmão, Olavo Perim Galvão, minha estrela no céu.

A nossa florzinha no jardim – Celina De Podestá Voigh.

## AGRADECIMENTOS

Já ouvi dizer que **“a gratidão é a lembrança do coração”**, e para mim, isso faz muito sentido porque não construímos nada sozinho, por isso essa é uma parte muito importante da minha tese – agradecer. Agradecer as pessoas que estiveram ao meu lado estes anos e construíam esta história comigo.

Aos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que me ensinaram a importância e a diferença que a nutrição faz desde a prevenção até ao tratamento que é tão intenso e difícil. E aos controles que aceitaram o convite para participar desta pesquisa.

Ao meu marido querido, José Roberto Vasconcelos De Podestá, agradeço por todos estes anos compartilhados com amor, cuidado e companheirismo. Obrigada por dividir comigo seu caráter, sua bondade e sua disponibilidade. Obrigada pelos momentos maravilhosos que dividimos e por ser uma inspiração pessoal e profissional pra mim. Obrigada por tornar meu mundo melhor com a sua dedicação e parceria. Este título, realmente é seu!

Aos meus pais, Jorge Edson e Regina Cele, partes muito importantes de mim. E aos meus irmãos, tenho certeza que estão orgulhosos! Obrigado por existirem e serem tão presentes na minha vida!

As minhas orientadoras, Dra. Maria Paula Curado e Dra. Luciane Bresciani Salaroli, sei que: dedicação, orientação, direção, parceria e cuidados não faltaram para o conclusão deste trabalho.

Monica Cattafesta, Vinicius Calsavara, Stela Perez e Rossana obrigada por cada análise estatística feita, discussões dos métodos, montagem de tabelas e companherismos nesta jornada.

Suely Francisco e Diego Rodrigues, pessoas muito especiais, prestativas e presentes nesta targetória.

As funcionárias do Departamento da Pós-graduação do A.C. Camargo Cancer Center: Karla De Barros, Luciana Pitombeira e Ana Maria Kuninari

obrigada pela disponibilidade constantes.

As equipes do InterChange no IARC - *International Agency for Research on Cancer* – Paul Brennan, e nos Estados Unidos, nos nomes dos seus pesquisadores principais: Dr. José Roberto Vasconcelos De Podestá em Vitória/ES na AFECC – Hospital Santa Rita de Cássia, Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski em São Paulo/SP no A.C. Camargo Cancer Center e Dr. José Carlos de Oliveira em Goiânia/GO no Hospital Araújo Jorge.

Há muito mais a quem agradecer... À todos aqueles que torceram ou intercederam por mim em algum momento desta trajetória, mesmo que de forma anônima ou discreta, o meu reconhecido e carinhoso muito obrigado! Como diz o saudoso Vinicius de Moraes, “Você não faz amigos, você os reconhece!”

Todos vocês são co-autores deste trabalho.

## RESUMO

Galvão-Podesta OP. **Consumo de alimentos minimamente processados e o índice de massa corporal como fator de risco para o carcinoma espinocelular de boca, laringe, orofaringe e hipofaringe em três estados brasileiros.** São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Introdução:** O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sexto câncer mais comum. Dois quintos dos casos poderiam ser evitados pela mudança de estilo de vida e hábitos alimentares. Esta neoplasia tem grande impacto em estruturas fundamentais para as atividades da vida diária, comprometendo o estado nutricional do paciente. **Objetivos:** Avaliar a associação entre o consumo de alimentos minimamente processados e as chances do CCP e avaliar a associação do estado nutricional aos 30 anos, dois anos antes do diagnóstico e no momento do diagnóstico dos pacientes com carcinoma epidermóide de cavidade oral, orofaringe e laringe em três capitais brasileiras. **Métodos:** Estudo de caso-controle multicêntrico integrante do InterCHANGE (*International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology*) coordenado pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*) com 1.740 sujeitos (847 casos e 893 controles) que investigou dados socioeconômicos, estilo de vida, consumo de alimentos minimamente processados e o estado nutricional de pacientes com idade entre 18 e 80 anos com diagnóstico de CCP em São Paulo/SP, Vitória/ES e Goiânia/GO no Brasil. **Resultados:** Após análises múltiplas com fatores de risco altamente reconhecidos para CCP, o consumo de maçãs e peras foram associadas a um risco reduzido de câncer de cavidade oral e laringe; frutas cítricas e tomate fresco foram associados com risco reduzido de câncer de cavidade oral; banana foi associada com risco reduzido de câncer de orofaringe; brócolis, repolho, couve foram associados com risco reduzido de câncer de laringe e hipofaringe; e cenouras e frutas frescas foram associadas

com risco reduzido de câncer de hipofaringe. Aproximadamente 30% dos pacientes chegam com baixo Índice de Massa Corporal (IMC) no momento do diagnóstico. Dois anos antes do diagnóstico, o grupo caso apresentou menores valores de IMC em relação aos controles ( $p < 0,001$ ). Para a cavidade oral, a análise entre a mudança de IMC entre o momento do diagnóstico e dois anos antes houve um decréscimo em 6% ( $\beta = -0.06$ ; CI95% -0.032 - -0.019) na chance de ser caso ao incremento de 1 kg/m<sup>2</sup>. Em geral, uma perda de peso grave mostra maior chance de ter CCP quando comparada àquelas que tiveram um ganho de peso acentuado entre dois anos antes do diagnóstico e no momento do diagnóstico. **Conclusão:** O consumo de dieta saudável com frutas e verduras foi associado à um risco reduzido de CCP e o baixo IMC dois anos antes do diagnóstico aumentam as chances de CCP neste estudo. A promoção de políticas públicas com subsídios do governo é essencial para facilitar o acesso logístico e financeiro à alimentos minimamente processados, fortalecendo ambientes que promovam um comportamento saudável.

**Palavras-chave:** Consumo de Alimentos. Índice de massa corporal. Neoplasias de Cabeça e Pescoço. Estilo de vida. Fatores de risco. Epidemiologia. Estado Multinacional

## SUMMARY

Galvão-Podesta OP. **[Minimally processed food consumption and the body mass index as a risk factor for the spinocellular carcinoma of oral, laryng, orofaringe and hypharpharing in three Brazilian states]**. São Paulo; 2019. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

**Background:** Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common cancer. Two-fifths of which could be avoided by changing lifestyle and eating habits. This cancer has a great impact on structures essential to the activities of daily living, impairing the nutritional status of the patient. **Objectives:** Evaluated associations among minimally processed food consumption and the risk of HNC cancer and evaluated the association of nutritional status at 30 years, two years before diagnosis and at the time of diagnosis of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx in three Brazilian capitals. **Methods:** A multicenter case-control study integrating InterCHANGE (International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology) coordinated by IARC (International Agency for Research on Cancer) with 1740 subjects (847 cases and 893 controls) that investigated sociodemographic, lifestyle, minimally processed food consumption and the nutritional status of patients aged 18 to 80 years with a diagnosis of HNC in São Paulo/SP, Vitória/ES and Goiânia/GO in Brazil. **Results:** After multiple analyses with highly recognized risk factors for HNC, the consumption of apples and pears were associated with reduced risk of oral cavity and larynx cancers, citrus fruits and fresh tomatoes were associated with reduced risk of oral cavity cancer, bananas were associated with reduced risk of oropharynx cancer, broccoli, cabbage, collard greens were associated with reduced risk of larynx and hypopharynx cancers, and carrots and fresh fruits were associated with reduced risk of hypopharynx cancer. Approximately 30% of patients arrive with low Body Mass Index (BMI) at the time of diagnosis. Two years before diagnosis, the case group



presented lower BMI values in relation to controls ( $p < 0.001$ ). For the oral cavity, the analysis between the change in BMI at the time of diagnosis and two years before, there was a decrease of 6% ( $\beta = -0.06$ , CI95% -0.032-0.019) in the chance of being a case of an increase of 1 kg/m<sup>2</sup>. In general, a critical weight loss showing more chance to have HNC when compared to those who had a marked weight gain between two years before diagnosis.

**Conclusion:** Consumption of healthy diet with fruits and vegetables were associated with reduced risk for HNC and low BMI two years before diagnosis increased the chance of HNC in this study. Promotion of public policies with government subsidies is essential to facilitate logistical and financial access to minimally processed foods to strengthen environments that promote healthy behavior.

**Key words:** Food Consumption. Body Mass Index. Head and Neck Neoplasms. Lifestyle. Risk Factors. Epidemiology. Multinational State

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>15</b>
3.1	Critério de Inclusão e Exclusão de Casos .....	15
3.2	Critérios de Inclusão e Exclusão dos Controles .....	16
3.3	Coleta de Dados .....	17
3.4	Modelo Teórico .....	17
3.5	Covariáveis .....	18
3.5.1	Variáveis sociodemográficas .....	18
3.5.2	Hábitos de vida .....	19
3.5.3	Características nutricionais .....	19
3.5.3.1	Consumo de alimentos minimamente processados .....	20
3.5.3.2	Estado nutricional .....	21
3.6	Questões Éticas .....	22
3.7	Análise Estatística .....	23
<b>4</b>	<b>ARTIGOS</b> .....	<b>26</b>
4.1	Artigo 1 .....	26
4.2	Artigo 2 .....	63
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>93</b>
<b>6</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>95</b>

## ANEXOS

**Anexo 1** Questionário de coleta de dados

**Anexo 2** Parecer consubstanciado do CEP

**Anexo 3** Resumo publicado em congresso

## 1 INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é o sexto câncer mais comum em todo o mundo, representando cerca de 6% de todas as neoplasias malignas. As estimativas de 2012, para os cânceres de boca, laringe e orofaringe na América Latina foram de 45.973 (8,5%) casos novos em ambos os sexos, sendo em 34.414 em homens e 11.559 em mulheres (FERLAY et al. 2012; BRAY et al. 2018).

No Brasil, são estimados 31.900 novos casos de cânceres de cabeça e pescoço (cavidade oral e laringe) para o biênio 2018-2019, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), sendo 14.700 casos na cavidade oral e 7.670 casos de laringe, sendo mais frequentes em homens. Nos Estados de São Paulo, Goiás e Espírito Santo as estimativas de casos novos para o câncer de cavidade oral foram respectivamente: 3.990, 450, e 450; e para o câncer de laringe: 1.750, 200 e 160, sendo as estimativas dos casos de câncer de cavidade oral e laringe nas capitais de cada estado (São Paulo, Goiânia e Vitória, respectivamente: cavidade oral 1.210, 150 e 40; e laringe 480, 50 e 30 (Ministério da Saúde 2018).

Os principais fatores de risco já reconhecidos pela literatura para os cânceres de boca, laringe e orofaringe são o consumo de bebidas alcoólicas e tabaco, cujo efeito é potencializado na presença dos dois fatores (BALLESTEROS e HEROS 2002), assim como presença de Papilomavírus

Humano (HPV) e má higiene bucal e uma dieta pobre em fruta e vegetais (CURADO e BOYLE 2013; MUNTER et al. 2015; YOUNG et al. 2015; RETTIG e D'SOUZA 2015; TOPORCOV et al. 2015; KAWAKITA et al. 2017; BEYNON et al. 2018) e o estado nutricional depletado (RADOÏ et al. 2013; PETRICK et al. 2014; RADOÏ et al. 2015). Em contrapartida, o consumo de certos alimentos apontam para um papel protetor de alguns compostos bioativos da dieta (MARCHIONI et al. 2007).

A alimentação brasileira é muito variável em decorrência dos fatores culturais, ambientais e sociais em cada região. A incidência de CCP é alta no Brasil, e diferente em cada um de seus Estados, e o estudo dos padrões do consumo de tabaco, álcool e dieta pode ser decisivo na identificação do risco de desenvolver a doença e na definição de estratégias de prevenção, controle e acompanhamento da população de risco (MARCHIONI et al. 2011).

Dentre os alimentos protetores destacam-se aqueles que compõe os alimentos minimamente processados (ou *in natura*), grupo pertencente à classificação *NOVA* (um nome, não um acrônimo), proposta em 2010 para classificar os alimentos segundo a extensão e o seu propósito do processamento (MONTEIRO et al. 2010). Esta classificação foi a base para a construção do Guia Alimentar para a População Brasileira (Ministério da Saúde 2014) e foi reconhecida internacionalmente, recomendada como medida síntese da qualidade nutricional da dieta pelo INFORMAS, um sistema internacional de monitoramento do ambiente alimentar (VANDEVIJVERE et al. 2013), e reconhecida em relatórios da Organização

Pan Americana da Saúde (PAHO 2015) e da Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura (FAO 2015).

Os alimentos *in natura* são partes comestíveis de plantas (sementes, frutos, folhas, caules, raízes) ou de animais (músculos, vísceras, ovos, leite) e também cogumelos e algas e a água logo após sua separação da natureza. Já os alimentos minimamente processados são alimentos *in natura* submetidos a processos como remoção de partes não comestíveis ou não desejadas dos alimentos, secagem, desidratação, trituração ou moagem, fracionamento, torra, cocção apenas com água, pasteurização, refrigeração ou congelamento, acondicionamento em embalagens, empacotamento a vácuo, fermentação não alcoólica e outros processos que não envolvem a adição de substâncias como sal, açúcar, óleos ou gorduras ao alimento *in natura*, cujo principal propósito do processamento é apenas aumentar a duração dos alimentos *in natura* permitindo a sua estocagem por mais tempo, facilitando ou diversificando a preparação culinária ou modificar o seu sabor (MONTEIRO et al. 2016). São exemplos destes alimentos os de origem vegetal como frutas, legumes, verduras, raízes, sementes e tubérculos, mas também produtos de origem animal como leite, carne e ovos e estes devem ser a base da alimentação do brasileiro, a fim de proporcionar uma dieta nutricionalmente balanceada, saborosa, culturalmente apropriada e promotora de um sistema alimentar socialmente e ambientalmente sustentável (Ministério da Saúde 2014; MONTEIRO et al. 2016).

O consumo de alimentos minimamente processados apresenta benefícios à prevenção de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT),

tanto por resultarem em dietas com baixa densidade de energia, baixa em açúcares livres, gorduras não saudáveis e sal e alta fibras alimentícias (MONTEIRO et al. 2018). Para o câncer, especificamente, diversos mecanismos podem estar envolvidos nesta proteção, visto que o desenvolvimento do câncer é um processo em múltiplos estágios, e os nutrientes e fitoquímicos presentes nestes alimentos podem interferir nas diferentes fases da doença (NIEDZWIECKI et al. 2016; NOSRATI et al. 2017).

Os fitoquímicos são compostos vegetais bioativos não nutritivos presentes em frutas, vegetais e grãos, e podem ser classificados como carotenóides, fenólicos, alcalóides, compostos contendo nitrogênio e organosulfurados, dentre outros (LIU 2004). São frequentemente responsáveis por características distintas da planta, como a pigmentação e o cheiro. Estudos iniciais revelaram que esses compostos são capazes de afetar a proliferação e a regulação do ciclo celular e geralmente participam de múltiplas vias de sinalização do tumor (CHANG et al. 2015).

Os fitoquímicos podem agir como agentes bloqueadores, imediatamente antes ou durante a iniciação da carcinogênese ou como agentes supressores, atuando no decorrer das fases de promoção e de progressão. Os agentes bloqueadores previnem a ativação metabólica de pré-carcinogêneos ou aumentam as atividades enzimáticas na destoxificação carcinogênica (biotransformação) para uma eficiente eliminação de carcinógenos ou espécies reativas de oxigênio (*reactive oxygen species* - ROS). Os agentes supressores inibem a promoção e a

progressão do câncer após a formação de células pré-neoplásicas, interferindo com a regulação do ciclo celular, os sinais de transdução, a regulação da transcrição e a apoptose. Alguns agentes quimiopreventivos podem funcionar, também, como bloqueadores ou como supressores através de mecanismos distintos, como a indução dos genes das enzimas antioxidantes e destoxicadoras da fase II, aumentando a destoxificação de pré-carcinogêneos ou carcinogêneos e protegendo as células normais dos danos provocados por eletrófilos e ROS, diminuindo a incidência da iniciação e reduzindo o risco de desenvolver o câncer (WATTENBERG 1985; CHANG et al. 2015; NOSRATI et al. 2017).

Os polifenóis da dieta podem afetar e modular vários processos bioquímicos e vias envolvidas na carcinogênese. Vários mecanismos preventivos do câncer foram identificados como afetados por polifenóis, incluindo a prevenção da oxidação, desintoxicação de xenobióticos, indução de apoptose, atividade estrogênica/antiestrogênica, efeitos estimulantes sobre o sistema imunológico, ação anti-inflamatória e sinalização celular (NIEDZWIECKI et al. 2016; NOSRATI et al. 2017). Além da proteção sistêmica dos fitoquímicos acima referenciado, os polifenóis podem ter ação local durante o processo de mastigação dos alimentos, pelo seu contato direto com os tecidos, inibindo a proliferação de células cancerígenas na superfície das células epiteliais e prevenindo, assim, o câncer de boca (CHANG et al. 2015).

Diversas evidências foram acumuladas sobre a prevenção do câncer por bioativos, como licopeno dos tomates, isotiocianatos em vegetais

crucíferos do brócolis e monoterpenos das frutas cítricas e ervas (NOSRATI et al. 2017). Os fitoquímicos presentes nestes alimentos, regulam a expressão e ação de vários micros RNAs em diferentes tipos de câncer (ROSS e DAVIS 2011; CUI et al. 2017; NOSRATI et al. 2017). Um total de 150 polifenóis naturais e sintéticos quimicamente definidos (flavonóides, dibenzoilmetanos, diidrostilbenos, di-hidrienantrenos e 3-fenilcôm-4-onas) foram investigados quanto à atividade citotóxica contra células normais e tumorais, demonstrando que esses polifenóis seletivamente causaram mais morte celular nas células cancerígenas do que nas células normais, sendo moduladores do processo carcinogênico (DING et al. 2013). Em estudo com 805 casos de câncer de boca e faringe foi identificado que o consumo de flavonoides na dieta diminuiu a probabilidade de desenvolver estes cânceres em cerca de 50% (ROSSI et al. 2007).

As maçãs e peras são ricas em quercetina. Estudo de NIEDZWIECKI et al. (2016) demonstra que este composto pode induzir a parada do ciclo celular e apoptose, além de apresentar funções antioxidantes. A indução de apoptose pela quercetina em células cancerosas ocorre sem afetar as células normais, devida sua capacidade de eliminação de radicais livres. Ela protege as células do estresse oxidativo, inflamação e danos no DNA e modula o crescimento de muitas linhagens de células cancerígenas, bloqueando a progressão do ciclo celular e a proliferação de células tumorais (NIEDZWIECKI et al. 2016).

Já o licopeno e o betacaroteno, presente no tomate e na cenoura, tem grande ação antioxidante. Especificamente, o  $\beta$ -caroteno,  $\alpha$ -caroteno e a



criptoxantina que no corpo humano têm atividade de vitamina A. O licopeno tem ação antioxidante, inibindo o crescimento das células tumorais em humanos através de sua propriedade de extinção de oxigênio *singlete* e sua capacidade de capturar radicais peróxil. Juntamente com o  $\alpha$  e  $\beta$ -caroteno, ele melhora a comunicação intracelular pela ação na *gap junctional*. Também previnem o câncer por interferir na sinalização do receptor dos fatores de crescimento e na progressão do ciclo celular. Também é demonstrado que o licopeno previne a produção pró-inflamatória da interleucina 8 (IL-8) induzida pelo tabagismo (SAKHI et al. 2010; AGHAJANPOUR et al. 2018).

Além disto, carotenóides (licopeno) e vitaminas (ácido ascórbico e tocoferol) do tomate têm um papel na redução do estresse oxidativo e minimizam o risco de câncer (CHAUDHARY et al. 2018). LEONCINI et al. (2015) em análise agrupada de 10 estudos caso-controle dentro do Consórcio Internacional de Epidemiologia do Câncer de Cabeça e Pescoço (*INHANCE*) encontraram uma redução de 40% de chances de câncer de boca, faringe e laringe nos indivíduos com maior consumo de carotenóides, sendo 45% de redução do risco para o  $\beta$ -caroteno e 17% de redução do risco para o licopeno.

Vegetais crucíferos do gênero brássica, como brócolis, repolho, couve-flor e outros, contêm vários nutrientes e fitoquímicos com propriedades preventivas do câncer, incluindo carotenóides, clorofila e fibras. Sua característica anticancerígena única deve-se a grandes quantidades de compostos naturais contendo enxofre conhecidos como glucosinolatos, que

são uma fonte nutricional de tiocianatos e isotiocianatos (NIEDZWIECKI et al. 2016; ZAMORA-ROS et al. 2018). Essas moléculas podem bloquear a ação de substâncias cancerígenas e suprimir a expressão da neoplasia em células cancerosas iniciadas (ZAMORA-ROS et al. 2018), facilitando a desintoxicação e a excreção de carcinógenos, protegendo contra o estresse oxidativo, inibindo a proliferação de células cancerígenas e aumentando a apoptose (NIEDZWIECKI et al. 2016). Além disto, o sulforafano presente nestes alimentos, interage com reguladores do fator nuclear (fator de transcrição de eritróide derivado 2 – NRF2), afetando a desintoxicação de carcinógenos (BAUMAN et al. 2016).

A luteína, presente nos vegetais verdes, é eficiente na progressão do ciclo celular e inibe o crescimento de vários tipos de células cancerígenas. Ela é capaz de interagir com os mutagênicos 1-nitropireno e aflatoxina B1 (AFB1) e de exercer impacto anticarcinogênico pela transformação de células T ativadas por mitógenos, citocinas e antígenos. Além disto, os isotiocianatos, presente nas crucíferas, tem ação antibacteriana, reduzindo o risco de câncer, e atuam na modulação de enzimas da biotransformação citoprotetora por prevenção do fator nuclear kappa B (NFkB) (AGHAJANPOUR et al. 2018). SAKHI et al. (2010) indicaram que os níveis de luteína, zeaxantina,  $\alpha$ -caroteno,  $\beta$ -caroteno, licopeno e carotenoides totais observados no sangue de pacientes com CCP foram menores que os de pessoas saudáveis, devido ao baixo consumo de alimentos fontes destes fitoquímicos, aumentando o risco do desenvolvimento de câncer oral, faríngeo e laríngeo.

A mistura brasileira de arroz com feijão fornece proteína de bom valor biológico, além de ser rica em fibras dietéticas e carboidratos complexos, tendo baixo teor de gordura saturada e índice glicêmico e não possuir colesterol (MARCHIONI et al. 2007). Esses mecanismos, isoladamente ou em conjunto, podem levar a um efeito protetor atribuído ao feijão, nas várias fases do processo carcinogênico. As leguminosas têm recebido destaque na literatura científica, sendo seu consumo recomendado por organizações de saúde, já que colabora com a redução do risco de doenças crônicas. Esses grãos são fontes de fibras dietéticas, amido-resistente, oligossacarídeos e carboidratos fermentáveis, além de serem ricos em antioxidantes, compostos fenólicos e ácido fítico, atuando na carcinogênese (WHO/AICR 2018).

Outro alimento que merece destaque é a banana, que mostrou ação protetora para o câncer de orofaringe. Esta fruta contém vários compostos bioativos, vitaminas, ácidos fenólicos, carotenoides, aminas biogênicas e fitoesteróis, que são altamente desejáveis na dieta por exercerem efeitos antioxidantes (LIM et al. 2007; SINGH et al. 2016). Além disto, é uma fruta amplamente apreciada em muitos países devido ao seu alto valor nutritivo e pelo baixo custo (FUNGO e PILLAY 2010). Da mesma forma, é a fruta mais popular no Brasil, sendo a mais consumida, do lado do arroz, feijão, café, pão de sal e carne bovina (SOUZA et al. 2013).

Além do efeito demonstrado pelos fitoquímicos e dos alimentos estudados separadamente, muito tem se discutido sobre o efeito protetor das frutas frescas em geral, que pode ser explicado pelos inúmeros

compostos bioativos presentes nestes alimentos. É demonstrado na literatura que misturas mais abrangentes de nutrientes com mecanismos anticancerígenos semelhantes ou complementares permitem interações melhoradas entre esses compostos, potencializando e expandindo seus mecanismos anticâncer através de efeitos aditivos e sinérgicos (LIU 2004; CHANG et al. 2015; NIEDZWIECKI et al. 2016; SHIVAPPA et al. 2017).

Grande número de agentes potencialmente anticarcinogênicos são encontrados em frutas e vegetais, dentre eles a vitamina C, que protege a redução dos telômeros ao longo da vida (MUNTER et al. 2015; MAASLAND et al. 2015; KAWAKITA et al. 2017; SHIVAPPA et al. 2017), diminuindo, pela sinergia, o risco de doenças crônicas como o câncer e a mortalidade prematura por estas doenças (AUNE et al. 2018).

O Consórcio *INHANCE*, com 14.852 casos em populações da Europa, América do Norte, América Latina, Índia, Japão e Austrália, identificou que a maior ingestão global de frutas levou ao menor risco de CCP (OR 0,52, IC95% 0,43-0,62,  $p < 0,01$ ), especialmente com frutas cítricas e maçãs e peras. Da mesma forma, os indivíduos que tiveram maior ingestão de vegetais tiveram menor risco de CCP (OR 0,66, IC95% 0,49-0,90,  $p = 0,01$ ). Igualmente, o consumo acima de 7 vezes por semana de salada verde, alface e tomates frescos associou-se a menores riscos para este tumor (CHUANG et al. 2012). Outro estudo com dados do *INHANCE*, com os subtipos do CCP e tabagismo, identificou que a frequência de ingestão de frutas e vegetais foi inversamente associada ao risco deste câncer em todos os grupos etários (TOPORCOV et al. 2015). Estudo de coorte em 10 países

da Europa (Dinamarca, França, Alemanha, Grécia, Itália, Países Baixos, Noruega, Espanha, Suécia, Reino Unido) do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC) identificou associações inversas entre o consumo de frutas e o CCP (RR 0,60; IC 95%: 0,38, 0,97;  $p=0,041$ ) (BRADBURY et al. 2014).

Assim, é amplamente aceito que a nutrição tem um papel considerável na ocorrência do câncer, sendo a causa mais importante do seu desenvolvimento depois do hábito de fumar e beber (NIEDZWIECKI et al. 2016), entretanto poucos estudos foram realizados no Brasil para investigar a associação entre dieta e o CCP (MARCHIONI et al. 2007, 2011; TOLEDO et al. 2010; TOPORCOV et al. 2012a, b, 2015).

Além do consumo alimentar, o estado nutricional também tem se mostrado associado ao CCP (GAUDET et al. 2010; LUBIN et al. 2010; PETRICK et al. 2014). O excesso de peso corporal, pelo Índice de Massa Corporal (IMC), é considerado como fator de risco para diversos tipos de câncer, dentre eles o adenocarcinoma de esôfago, mama, próstata e cólon (HOLLANDER et al. 2015). Entretanto, sua relação com CCP ainda não está bem estabelecida, sendo identificado como fator protetor (RADOÏ et al. 2013); como fator de risco (DENEUVE et al. 2011); ou sem associação (GAUDET et al. 2012).

O estudo *Carolina Head and Neck Cancer Study* (CHANCE), determinou-se que a magreza estava associada ao aumento do risco geral de CCP em afro-americanos e brancos, em comparação aos indivíduos com o peso normal (GAUDET et al. 2010). Estes resultados foram semelhantes a

um estudo de caso-controle agrupado do Consórcio *INHANCE*, que também identificaram que os indivíduos magros tiveram risco aumentado de CCP (PETRICK et al. 2014). Além disto, foi observado que o baixo IMC aumenta significativamente os efeitos relacionados ao fumo e ao álcool para o câncer de cavidade oral e faringe, aumentando seu fator de risco para esta neoplasia (LUBIN et al. 2010). Em estudo de caso francês foi identificado que o IMC abaixo de 25 Kg/m<sup>2</sup> explicou 35,3% dos casos de CCP e consumo de álcool e tabaco, juntos, explicaram 69,9% dos casos (RADOÏ et al. 2015).

A literatura demonstra que um IMC mais elevado parece estar associado a uma melhor sobrevivência, menores taxas de mortalidade relacionadas ao câncer, menor recorrência e taxas de metástase e melhor qualidade de vida (HOLLANDER et al. 2015; TAKENAKA et al. 2015; ARRIBAS et al. 2017; GAMA et al. 2017; SOUZA et al. 2018; CITAK et al. 2019). Esta proteção pode ocorrer devido ao chamado “paradoxo do IMC”, já que este índice é um substituto simples para a adiposidade e não distingue o músculo do tecido adiposo. A baixa massa muscular está associada com maior risco de recorrência, mortalidade geral e específica ao câncer, complicações cirúrgicas e toxicidades relacionadas ao tratamento e pacientes com sobrepeso ou obesos têm em média níveis mais altos de músculo do que seus homólogos de peso normal (CAAN et al. 2018). GROSSBERG et al. (2016) identificaram que a depleção de IMC e da massa magra são poderosos indicadores prognósticos de mortalidade independente

dos fatores prognósticos convencionais, como estágio do câncer, idade, localização, sexo, tabagismo história e fatores de tratamento.

Dessa forma, dada a importância do consumo alimentar na gênese do CCP (PAVIA et al. 2006; MARCHIONI et al. 2007; FREEDMAN et al. 2008; TOLEDO et al. 2010; MARCHIONI et al. 2011), às inconclusivas relações entre o estado nutricional com o CPP (DENEUVE et al. 2011; GAUDET et al. 2012; RADOÏ et al. 2013) e a limitada literatura científica que aborda estes temas em estudos epidemiológicos de grande robustez, vê-se a importância de investigar a influência do consumo de alimentos e do IMC em pacientes com CCP. Além disto, os estudos desenvolvidos nesta temática ocorreram em outras regiões do mundo, não incluindo a América do Sul (KREIMER et al. 2006; RADOÏ et al. 2013), sendo esta investigação em cidades brasileiras uma proposta pioneira.

## 2 OBJETIVOS

**2.1 Artigo 1:** Avaliar o consumo de alimentos minimamente processados e o risco de desenvolver câncer de cavidade oral, laringe, orofaringe e hipofaringe em três capitais brasileiras.

**2.2 Artigo 2:** Avaliar a associação do estado nutricional por meio de medidas de IMC aos 30 anos, dois anos antes do diagnóstico e no momento do diagnóstico, em pacientes com carcinoma espinocelular de boca, laringe e orofaringe em três capitais brasileiras.



### **3 METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo caso-controle multicêntrico integrante do Estudo *International consortium of head and neck* (InterCHANGE) sob a coordenação do *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Foram incluídos dados dos pacientes da Associação de Combate ao Câncer em Goiás Hospital Araújo Jorge (Goiânia-GO); A.C.Camargo Cancer Center (São Paulo-SP) e da Associação Feminina de Combate ao Câncer Hospital Santa Rita de Cássia (Vitória-ES) recrutados de julho/2011 a julho/2017.

#### **3.1 CRITÉRIO DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DE CASOS**

Foram incluídos pacientes com 18 a 80 anos incompletos com diagnóstico de carcinoma epidermóide da cavidade oral, laringe, orofaringe e hipofaringe. Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide recidivado e/ou já tratados para câncer e/ou com mais de um tumor, assim como pacientes em fase final da doença e sem condições clínicas e mentais para responder o questionário.

Os casos de carcinoma espinocelular de boca, laringe, orofaringe e hipofaringe, foram confirmados por histologia e classificados conforme a CID-O3 (FRITZ et al. 2013).

### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO DOS CONTROLES**

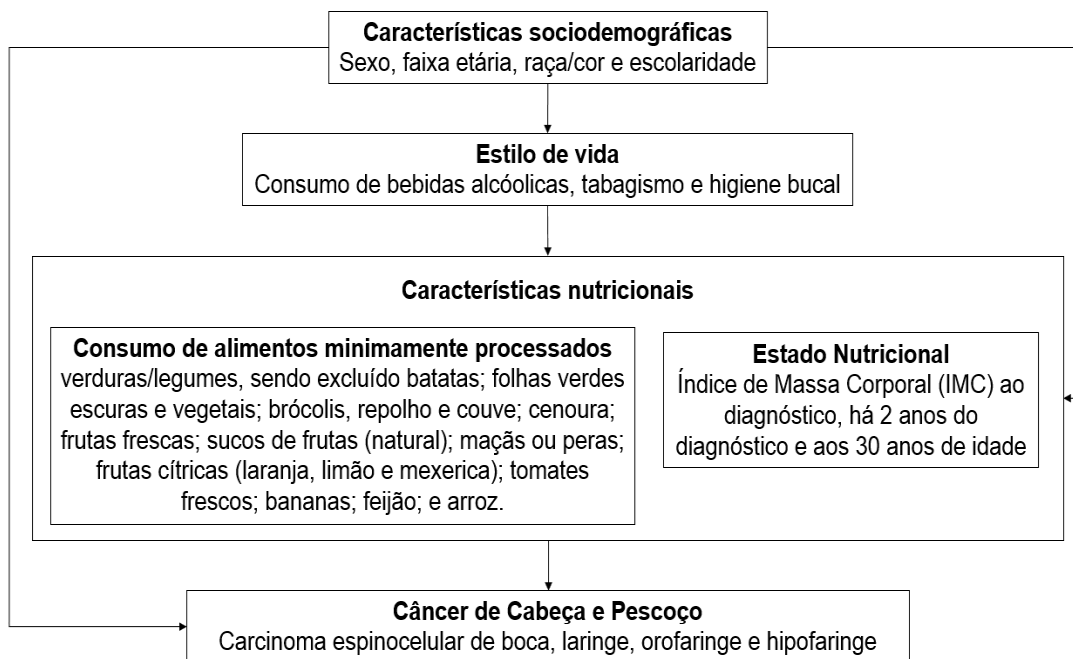
Os grupos caso e controle foram pareados de forma independente de acordo com a idade e sexo na proporção de 2 para 1 para as topografias da cavidade oral, orofaringe e laringe, 3 para 1 para a hipofaringe. Ao selecionar a fonte dos controles, cada centro optou por controles hospitalares ou controles populacionais. Os controles da região de São Paulo foram recrutados em campanhas de prevenção de câncer; os controles da região de Goiânia foram pacientes de hospitais da rede pública estadual, não especializados em oncologia; já os controles da região de Vitória foram acompanhantes não parentes dos pacientes com câncer. Para os controles hospitalares foram selecionados a partir de uma lista restrita de doenças crônicas não relacionadas ao álcool, tabaco ou hábitos alimentares e que não tinham ultrapassado um mês de internação quando recrutado. As doenças do grupo controle hospitalar foram: doenças endócrinas e metabólicas; doenças do aparelho gênito-urinário; doenças da pele, tecido subcutâneo e músculo-esqueléticas; trauma; doenças do aparelho gastrointestinal; distúrbios circulatórios; doenças do ouvido, olho e mastoide; casos de cirurgia plástica; doenças do sistema nervoso; pequenas cirurgias; lombalgia; infecção do trato urinário.

### **3.3 COLETA DE DADOS**

O período de recrutamento de pacientes foi de julho/2011 a julho/2017. Na região de São Paulo e Goiânia a coleta e a inclusão dos dados ocorreram até junho/2017, sendo realizadas por enfermeiros treinadas para este fim; na região de Vitória estes procedimentos ocorreram até julho/2017, por acadêmicos treinados. Os dados analisados nesta tese são parte do Banco do InterCHANGE de julho/2017. Para a entrevista de casos e controle foi utilizado um questionário de hábitos e estilo de vida (Anexo 1).

### **3.4 MODELO TEÓRICO**

Na Figura 1 pode ser observado o Modelo Teórico adotado para verificar a associação entre as variáveis explicativas e os desfechos (carcinoma espinocelular de boca, laringe, orofaringe e hipofaringe).



**Figura 1** - Modelo teórico hierarquizado das possíveis relações entre as características sociodemográficas, hábitos de vida, características nutricionais e o diagnóstico de carcinoma espinocelular de boca, laringe, orofaringe e hipofaringe

### 3.5 COVARIÁVEIS

Serão descritos a seguir o método de análise e de classificação das variáveis coletadas.

#### 3.5.1 Variáveis sociodemográficas

As variáveis sociodemográficas utilizadas neste estudo foram: sexo, faixa etária, raça/cor, escolaridade e centro diagnóstico, avaliadas conforme a descrição abaixo:

- a) Sexo:** Foi classificada em “feminino” e “masculino”.

- b) Faixa etária:** Foi categorizada em “menor que 60 anos” e “maior ou igual que 60 anos”.
- c) Raça/cor:** Esta variável foi categorizada como determinada por autoclassificação (auto referida) em preta, parda, branca e amarela ou indígena e categorizada em “branca” e “não branca”.
- d) Escolaridade:** Esta variável foi classificada em “analfabeto”, “ensino fundamental”, “ensino médio” e “ensino superior”.

### 3.5.2 Hábitos de vida

Os hábitos de vida avaliadas foram: etilismo, tabagismo e higiene oral.

- a) Etilismo:** Esta variável foi avaliada segundo o hábito atual e progresso de consumir bebidas alcoólicas, sendo categorizado em "nunca bebeu", "bebeu no passado" e "ainda bebe".
- b) Tabagismo:** A variável tabagismo foi avaliada segundo o hábito atual e progresso de consumir tabaco, sendo categorizada em "nunca fumou", "fumou no passado" e "ainda fuma".
- c) Higiene oral:** A higiene oral foi avaliada por profissionais treinados para este fim, sendo classificada em “boa”, “regular” e “ruim”.

### 3.5.3 Características nutricionais

As características nutricionais avaliadas neste estudo foram divididas em dois blocos, sendo estes o consumo de alimentos minimamente processados e o estado nutricional.

### 3.5.3.1 Consumo de alimentos minimamente processados

Os itens alimentares avaliados foram:

- a) Verduras/legumes, sendo excluído batatas;
- b) Folhas verdes escuras e vegetais;
- c) Brócolis, repolho e couve;
- d) Cenoura;
- e) Frutas frescas;
- f) Sucos de frutas (natural);
- g) Maçãs ou peras;
- h) Frutas cítricas (laranja, limão e mexerica);
- i) Tomates frescos;
- j) Bananas;
- k) Feijão; e
- l) Arroz.

A frequência de consumo desses alimentos foram classificadas em “nunca ou <1 vez por mês”, “1 a 3 vezes por mês”, “1 a 2 vezes na semana”, “na maioria dos dias, mas não todos os dias” e “todos dos dias”, exceto para o câncer de hipofaringe que foi classificado em “<3 vezes/mês”, “1 a 2 vezes/semana” e “quase todos os dias ou mais” para a modelagem múltipla. Para o consumo de Arroz com Feijão, a frequência de consumo foi avaliada em “não consome arroz e feijão ou consome pouco”, “consome arroz e consome pouco feijão”, “consome pouco arroz e consome mais feijão” e “consome arroz e feijão quase diariamente”.

### 3.5.3.2 Estado nutricional

Para análise do estado nutricional foram coletados dados de peso e estatura. O peso foi realizado em balança da marca Balmak® (Santa Bárbara d'Oeste, São Paulo, Brasil) com capacidade para 200 Kg e precisão de 0,1 Kg, calibradas pelo Instituto Nacional de metrologia, Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO). Os indivíduos foram convidados a subir na balança, descalços, em posição ereta, com o mínimo de roupas possível e somente após esvaziarem a bexiga (WAITZBERG e FERRINI 2002). A estatura foi aferida em estadiômetro acoplado à balança Balmak® com precisão de 1 mm. Os indivíduos foram orientados a estarem descalços, em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo e cabeça no plano de Frankfort, seguindo o protocolo de MARFELL-JONES et al. (2006).

Além das medidas coletadas, foram relatados o peso há dois anos do diagnóstico e o peso aos 30 anos de idade.

As variáveis do IMC foram:

- a) IMC no diagnóstico:** esta variável foi avaliada por meio do Índice de Massa Corporal (IMC), dado pela fórmula  $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$ . Essa variável foi classificada para adultos como baixo peso (IMC <18,5 Kg/m<sup>2</sup>), eutrófico/normal (IMC 18,5 a 24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (IMC 25 a 30 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>) (WHO 2000); para pacientes acima de 60 anos, o IMC foi classificado como baixo peso quando IMC <23 Kg/m<sup>2</sup>, eutrófico/normal quando IMC entre 23,0 e 28,0 Kg/m<sup>2</sup>, sobrepeso (IMC 28 a 30 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade (IMC ≥ 30 Kg/m<sup>2</sup>) (PAHO 2001).

**b) IMC há dois anos do diagnóstico:** foi avaliada o IMC do paciente segundo o peso relatado há 2 anos antes do diagnóstico de carcinoma espinocelular de boca, laringe e orofaringe.

**c) IMC aos 30 anos de idade:** foi avaliado o IMC do indivíduo segundo o peso relatado aos 30 anos de idade.

Para avaliar a mudança no IMC há dois anos do diagnóstico e aos 30 anos em relação ao peso no diagnóstico, foi calculada a diferença percentual de peso da seguinte forma:  $\{(IMC_{\text{aos 30 anos}} - IMC_{\text{2 anos antes do diagnóstico}}) / IMC_{\text{aos 30 anos}}\} * 100$ ;  $\{(IMC_{\text{2 anos antes do diagnóstico}} - IMC_{\text{no diagnóstico}}) / IMC_{\text{2 anos antes do diagnóstico}}\} * 100$ . Usando esses valores, quartis foram criados para cada local do câncer. As categorias de mudança do IMC foram estáveis, variação entre -5 e +5%, perda de IMC < -5% e ganho de IMC > +5% (PARK et al. 2011).

### 3.6 QUESTÕES ÉTICAS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) da Fundação Antônio Prudente-Hospital do Câncer- A. C. Camargo/SP sob o número 1670/12b e no Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob número 16525 / 2011 (Anexo 2). Todos os entrevistados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) Apêndice 1 e a pesquisa seguiu os preceitos da Declaração de Helsinki.



### 3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva dos dados foi realizada por meio de frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. Adotou-se um nível descritivo de 5% ( $p < 0,05$ ) para significância estatística. Os dados foram analisados no *software IBM SPSS Statistics* versão 23.0.

**a) Artigo 1:** O teste qui-quadrado foi aplicado para verificar a associação entre as covariáveis (sociodemográficas, clínicas, estilo de vida e nutricional) ao desfecho do câncer. Os endpoints considerados foram: presença de câncer de cavidade oral; presença de câncer de orofaringe; presença de câncer de laringe; e presença de câncer hipofaríngeo. Análise univariada de regressão logística binária e análise incondicional de regressão logística múltipla binária foram realizadas para avaliar as razões de chance (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Na modelagem múltipla, as covariáveis que apresentaram valores  $p$  significativos ( $p < 0,050$ ) e aquelas com valores  $p < 0,200$  foram testadas. A técnica utilizada foi a Stepwise, na qual as covariáveis foram testadas do menor para o maior valor de  $p$ . O modelo final seguiu as seguintes hipóteses: 1) nenhuma alteração nos valores de OR  $> 10\%$ ; 2) melhora na acurácia pelo IC95%; 3) graus totais de liberdade permitidos para cada variável de resultado; e 4) qualidade do modelo final pelo teste de Hosmer-Lemeshow. As covariáveis alimentares foram consideradas como ajustes e as variáveis de confusão foram sexo e idade, controladas no

desenho do estudo, e consumo de álcool na cavidade oral e nos resultados da hipofaringe. No desfecho do câncer de orofaringe, foi realizada a interação entre tabagismo e consumo de álcool, dada a mudança de magnitude do evento. Para o câncer hipofaríngeo, a modelagem foi dividida em categorias, a primeira para sociodemográfico e estilo de vida e a segunda para alimentação, devido ao número de casos menos incidentes para esse tipo de câncer (n=43).

**b) Artigo 2:** Para a relação entre a variável grupo (caso versus controle) de acordo com a mudança no IMC (variável contínua) ao longo do tempo, foi aplicado o teste one way ANOVA para medidas repetidas. Os pressupostos da homocedasticidade foram preenchidos nas variáveis quantitativas, assim como nos seus resíduos, verificadas pelo teste de Levene. Na associação entre as covariáveis independentes (sociodemográficas, estilo de vida, IMC nos três momentos de avaliação e mudança de peso ao longo do tempo em quartis) para a presença de câncer, foi utilizado o teste Qui-quadrado e análise univariada de regressão logística binária para identificar odds ratio (OR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Na regressão binária logística múltipla incondicional, foram testadas as covariáveis que apresentaram valores p significativos ( $p < 0,050$ ) e aquelas com valores  $p < 0,200$ . A técnica utilizada foi a Stepwise, na qual as covariáveis foram testadas do menor para o

maior valor de p. O modelo final seguiu os parâmetros: 1) sem alteração nos valores de OR >10%; 2) melhora na acurácia pelo IC95%; 3) graus totais de liberdade permitidos para cada variável de resultado; e 4) qualidade do modelo final pelo teste de Hosmer-Lemeshow.

## 4 ARTIGOS

### 4.1 ARTIGO 1 - Publicado na revista Plos One em 26/07/2019.

Consumption of minimally processed foods as protective factors in the genesis of squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil

**Short title:** Consumption of minimally processed foods in squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil

**Author names:**

Olívia Perim Galvão De Podestá<sup>1¶</sup>, Stela Verzinhasse Peres<sup>1¶</sup>, Luciane Bresciani Salaroli<sup>2¶</sup>, Monica Cattafesta<sup>2¶</sup>, José Roberto Vasconcelos De Podestá<sup>3¶</sup>, Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler<sup>4¶</sup>, José Carlos de Oliveira<sup>5¶</sup>, Luiz Paulo Kowalski<sup>1¶</sup>, Mauro Kasuo Ikeda<sup>1¶</sup>, Paul Brennan<sup>6¶</sup>, Maria Paula Curado<sup>1\*¶</sup>

**Affiliations:**

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciências da Fundação Antônio Prudente, A.C.Camargo Cancer Center, São Paulo – SP/BR

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória – ES/BR

<sup>3</sup> Associação Feminina de Combate ao Câncer Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória – ES/BR

<sup>4</sup> Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória – ES/BR

<sup>5</sup> Associação de Combate ao Câncer em Goiás Hospital Araújo Jorge, Goiânia – GO/BR

<sup>6</sup> International Agency for Research on Cancer, Lyon, França

**\* Corresponding author:**

Email: [mp.curado@accamargo.org.br](mailto:mp.curado@accamargo.org.br) (MPC)

**Authors' contributions:** All authors contributed to the conception and design or analysis and interpretation of data, drafting of the manuscript or revising it for intellectual content and final approval of this version.

### **Abstract**

**Background:** Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common cancer, two-fifths of which could be avoided by changing lifestyle and eating habits.

**Methods:** A multicenter case-control study integrating InterCHANGE (International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology) coordinated by IARC (International Agency for Research on Cancer). This consortium evaluated associations among minimally processed food consumption and the risk of HNC cancer in three Brazilian states.

**Results:** We evaluated 1740 subjects (847 cases and 893 controls). After multiple analyses with highly recognized risk factors for HNC, the consumption of apples and pears were associated with reduced risk of oral cavity and larynx cancers, citrus fruits and fresh tomatoes were associated with reduced risk of oral cavity cancer, bananas were associated with reduced risk of oropharynx cancer, broccoli, cabbage, collard greens were associated with reduced risk of larynx and hypopharynx cancers, and carrots and fresh fruits were associated with reduced risk of hypopharynx cancer.

**Conclusions:** Consumption of Healthy diet with fruits and vegetables were associated with reduced risk for Head and Neck Cancer. Promotion of public policies with government subsidies is essential to facilitate logistical and financial access to minimally processed foods to strengthen environments that promote healthy behavior.

**Key words:** Food Consumption. Head and Neck Neoplasms. Lifestyle. Risk Factors. Epidemiology.

## Introduction

Head and neck cancer (HNC) is the sixth most common cancer in the world and accounts for approximately 6% of all malignancies [1]. The National Cancer Institute (INCA) of Brazil estimates that for each year of the 2018-2019 biennium, 31980 HNC cases are predicted, with 14700 cases in the oral cavity and 7670 cases in the larynx, both of which are more frequent in men [2].

Risk factors for cancers of the mouth, larynx, oropharynx and hypopharynx include alcohol and smoking, human papillomavirus (HPV), and a nutrient-poor diet [3-9]. Approximately two-fifths of the most common neoplasms may be avoided by changing lifestyle and eating habits [10], and the combination of smoking and alcohol consumption is responsible for almost 80% of the risk of HNC [11]; however, diet is important in the genesis of these tumors, as certain foods play a protective role due to their bioactive compounds and modulators [11-15].

Vegetables and fruits provide micronutrients, dietary fiber and phytochemicals [8,10], reducing the risk of malignant neoplasias of the oral cavity, larynx and pharynx [13-15] due to their regulation of the expression and activity of transcription factors, growth factors, inflammatory mediators and cell cycle intermediates [16].

Minimally processed foods are viewed as protective and include foods such as fruits, raw greens, vegetables, roots, seeds and tubers as well as some animal products. They are classified according to the extent of processing allowing them to increase shelf life and storage, facilitating or

diversifying their cooking preparation, or modifying their flavors [17]. This food group, according to the Food Guide for the Brazilian Population, should be the basis for a nutritionally balanced, tasty, culturally appropriate diet and promoter of a socially and environmentally sustainable food system [17,18].

Thus, the objective of this study was to evaluate minimally processed food consumption and the risk of developing oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx cancer.

## **Material and methods**

This was a multicenter case-control study that is part of the InterCHANGE Study (International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology, under the coordination of the IARC - International Agency for Research on Cancer). Patients were recruited from July/2011 to July/2017 from the Association to Combat Cancer in Goiás Hospital Araújo Jorge (Goiânia - GO), A.C.Camargo Cancer Center Hospital (São Paulo - SP) and the Women's Association to Combat Cancer Santa Rita de Cássia Hospital (Vitória - ES).

It was approved by the Committee on Ethics in Research in Human Beings of the Araujo Jorge Goiania and at Antônio Prudente Foundation Cancer Hospital – A.C.Camargo Cancer Center under number 1670/12b and in the National Council of Research Ethics (CONEP) under number 16525/2011. All the interviewees signed the Informed Consent Term, and the research followed the precepts of the Declaration of Helsinki.

## **Criteria for inclusion and exclusion of cases**

Patients with a diagnosis of epidermoid carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx who were 18 to 80 years of age were considered eligible. Patients were excluded who had already been treated for cancer and/or with more than one tumor, those with clinical and mental conditions making them unable to appropriately respond to the questionnaire.

All cases of squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx were confirmed by histology and classified according to ICD-O3 [19].

## **Participants and Procedures**

The case and control groups were independently paired according to age and sex. The cases and controls were paired by in the proportion of 2 to 1 for the oral cavity, oropharynx and larynx topographies, and for the hypopharynx, 3 controls were analyzed per 1 case. When selecting the source of the controls, each center opted for hospital controls or population controls. São Paulo's controls were recruited into cancer prevention campaigns; for Goiânia, patients were recruited from hospitals in the state public network not specializing in oncology; the controls of Vitoria were the nonrelative followers (non-consanguine) of patients with cancer. The hospital controls were selected from a restricted list of chronic diseases not associated with alcohol and tobacco. The hospital control groups had endocrine and metabolic diseases; diseases of the genitourinary system; skin diseases, subcutaneous and musculoskeletal tissue; trauma; diseases of the



gastrointestinal tract; circulatory disorders; ear, eye and mastoid diseases; cases of plastic surgery; diseases of the nervous system; minor surgeries; low back pain; and urinary tract infections.

## **Covariates**

The sociodemographic characteristics described were race/skin color, self-reported and categorized as "white" and "non-white"; and schooling, classified as "illiterate", "elementary school", "high school" and "higher education". Sex and age group, categorized as "less than 60 years" and "greater than or equal to 60 years", were paired variables.

Alcohol consumption was evaluated in "never drank", "former drinker" and "current drinker". The variable smoking was evaluated in "never smoked", "former smoker" and "current smoker".

Oral hygiene categorized as "good", "reasonable" and "bad" was investigated, and the nutritional status was evaluated by body mass index (BMI), given by weight (kg)/height (m)<sup>2</sup> and classified for adults [20] as low BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>, normal BMI 18.5 to 24.9 kg/m<sup>2</sup>, overweight BMI 25 to 30 kg/m<sup>2</sup> and obese BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>; for patients over 60 years [21], BMI was classified as low-weight BMI <23 kg/m<sup>2</sup>, normal BMI 23.0 to 28.0 kg/m<sup>2</sup> and overweight BMI >28 kg/m<sup>2</sup>.

The habit of consuming minimally processed foods was evaluated according to the consumption report of the following food items: vegetables except potatoes; raw greens and vegetables; broccoli, cabbage, and collard greens (cruciferous); carrots; fresh fruit; fruit juices (natural); apples or pears;

citrus fruits (oranges, lemons and tangerines); fresh tomatoes; bananas; rice with beans.

The frequency of consumption of these foods was classified as "never or <1 a month", "1 to 3 times a month", "1 to 2 times a week", "on most days but not every day" and "every day", except for hypopharyngeal cancer, for which consumption was classified as "<3 times/month", "1 to 2 times/week" and "almost every day or more" for multiple modeling. The consumption of rice with beans was evaluated as "do not consume rice and beans or consume little", "consumes rice and consumes little beans", "consumes little rice and consumes more beans" and "consumes rice and beans almost daily".

## **Statistical analysis**

Descriptive data analysis was performed by means of absolute and relative frequencies, measures of central tendency and dispersion.

The chi-squared test was applied to verify the association between the covariates (sociodemographic, clinical, lifestyle and nutritional) to the outcome of cancer. The endpoints considered were: presence of oral cavity cancer; presence of oropharyngeal cancer; presence of laryngeal cancer; and presence of hypopharyngeal cancer. Univariate binary logistic regression analysis (supplementary table 1) and binary logistic multiple regression unconditional analysis were performed to evaluate the odds ratios (OR) and their respective 95% confidence intervals (95% CI). In the multiple modelling, the covariables that presented significant p values ( $p < 0.050$ ) and those with

values  $p < 0.200$  were tested. The technique used was Stepwise, in which the covariates were tested from lowest to highest p value. The final model followed the following assumptions: 1) no change in OR values  $> 10\%$ ; 2) improvement in accuracy by 95% CI; 3) total degrees of freedom allowed for each outcome variable; and 4) quality of the final model by the Hosmer-Lemeshow test. Food covariates were considered adjustments and the confounding variables were sex and age, controlled in the study design, and alcohol consumption in the oral cavity and hypopharyngeal outcomes. In the outcome of oropharyngeal cancer, the interaction between smoking and alcohol consumption was performed, given the change in magnitude of the event. For hypopharyngeal cancer, modelling was divided into categories, the first for socio-demographic and lifestyle and the second for food because of the number of less incident cases for this type of cancer ( $n=43$ ).

A descriptive level of 5% ( $p < 0.05$ ) was assumed for statistical significance. Data was analyzed in the IBM SPSS Statistics version 23.0 software.

## Results

Were evaluated 1740 subjects (847 cases and 893 controls) including the following cases: 398 in the oral cavity 249 in the oropharynx 157 in the larynx and 43 in the hypopharynx. Were recruited 1825 cases and controls, of which 82 were unspecified Head and Neck Cancer and one and two had received prior treatment for HNC. As for the controls, a participant was excluded for being under 18 years old, having as a final sample 893 controls.

For all topographies studied, there were statistically significant differences between cases and controls regarding schooling, low weight, smoking, higher consumption of alcoholic beverages and poor oral hygiene. Differences between race/skin color were identified only for the oral cavity (Table 1).

**Table 1 - Sociodemographic characteristics and lifestyle among cases (n=847) with oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx squamous cell carcinoma versus healthy controls (n=893)**

Variables	Oral cavity				Oropharynx				Larynx				Hypopharynx			
	Total (1194) n (%)	Case (398) n (%)	Control (796) n (%)	p	Total (747) n (%)	Case (249) n (%)	Control (498) n (%)	p	Total (471) n (%)	Case (157) n (%)	Control (314) n (%)	p	Total (172) n (%)	Case (43) n (%)	Control (129) n (%)	p
<b>Sex</b>																
Male	923 (77.3)	299 (75.1)	624 (78.4)	0.204	663 (88.0)	221 (88.8)	442 (88.8)	0.999	423 (89.9)	141 (89.8)	282 (89.8)	0.999	164 (95.3)	41 (95.3)	123 (95.3)	0.999
Female	271 (22.7)	99 (24.9)	172 (21.6)		84 (11.2)	28 (11.2)	56 (11.2)		48 (10.2)	16 (10.2)	32 (10.2)		8 (4.7)	2 (4.7)	6 (4.7)	
<b>Age range</b>																
< 60 years	600 (50.3)	187 (47.0)	413 (51.9)	0.110	471 (63.1)	157 (63.1)	314 (63.1)	0.999	198 (42.0)	66 (42.0)	132 (42.0)	0.999	96 (55.8)	24 (55.8)	72 (55.8)	0.999
≥ 60 years	594 (49.7)	211 (53.0)	383 (48.1)		276 (36.9)	92 (36.9)	184 (36.9)		273 (58.0)	91 (58.0)	182 (58.0)		76 (44.2)	19 (44.2)	57 (44.2)	
<b>Schooling</b>																
Illiterate	106 (8.9)	60 (15.2)	46 (5.8)	<0.001	61 (8.2)	31 (12.6)	30 (6.0)	<0.001	43 (9.1)	27 (17.2)	16 (5.1)	<0.001	13 (7.6)	10 (23.3)	3 (2.3)	<0.001
Elementary School	698 (58.6)	241 (61.0)	457 (57.4)		438 (58.9)	167 (67.9)	271 (54.4)		274 (58.2)	97 (61.8)	177 (56.4)		100 (58.1)	24 (55.8)	76 (58.9)	
High school	264 (22.2)	55 (13.9)	209 (26.3)		169 (22.7)	28 (11.4)	141 (28.3)		110 (23.4)	23 (14.6)	87 (27.7)		45 (26.2)	8 (18.6)	37 (28.7)	
Higher education	123 (10.3)	39 (9.9)	84 (10.6)		76 (10.2)	20 (8.1)	56 (11.2)		44 (9.3)	10 (6.4)	34 (10.8)		14 (8.1)	1 (2.3)	13 (10.1)	
<b>Race/skin color</b>																
White	598 (50.6)	219 (56.2)	379 (47.9)	0.007	377 (50.7)	133 (54.1)	244 (49.1)	0.202	244 (51.9)	89 (57.1)	155 (49.4)	0.116	87 (50.6)	18 (41.9)	69 (53.5)	0.187
Non-white	584 (49.4)	171 (43.8)	413 (52.1)		366 (49.3)	113 (45.9)	253 (50.9)		226 (48.1)	67 (42.9)	159 (50.6)		85 (49.4)	25 (58.1)	60 (46.5)	
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>																
Normal	468 (39.4)	168 (42.6)	300 (37.8)	<0.001	316 (42.6)	120 (49.0)	196 (39.5)	<0.001	186 (39.5)	65 (41.4)	121 (38.5)	<0.001	75 (43.6)	25 (58.1)	50 (38.8)	<0.001
Low weight	193 (16.3)	117 (29.7)	76 (9.6)		108 (14.6)	77 (31.4)	31 (6.3)		83 (17.6)	53 (33.8)	30 (9.6)		22 (12.8)	14 (32.6)	8 (6.2)	
Overweight	318 (26.8)	77 (19.5)	241 (30.4)		185 (25.0)	38 (15.5)	147 (29.6)		125 (26.5)	23 (14.6)	102 (32.5)		43 (25.0)	4 (9.3)	39 (30.2)	
Obese	208 (17.5)	32 (8.1)	176 (22.2)		132 (17.8)	10 (4.1)	122 (24.6)		77 (16.3)	16 (10.2)	61 (19.4)		32 (18.6)	0 (0.0)	32 (24.8)	
<b>Oral hygiene</b>																
Good	435 (37.5)	98 (25.5)	337 (43.4)	<0.001	263 (36.2)	45 (18.8)	218 (44.9)	<0.001	162 (35.3)	39 (25.8)	123 (39.9)	0.002	72 (43.9)	8 (20.0)	64 (51.6)	<0.001
Reasonable	486 (41.9)	144 (37.4)	342 (44.1)		306 (42.1)	104 (43.3)	202 (41.6)		203 (44.2)	69 (45.7)	134 (43.5)		66 (40.2)	21 (52.5)	45 (36.3)	
Bad	240 (20.7)	143 (37.1)	97 (12.5)		157 (21.6)	91 (37.9)	66 (13.6)		94 (20.5)	43 (28.5)	51 (16.6)		26 (15.9)	11 (27.5)	15 (12.1)	

<b>Smoker</b>																
Never smoked	463 (38.9)	75 (19.1)	388 (48.7)	<b>&lt;0.001</b>	257 (34.5)	18 (7.3)	239 (48.0)	<b>&lt;0.001</b>	156 (33.1)	12 (7.6)	144 (45.9)	<b>&lt;0.001</b>	68 (39.5)	5 (11.6)	63 (48.8)	<b>&lt;0.001</b>
Former smoker	416 (35.0)	107 (27.2)	309 (38.8)		265 (35.6)	74 (30.1)	191 (38.4)		199 (42.3)	70 (44.6)	129 (41.1)		59 (34.3)	11 (25.6)	48 (37.2)	
Current smoker	310 (26.1)	211 (53.7)	99 (12.4)		222 (29.8)	154 (62.6)	68 (13.7)		116 (24.6)	75 (47.8)	41 (13.1)		45 (26.2)	27 (62.8)	18 (14.0)	
<b>Alcohol consumption</b>																
Never drank	377 (31.7)	78 (19.8)	299 (37.6)	<b>&lt;0.001</b>	180 (24.3)	17 (6.9)	163 (32.8)	<b>&lt;0.001</b>	137 (29.1)	20 (12.7)	117 (37.3)	<b>&lt;0.001</b>	39 (22.7)	3 (7.0)	36 (27.9)	<b>0.003</b>
Former drinker	386 (32.5)	138 (35.1)	248 (31.2)		270 (36.4)	112 (45.7)	158 (31.8)		184 (39.1)	80 (51.0)	104 (33.1)		68 (39.5)	25 (58.1)	43 (33.3)	
Current drinker	425 (35.8)	177 (45.0)	248 (31.2)		292 (39.4)	116 (47.3)	176 (35.4)		150 (31.8)	57 (36.3)	93 (29.6)		65 (37.8)	15 (34.9)	50 (38.8)	

Chi-square test.

Missing values: Oral cavity: schooling = 3; race = 12; BMI = 7; Oral hygiene = 33; smoker = 5; alcohol consumption = 6; Oropharynx: schooling = 3; race = 4; BMI = 6; oral hygiene = 21; smoker = 3; alcohol consumption = 5; Larynx: race = 1; oral hygiene = 12.

The consumption of minimally processed foods (Table 2) were inversely associated between cancer of oral cavity, larynx, pharynx and hypopharynx. There were no significant findings between the consumption of natural juice and citrus fruits (orange, lemon and tangerines) with hypopharyngeal cancer, and there were no significant findings the consumption of rice with beans in the analyzed topographies.

**Table 2** - Consumption of minimally processed foods by patients with oral cavity, oropharynx, larynx and hypopharynx cancers (n=847) versus healthy controls (n=893)

Variables	Oral cavity				Oropharynx				Larynx				Hypopharynx			
	Total (1194) n (%)	Case (398) n (%)	Control (796) n (%)	p	Total (747) n (%)	Case (249) n (%)	Control (498) n (%)	p	Total (471) n (%)	Case (157) n (%)	Control (314) n (%)	p	Total (172) n (%)	Case (43) n (%)	Control (129) n (%)	p
<b>Vegetables (except potatoes)</b>																
Never or <1 time/month	36 (3.0)	29 (7.4)	7 (0.9)	<0.001	17 (2.3)	10 (4.1)	7 (1.4)	0.013	24 (5.1)	20 (12.7)	4 (1.3)	<0.001	12 (7.0)	11 (25.6)	1 (0.8)	<0.001
1 to 3 times/month	73 (6.1)	37 (9.4)	36 (4.5)		52 (7.0)	23 (9.4)	29 (5.8)		25 (5.3)	11 (7.0)	14 (4.5)		7 (4.1)	1 (2.3)	6 (4.7)	
1 to 2 times/week	287 (24.1)	109 (27.7)	178 (22.4)		188 (25.3)	70 (28.6)	118 (23.7)		112 (23.8)	47 (29.9)	65 (20.7)		39 (22.7)	11 (25.6)	28 (21.7)	
On most days but not every day	371 (31.2)	101 (25.6)	270 (34.0)		224 (30.2)	65 (26.5)	159 (32.0)		139 (29.5)	41 (26.1)	98 (31.2)		51 (29.7)	7 (16.3)	44 (34.1)	
Everyday	422 (35.5)	118 (29.9)	304 (38.2)		261 (35.2)	77 (31.4)	184 (37.0)		171 (36.3)	38 (24.2)	133 (42.4)		63 (36.6)	13 (30.2)	50 (38.8)	
<b>Raw greens and vegetables</b>																
Never or <1 time/month	85 (7.1)	52 (13.2)	33 (4.1)	<0.001	46 (6.2)	23 (9.4)	23 (4.6)	<0.001	39 (8.3)	26 (16.6)	13 (4.1)	<0.001	18 (10.5)	12 (27.9)	6 (4.7)	<0.001
1 to 3 times/month	91 (7.6)	45 (11.4)	46 (5.8)		59 (7.9)	26 (10.6)	33 (6.6)		39 (8.3)	22 (14.0)	17 (5.4)		11 (6.4)	4 (9.3)	7 (5.4)	
1 to 2 times/week	362 (30.4)	122 (31.0)	240 (30.2)		248 (33.4)	95 (38.8)	153 (30.7)		146 (31.0)	57 (36.3)	89 (28.3)		50 (29.1)	9 (20.9)	41 (31.8)	
On most days but not every day	349 (29.3)	99 (25.1)	250 (31.4)		206 (27.7)	57 (23.3)	149 (29.9)		130 (27.6)	27 (17.2)	103 (32.8)		49 (28.5)	11 (25.6)	38 (29.5)	
Everyday	303 (25.5)	76 (19.3)	227 (28.5)		184 (24.8)	44 (18.0)	140 (28.1)		117 (24.8)	25 (15.9)	92 (29.3)		44 (25.6)	7 (16.3)	37 (28.7)	
<b>Broccoli, cabbage, collard greens</b>																
Never or <1 time/month	119 (10.0)	61 (15.5)	58 (7.3)	<0.001	76 (10.2)	35 (14.3)	41 (8.2)	0.001	54 (11.5)	36 (22.9)	18 (5.7)	<0.001	22 (12.8)	15 (34.9)	7 (5.4)	<0.001
1 to 3 times/month	150 (12.6)	60 (15.2)	90 (11.3)		94 (12.7)	41 (16.7)	53 (10.6)		62 (13.2)	30 (19.1)	32 (10.2)		24 (14.0)	7 (16.3)	17 (13.2)	
1 to 2 times/week	483 (40.6)	161 (40.9)	322 (40.5)		317 (42.7)	104 (42.4)	213 (42.8)		181 (38.4)	63 (40.1)	118 (37.6)		67 (39.0)	10 (23.3)	57 (44.2)	
On most days but not every day	285 (23.9)	81 (20.6)	204 (25.6)		159 (21.4)	43 (17.6)	116 (23.3)		113 (24.0)	20 (12.7)	93 (29.6)		38 (22.1)	8 (18.6)	30 (23.3)	
Everyday	153 (12.9)	31 (7.9)	122 (15.3)		97 (13.1)	22 (9.0)	75 (15.1)		61 (13.0)	8 (5.1)	53 (16.9)		21 (12.2)	3 (7.0)	18 (14.0)	
<b>Carrots</b>																
Never or <1 time/month	181 (15.2)	94 (23.9)	87 (10.9)	<0.001	109 (14.7)	47 (19.2)	62 (12.4)	<0.001	83 (17.6)	48 (30.6)	35 (11.1)	<0.001	33 (19.2)	20 (46.5)	13 (10.1)	<0.001
1 to 3 times/month	172 (14.5)	66 (16.8)	106 (13.3)		127 (17.1)	52 (21.2)	75 (15.1)		67 (14.2)	25 (15.9)	42 (13.4)		28 (16.3)	8 (18.6)	20 (15.5)	
1 to 2 times/week	510 (42.9)	134 (34.0)	376 (47.2)		319 (42.9)	82 (33.5)	237 (47.6)		200 (42.5)	54 (34.4)	146 (46.5)		65 (37.8)	5 (11.6)	60 (46.5)	



On most days but not every day	222 (18.7)	70 (17.8)	152 (19.1)		129 (17.4)	38 (15.5)	91 (18.3)		82 (17.4)	21 (13.4)	61 (19.4)		27 (15.7)	5 (11.6)	22 (17.1)	
Everyday	105 (8.8)	30 (7.6)	75 (9.4)		59 (7.9)	26 (10.6)	33 (6.6)		39 (8.3)	9 (5.7)	30 (9.6)		19 (11.0)	5 (11.6)	14 (10.9)	
<b>Fresh fruit</b>																
Never or <1 time/month	75 (6.3)	48 (12.2)	27 (3.4)	<b>&lt;0.001</b>	56 (7.5)	38 (15.6)	18 (3.6)	<b>&lt;0.001</b>	41 (8.7)	31 (19.7)	10 (3.2)	<b>&lt;0.001</b>	15 (8.7)	10 (23.3)	5 (3.9)	<b>&lt;0.001</b>
1 to 3 times/month	134 (11.3)	74 (18.8)	60 (7.5)		74 (10.0)	28 (11.5)	46 (9.2)		38 (8.1)	20 (12.7)	18 (5.7)		18 (10.5)	7 (16.3)	11 (8.5)	
1 to 2 times/week	311 (26.1)	111 (28.2)	200 (25.1)		208 (28.0)	67 (27.5)	141 (28.3)		113 (24.0)	41 (26.1)	72 (22.9)		39 (22.7)	10 (23.3)	29 (22.5)	
On most days but not every day	267 (22.4)	73 (18.5)	194 (24.4)		167 (22.5)	55 (22.5)	112 (22.5)		107 (22.7)	34 (21.7)	73 (23.2)		36 (20.9)	5 (11.6)	31 (24.0)	
Everyday	403 (33.9)	88 (22.3)	315 (39.6)		237 (31.9)	56 (23.0)	181 (36.3)		172 (36.5)	31 (19.7)	141 (44.9)		64 (37.2)	11 (25.6)	53 (41.1)	
<b>Fresh fruit juices</b>																
Never or <1 time/month	261 (22.0)	102 (26.0)	159 (20.0)	<b>0.032</b>	175 (23.6)	75 (30.6)	100 (20.1)	<b>0.002</b>	122 (25.9)	64 (40.8)	58 (18.5)	<b>&lt;0.001</b>	41 (23.8)	11 (25.6)	30 (23.3)	0.395
1 to 3 times/month	191 (16.1)	65 (16.5)	126 (15.8)		111 (14.9)	28 (11.4)	83 (16.7)		82 (17.4)	27 (17.2)	55 (17.5)		34 (19.8)	8 (18.6)	26 (20.2)	
1 to 2 times/week	379 (31.9)	111 (28.2)	268 (33.7)		237 (31.9)	64 (26.1)	173 (34.7)		129 (27.4)	32 (20.4)	97 (30.9)		45 (26.2)	8 (18.6)	37 (28.7)	
On most days but not every day	198 (16.7)	72 (18.3)	126 (15.8)		110 (14.8)	44 (18.0)	66 (13.3)		68 (14.4)	18 (11.5)	50 (15.9)		23 (13.4)	5 (11.6)	18 (14.0)	
Everyday	160 (13.5)	43 (10.9)	117 (14.7)		110 (14.8)	34 (13.9)	76 (15.3)		70 (14.9)	16 (10.2)	54 (17.2)		29 (16.9)	11 (25.6)	18 (14.0)	
<b>Apples or pears</b>																
Never or <1 time/month	229 (19.2)	135 (34.3)	94 (11.8)	<b>&lt;0.001</b>	148 (19.9)	85 (34.7)	63 (12.7)	<b>&lt;0.001</b>	96 (20.4)	66 (42.0)	30 (9.6)	<b>&lt;0.001</b>	41 (23.8)	20 (46.5)	21 (16.3)	<b>0.002</b>
1 to 3 times/month	236 (19.8)	79 (20.1)	157 (19.7)		156 (21.0)	49 (20.0)	107 (21.5)		94 (20.0)	31 (19.7)	63 (20.1)		42 (24.4)	8 (18.6)	34 (26.4)	
1 to 2 times/week	417 (35.0)	116 (29.4)	301 (37.8)		260 (35.0)	73 (29.8)	187 (37.6)		155 (32.9)	39 (24.8)	116 (36.9)		44 (25.6)	6 (14.0)	38 (29.5)	
On most days but not every day	195 (16.4)	44 (11.2)	151 (19.0)		115 (15.5)	27 (11.0)	88 (17.7)		66 (14.0)	11 (7.0)	55 (17.5)		27 (15.7)	5 (11.6)	22 (17.1)	
Everyday	113 (9.5)	20 (5.1)	93 (11.7)		64 (8.6)	11 (4.5)	53 (10.6)		60 (12.7)	10 (6.4)	50 (15.9)		18 (10.5)	4 (9.3)	14 (10.9)	
<b>Citrus fruit (oranges, lemons, tangerines)</b>																
Never or <1 time/month	133 (11.2)	82 (20.8)	51 (6.4)	<b>&lt;0.001</b>	78 (10.5)	45 (18.4)	33 (6.6)	<b>&lt;0.001</b>	49 (10.4)	29 (18.5)	20 (6.4)	<b>&lt;0.001</b>	17 (9.9)	7 (16.3)	10 (7.8)	0.121
1 to 3 times/month	172 (14.5)	79 (20.1)	93 (11.7)		100 (13.5)	34 (13.9)	66 (13.3)		65 (13.8)	27 (17.2)	38 (12.1)		29 (16.9)	11 (25.6)	18 (14.0)	
1 to 2 times/week	375 (31.5)	123 (31.2)	252 (31.7)		253 (34.1)	87 (35.5)	166 (33.3)		120 (25.5)	48 (30.6)	72 (22.9)		42 (24.4)	9 (20.9)	33 (25.6)	
On most days but not every day	245 (20.6)	57 (14.5)	188 (23.6)		150 (20.2)	38 (15.5)	112 (22.5)		97 (20.6)	23 (14.6)	74 (23.6)		35 (20.3)	8 (18.6)	27 (20.9)	
Everyday	265 (22.3)	53 (13.5)	212 (26.6)		162 (21.8)	41 (16.7)	121 (24.3)		140 (29.7)	30 (19.1)	110 (35.0)		49 (28.5)	8 (18.6)	41 (31.8)	

<b>Fresh tomatoes</b>																
Never or <1 time/month	101 (8.5)	66 (16.8)	35 (4.4)	<0.001	42 (5.7)	22 (9.0)	20 (4.0)	0.023	44 (9.3)	27 (17.2)	17 (5.4)	<0.001	20 (11.6)	11 (25.6)	9 (7.0)	0.012
1 to 3 times/month	87 (7.3)	40 (10.2)	47 (5.9)		56 (7.5)	21 (8.6)	35 (7.0)		32 (6.8)	12 (7.6)	20 (6.4)		4 (2.3)	0 (0.0)	4 (3.1)	
1 to 2 times/week	310 (26.1)	109 (27.7)	201 (25.3)		209 (28.1)	74 (30.2)	135 (27.1)		111 (23.6)	43 (27.4)	68 (21.7)		39 (22.7)	10 (23.3)	29 (22.5)	
On most days but not every day	347 (29.2)	102 (25.9)	245 (30.8)		210 (28.3)	58 (23.7)	152 (30.5)		130 (27.6)	37 (23.6)	93 (29.6)		46 (26.7)	11 (25.6)	35 (27.1)	
Everyday	345 (29.0)	77 (19.5)	268 (33.7)		226 (30.4)	70 (28.6)	156 (31.3)		154 (32.7)	38 (24.2)	116 (36.9)		63 (36.6)	11 (25.6)	52 (40.3)	
<b>Bananas</b>																
Never or <1 time/month	77 (6.5)	47 (11.9)	30 (3.8)	<0.001	57 (7.7)	37 (15.2)	20 (4.0)	<0.001	31 (6.6)	18 (11.5)	13 (4.1)	<0.001	10 (5.8)	6 (14.0)	4 (3.1)	0.044
1 to 3 times/month	94 (7.9)	53 (13.5)	41 (5.2)		45 (6.1)	17 (7.0)	28 (5.6)		35 (7.4)	17 (10.8)	18 (5.7)		12 (7.0)	3 (7.0)	9 (7.0)	
1 to 2 times/week	295 (24.8)	112 (28.4)	183 (23.0)		192 (25.9)	70 (28.7)	122 (24.5)		96 (20.4)	47 (29.9)	49 (15.6)		26 (15.1)	9 (20.9)	17 (13.2)	
On most days but not every day	284 (23.9)	94 (23.9)	190 (23.9)		169 (22.8)	49 (20.1)	120 (24.1)		114 (24.2)	33 (21.0)	81 (25.8)		47 (27.3)	11 (25.6)	36 (27.9)	
Everyday	440 (37.0)	88 (22.3)	352 (44.2)		279 (37.6)	71 (29.1)	208 (41.8)		195 (41.4)	42 (26.8)	153 (48.7)		77 (44.8)	14 (32.6)	63 (48.8)	
<b>Rice and beans</b>																
Do not consume rice and beans or consume little	64 (5.4)	27 (6.9)	37 (4.6)	0.086	44 (5.9)	19 (7.8)	25 (5.0)	0.427	20 (4.2)	8 (5.1)	12 (3.8)	0.398	5 (2.9)	1 (2.3)	4 (3.1)	0.600
Consume rice and consume little beans	69 (5.8)	17 (4.3)	52 (6.5)		27 (3.6)	7 (2.9)	20 (4.0)		24 (5.1)	11 (7.0)	13 (4.1)		8 (4.7)	1 (2.3)	7 (5.4)	
Consume little rice and consume more beans	9 (0.8)	1 (3)	8 (1.0)		7 (0.9)	2 (0.8)	5 (1.0)		6 (1.3)	1 (0.6)	5 (1.6)		3 (1.7)	0 (0.0)	3 (2.3)	
Consume rice and beans almost daily	1048 (88.1)	349 (88.6)	699 (87.8)		665 (89.5)	217 (88.6)	448 (90.0)		421 (89.4)	137 (87.3)	284 (90.4)		156 (90.7)	41 (95.3)	115 (89.1)	

Chi-square test. Missing values: Oral cavity: vegetable and fresh fruits juice = 5; other food = 4. Oropharynx: vegetable, fresh fruits juice and bananas = 5; other food = 4.

## Oral cavity cancer

Past and current smoking increased the risk of occurrence of oral cavity cancer by 1.54 (OR 1.54, 95% CI 1.01-2.34,  $p=0.043$ ) and by 7.17 times (OR 7.17, 95% CI 4.42-11.12,  $p<0.001$ ), respectively, when compared to individuals who never smoked. Those with poor/bad oral hygiene were twice as likely to experience oral cavity cancer as compared to those with good hygiene (OR 2.14, 95% CI 1.34-3.42,  $p=0.002$ ).

Subjects with complete primary education were 60% (OR 0.40, 95% CI 0.23-0.71,  $p=0.002$ ) less likely to have oral cavity cancer, while those with high school education had 75% (OR 0.25, 95% CI 0.12-0.46,  $p<0.001$ ) less chance than the illiterate. Subjects who self-referenced their race/skin color as non-white had a 58% lower chance of having oral cavity cancer (OR 0.42, 95% CI 0.30-0.59,  $p<0.001$ ) when compared to whites. Individuals with low weight presented 3.78 times more chances for oral cavity cancer than those with excess weight (OR 3.78, 95% CI 2.40-5.96,  $p<0.001$ ).

The higher the consumption of minimally processed foods, the lower the chance of cancer of the oral cavity. The consumption of apples and pears on the majority of days decreased the chance by 59% (OR 0.41, 95% CI 0.22-0.76,  $p=0.004$ ), while consumption every day decreased the chance by 66% (OR 0.34, 95% CI 0.17-0.71,  $p=0.004$ ). Likewise, individuals who consumed citrus fruits (orange, lemon and tangerines) reduced the risk by up to 66%. Consumption of fresh tomatoes every day decreased the chance of oral cavity cancer by 72% (OR 0.28, 95% CI 0.14-0.56,  $p<0.001$ ) (Table 3).

**Table 3** - Multiple binary logistic regression models of lifestyle and dietary habits in oral cavity cancer as compared to controls

Variables	n		OR <sub>adjusted</sub>	95% CI		p
	Case	Control		Lower	Upper	
<b>Smoker</b>						
Never smoked	74	374	1			
Former smoker	101	297	1.54	1.01	2.34	<b>0.043</b>
Current smoker	200	97	7.17	4.52	11.37	<b>&lt;0.001</b>
<b>Schooling</b>						
Illiterate	57	43	1			
Elementary school	229	439	0.40	0.23	0.71	<b>0.002</b>
High school	52	203	0.25	0.13	0.49	<b>&lt;0.001</b>
Higher education	37	83	0.58	0.38	1.22	0.152
<b>Race/skin color</b>						
White	214	370	1			
Non-white	161	398	0.42	0.30	0.59	<b>&lt;0.001</b>
<b>Oral hygiene</b>						
Good	96	331	1			
Reasonable	141	341	0.94	0.64	1.37	0.732
Bad	138	96	2.14	1.34	3.42	<b>0.002</b>
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Normal	156	290	1			
Low weight	112	73	3.78	2.40	5.96	<b>&lt;0.001</b>
Overweight/obese	107	405	1.35	0.95	1.92	0.097
<b>Apples or pears</b>						
Never or <1 time/month	103	87	1			
1 to 3 times/month	74	150	0.58	0.35	0.98	<b>0.043</b>
1 to 2 times/week	109	292	0.51	0.31	0.82	<b>0.006</b>
On most days but not every day	42	147	0.41	0.22	0.76	<b>0.004</b>
Everyday	20	92	0.34	0.17	0.66	<b>0.004</b>
<b>Citrus fruit (oranges, lemons, tangerines)</b>						
Never or <1 time/month	78	48	1			
1 to 3 times/month	77	87	0.84	0.44	1.59	0.582
1 to 2 times/week	117	243	0.52	0.29	0.93	<b>0.026</b>
On most days but not every day	52	182	0.35	0.18	0.67	<b>0.002</b>
Everyday	51	208	0.34	0.17	0.66	<b>0.002</b>
<b>Fresh tomatoes</b>						
Never or <1 time/month	62	35	1			
1 to 3 times/month	39	43	0.65	0.29	1.45	0.291
1 to 2 times/week	105	193	0.43	0.22	0.83	<b>0.012</b>
On most days but not every day	94	234	0.32	0.16	0.62	<b>0.001</b>
Everyday	75	263	0.28	0.14	0.56	<b>&lt;0.001</b>

Multiple binary logistic regression. Model adjusted by the consumption of "vegetables (except potatoes)", "natural fruit juice", "carrot", "raw greens and vegetables", "rice and beans" and "alcohol". Hosmer-Lemeshow = 0.706. BMI: Body Mass Index. OR: Odds ratio. 95% CI: Confidential Interval 95%. Statistical Significance  $p < 0.050$

## Oropharynx cancer

Smoking and drinking currently increased the chance of having oropharyngeal cancer by 18 times compared with individuals who never smoked and never drank (OR 18.26, 95% CI 8.19-40.73,  $p < 0.001$ ). Individuals who smoked or drank in the past presented 4.79 times (95% CI 2.24-10.22,  $p < 0.0001$ ), those who currently smoke but never drank had 3.07 times (95% CI 1.34-7.03,  $p = 0.008$ ) and those who currently smoke and drank in the past had 16.22 times (95% CI 6.93-37.95,  $p < 0.001$ ) higher odds of having oropharyngeal cancer than individuals who never smoked and never drank.

Individuals with poor/bad oral hygiene were twice as likely to have oropharyngeal cancer as those with good oral hygiene (OR 2.1, 95% CI 1.13-3.89,  $p = 0.022$ ). Individuals of nonwhite race/skin color presented half the odds for oropharyngeal cancer as those self-described as whites (OR 0.50, 95% CI 0.32-0.77,  $p = 0.002$ ). Low weight individuals were 4.11 times more likely (95% CI 2.19-7.72,  $p < 0.001$ ) and overweight subjects were 52% less chance of (OR 0.48, 95% CI 0.30-0.77,  $p = 0.002$ ) to have oropharyngeal cancer than those with normal BMI.

Consumption of bananas every day (OR 0.23, 95% CI 0.09-0.55,  $p = 0.001$ ) decreased the odds of oropharyngeal cancer by 77% compared to those who never eat them (Table 4).

**Table 4** - Multiple binary logistic regression models of lifestyle and dietary habits in oropharyngeal cancer as compared to controls

Variables	n		OR <sub>adjusted</sub>	95% CI		p
	Case	Control		Lower	Upper	
<b>Smoking and alcohol interaction</b>						
Never smoked and never drank	12	110	1			
Never smoked, but drank in the past/Never drank, but smoked in the past	9	158	0.56	0.22	1.46	0.236
Smoked and drank in the past	45	87	4.79	2.24	10.22	<0.001
Smokes currently, but never drank	22	72	3.07	1.34	7.03	0.008
Currently smokes and drank in the past	58	22	16.22	6.93	37.95	<0.001
Smokes and Drinks Currently	86	33	18.26	8.19	40.73	<0.001
<b>Oral hygiene</b>						
Good	45	215	1			
Reasonable	100	202	1.51	0.90	2.53	0.118
Bad	87	65	2.10	1.13	3.89	0.019
<b>Race/skin color</b>						
White	126	238	1			
Non-white	106	244	0.50	0.32	0.77	0.002
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Normal	112	189	1			
Low weight	74	30	4.11	2.19	7.72	<0.001
Overweight/obese	46	263	0.48	0.30	0.77	0.002
<b>Bananas</b>						
Never or <1 time/month	34	20	1			
1 to 3 times/month	15	28	0.49	0.16	1.49	0.208
1 to 2 times/week	65	114	0.52	0.22	1.22	0.133
On most days but not every day	48	115	0.31	0.13	0.75	0.009
Everyday	70	205	0.23	0.09	0.55	0.001

Multiple binary logistic regression. Model adjusted by the consumption of "citrus fruits (orange, lemon and tangerines)" and "carrot". Hosmer-Lemeshow = 0.918. BMI: Body Mass Index. OR: Odds ratio. 95% CI: Confidential Interval 95%. Statistical Significance p<0.050.

## Larynx cancer

Smoking in the past (95% CI 1.88-8.24, p<0.001) and the present (95% CI 3.61-18.55, p<0.001) increased by 3.93 and 8.18 times, respectively,

the chances of having laryngeal cancer when compared to those who never smoked. Alcohol consumption in the past increased the chance of this cancer by 2.23 times in relation to those who never drank (95% CI 1.10-4.54,  $p=0.027$ ). The subjects with low weight had approximately three times higher chance (OR 2.89, 95% CI 1.46-5.71,  $p<0.001$ ) and overweight subjects had 54% less chance of laryngeal cancer (95% CI 0.32-0.97,  $p=0.038$ ) than normal subjects.

The higher the consumption of apples and pears, the lower the chance of laryngeal cancer, and consumption on most days and every day decreased the chance by 74% (OR 0.26, 95% CI 0.10-0.66,  $p=0.005$ ) compared to individuals who never or almost never consume these fruits. Consumption of broccoli, cabbage, or collard greens on the majority of days (OR 0.21, 95% CI 0.08-0.57,  $p=0.002$ ) and daily (OR 0.20, 95% CI 0.06-0.66,  $p=0.008$ ) decreased the chance of laryngeal cancer by 79% and 80% (Table 5).

**Table 5** - Multiple binary logistic regression models of lifestyle and dietary habits in laryngeal cancer as compared to controls

Variables	n		OR <sub>adjusted</sub>	95% CI		p
	Case	Control		Lower	Upper	
<b>Smoker</b>						
Never smoked	10	141	1			
Former smoker	70	126	3.93	1.88	8.24	<b>&lt;0.001</b>
Current smoker	71	41	8.18	3.61	18.55	<b>&lt;0.001</b>
<b>Alcohol drinker</b>						
Never drank	19	116	1			
Former drinker	78	100	2.23	1.10	4.54	<b>0.027</b>
Current drinker	54	92	2.10	1.00	4.38	0.050
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Normal	65	118	1			
Low weight	49	30	2.89	1.46	5.71	<b>&lt;0.001</b>
Overweight/obese	37	160	0.55	0.32	0.97	<b>0.038</b>
<b>Apples or pears</b>						
Never or <1 time/month	62	26	1			
1 to 3 times/month	31	62	0.40	0.19	0.84	<b>0.016</b>
1 to 2 times/week	39	116	0.37	0.19	0.75	<b>0.005</b>
On most days but not every day	9	55	0.26	0.10	0.66	<b>0.005</b>
Everyday	10	49	0.26	0.10	0.68	<b>0.006</b>
<b>Broccoli, cabbage, collard greens</b>						
Never or <1 time/month	36	18	1			
1 to 3 times/month	28	31	0.86	0.32	2.30	0.756
1 to 2 times/week	62	116	0.56	0.24	1.36	0.201
On most days but not every day	18	91	0.21	0.08	0.57	<b>0.002</b>
Everyday	7	52	0.20	0.06	0.66	<b>0.008</b>

Multiple binary logistic regression. Model adjusted for the consumption of "carrot" and "schooling". Hosmer-Lemeshow = 0,982. BMI: Body Mass Index. OR: Odds ratio. 95% CI: Confidential Interval 95%. Statistical Significance p<0.050

## Hypopharynx cancer

Smoking increased the odds of hypopharyngeal cancer by almost nine times when compared to those who never smoked (OR 8.74, 95% CI 2.32-32.91, p=0.001). Primary and secondary schooling reduced by 91% of the chance of this type of tumor in relation to illiterate subjects (OR 0.09, 95% CI



0.01-0.67,  $p=0.019$  and OR 0.09, 95% CI 0.01-0.60,  $p=0.013$ ). Subjects with low weight had 34.87 times (95% CI 6.52-186.66,  $p<0.001$ ) and overweight subjects presented 91% less (95% CI 0.02-0.35,  $p=0.001$ ) chance of having hypopharyngeal cancer than those with normal BMI.

Consumption of broccoli, cabbage, or collard greens 1 to 2 times/week decreased the chance of having hypopharyngeal cancer by 69% (OR 0.31, 95% CI 0.11-0.87,  $p=0.026$ ) when compared with those consuming these items fewer than 3 times/month. Likewise, carrot consumption decreased the odds of this tumor by 86% (OR 0.14, 95% CI 0.04-0.44,  $p=0.001$ ). Consumption of fresh fruits almost every day or more reduces the chance of hypopharyngeal cancer by 73% (OR 0.27, 95% CI 0.08-0.96,  $p=0.0042$ ) (Table 6).

**Table 6** - Multiple binary logistic regression models of lifestyle and dietary habits in hypopharyngeal cancer as compared to controls

<b>Model 1 - Demographic and lifestyle characteristics</b>						
<b>Variables</b>	<b>n</b>		<b>OR<sub>adjusted</sub>*</b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
	<b>Case</b>	<b>Control</b>		<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	
<b>Smoker</b>						
Never smoked	5	63	1			
Former smoker	11	48	3.34	0.88	12.72	0.077
Current smoker	27	18	8.74	2.32	32.91	<b>0.001</b>
<b>Education</b>						
Illiterate	10	3	1			
High school	50	76	0.09	0.01	0.60	<b>0.013</b>
≥ Basic education	9	50	0.09	0.01	0.67	<b>0.019</b>
<b>BMI (Kg/m<sup>2</sup>)</b>						
Normal	25	50	1			
Low weight	14	8	3.07	0.91	10.38	0.071
Overweight	4	71	0.09	0.02	0.35	<b>0.001</b>
<b>Model 2 – Food consumption</b>						
<b>Variables</b>	<b>n</b>		<b>OR<sub>adjusted</sub>†</b>	<b>95% CI</b>		<b>p</b>
	<b>Case</b>	<b>Control</b>		<b>Lower</b>	<b>Upper</b>	
<b>Broccoli, cabbage, collard greens</b>						
<3 times/month	22	24	1			
1 to 2 times/week	10	57	0.31	0.11	0.87	<b>0.026</b>
Almost every day or more	11	48	0.34	0.11	1.06	0.064
<b>Carrot</b>						
<3 times/month	28	33	1			
1 to 2 times/week	5	60	0.14	0.04	0.44	<b>0.001</b>
Almost every day or more	10	36	0.51	0.17	1.52	0.228
<b>Fresh fruit</b>						
<3 times/month	17	16	1			
1 to 2 times/week	10	29	0.89	0.25	3.14	0.852
Almost every day or more	16	84	0.27	0.08	0.96	<b>0.042</b>

Multiple binary logistic regression. \* Model adjusted by alcohol consumption. Hosmer-Lemeshow = 0.961. † Model adjusted by consumption of "apple and pear" and "citrus fruits (orange, lemon and tangerine)". Hosmer-Lemeshow = 0.899. BMI: Body Mass Index. OR: Odds ratio. 95% CI: Confidential Interval 95%. Statistical Significance p<0.050

## Discussion

In this study, we observed that the consumption of minimally processed foods decreased the chance of squamous cell carcinoma of the head and neck, especially the consumption of fruits, vegetables, citrus fruits,

tomatoes, cruciferous vegetables, apples, pears and bananas. Minimally processed foods have benefits for the prevention of chronic noncommunicable diseases, as they result in diets with low energy density, low free sugars, low unhealthy fats and salt and high amounts of fiber [22]. For cancer, several mechanisms may be involved in the reduction of this risk as the nutrients and phytochemicals present in these foods may interfere in the different stages of carcinogenesis [16,23].

Evidence has accumulated on the prevention of cancer by bioactives such as lycopene from tomatoes, isothiocyanates in cruciferous vegetables such as broccoli and monoterpenes from citrus fruit [16], as evidenced in the present study. An analysis of 805 cases of oral and pharyngeal cancer has identified that the consumption of flavonoids in the diet reduced the probability of developing tumors by 50% [12] because they regulate the expression and action of several microRNAs in different cancers [16,24,25]. Likewise, the protection found for apples and pears is due to the presence of quercetin, which induces cell cycle arrest and apoptosis [23]. Lycopene, present in tomatoes, has antioxidant action, inhibiting the growth of tumor cells in humans and preventing the proinflammatory production of interleukin 8 (IL-8) induced by smoking [26,27], thereby justifying the possible associations found in this study. In a pooled analysis of ten case-control studies, Leoncini et al. [28] found a 40% reduction in the chance of cancer of the mouth, pharynx and larynx in individuals with higher consumption of carotenoids. Cruciferous consumption was associated with a reduction in the risk of laryngeal and hypopharyngeal cancer in this study probably due to the

presence of natural sulfur compounds known as glucosinolates, which are a nutritional source of thiocyanates and isothiocyanates [23,29]. These molecules can block the action of carcinogens and suppress the expression of neoplasia in initiated cancer cells [29], facilitating the detoxification and excretion of carcinogens, protecting against oxidative stress, inhibiting the proliferation of cancer cells and increasing apoptosis [23]. In addition to the systemic protection of phytochemicals, polyphenols may have local action during the chewing process of food by their contact with tissues, inhibiting the proliferation of cancer cells on the surface of epithelial cells and thus preventing cancer of the mouth [30].

Banana consumption was associated with protective effects for oropharyngeal cancer. This fruit contains several bioactive compounds, such as vitamins, phenolic acids, carotenoids, biogenic amines and phytosterols, which are highly desirable in the diet because they exert antioxidant effects [31,32]. In addition, bananas are widely appreciated in many countries because of their high nutritional value and low cost [33]. Bananas are the most popular fruit in Brazil, being the most consumed food after rice, beans, coffee, bread, salt and beef [30].

The protective effect of fresh fruits can be explained by the numerous bioactive compounds present in these foods. Despite attempts to explain the role of nutrients and phytochemicals in the genesis and prevention of cancer, there is increasing interest in the study of dietary patterns and the evaluation of their synergistic effects [7,34-39], as a diet rich in anti-inflammatory agents

from various dietary sources may help reduce the risk of cancer of the mouth and pharynx [36,40,41].

Combined food chemoprevention strategies produce "pharmacodynamic synergy", where the impact of the phytochemical mixture is more prominent than the impact of isolated phytochemicals [42]. Tseng [43] demonstrated in 2009 that at least 20% of all cancers can be prevented by the consumption of diets rich in vegetables and fruits (> 400 g/day), precisely because this type of food is a mixture of phytochemicals and acts synergistically [43,44]. Many experimental and in vitro studies do not find the same results as studies assessing food consumption in individuals' habits due to the differences inherent in the induced laboratory processes and actual human physiological conditions [37,45].

INHANCE (International Consortium for the Epidemiology of Head and Neck Cancer), with 14852 cases of HNC, identified that the highest overall fruit intake led to the lowest risk of this type of cancer (OR 0.52, 95% CI 0.43-0.62,  $p < 0.01$ ), particularly citrus fruits, apples and pears. Likewise, individuals who had higher vegetable intake had a lower risk of HNC (OR 0.66, 95% CI 0.49-0.90,  $p = 0.01$ ). In addition, consumption of green salad, lettuce and fresh tomatoes more than 7 times per week was associated with lower chance for this tumor [34]. Another study with HNC and smoking identified that higher frequency of fruit and vegetable intake was inversely associated with risk of this cancer in all age groups [7].

Our study did not find significant differences in the consumption of rice and beans in the analyzed topographies. In contrast, the study of Marchioni

et al. [14] in the city of São Paulo showed beans as a protector against oral cancer, with a significant tendency to decrease risk as consumption increased. This lack of association may be due to the high intake of these foods in the study population, as traditional rice and beans remain the basis of Brazilian food [46].

In addition to the data discussed on the consumption of minimally processed foods, other risk factors for HNC identified in this study were similar to those found in the literature. A French multicenter study ICARE (Investigation of occupational and environmental causes of respiratory cancers study) reported that cases of HNC had lower educational levels and higher consumption of tobacco and alcohol than the controls [47]. Individual studies that contributed to the INHANCE consortium reported strong associations between the duration and intensity of tobacco and alcohol use and the risk of HNC, and quitting smoking reduced this risk, although alcohol withdrawal was not clear [11].

Smokers and heavy drinkers have higher levels of inflammation markers [48,49], and it has been shown that the phytochemical diet may be more effective in these individuals [41,48]. Cruciferous extracts induce the action of cytoprotective enzymes, such as glucoraphanin, which promote the detoxification of carcinogenic chemical agents, including benzene, aldehydes and polycyclic aromatic hydrocarbons found in tobacco smoke [50].

Nutritional status at diagnosis was associated with low weight status. According to Magnano et al. [51], malnutrition is a typical characteristic of patients with HNC because they underwent progressive and involuntary

weight loss even before cancer treatment. In our study it was evidenced that 31.1% (n=261) arrive with low weight.

Higher levels of education were deemed a protective factor for HNC [52-55]. It has been suggested that low schooling, low income and non-white race/skin color are associated with HNC development because they operate through pathways related to social determinants of health, lifestyle and behavioral factors, food choices or psychosocial factors [56]. A higher level of education was a determinant of the better quality of the diet of cancer patients [54]; likewise, poor oral hygiene was associated with a higher risk of HNC [57], as found in our study.

Nutrition plays a role in the occurrence of cancer, after smoking and drinking [23]; however, few studies have been conducted in Brazil to investigate the association between diet and HNC [7,14,58-61].

Scientific evidence on the relationship between different topographies of HNC and some types of food and nutrients is still insufficient or inconsistent. Several reasons may explain this situation and may be considered as the limitations of this work, including factors inherent in case-control studies, such as memory bias, that foods and nutrients associated with cancer are consumed many years before the onset of cancer, or that patients may modify their diet during the initial phases of the prediagnosis of the disease [62]. However, in our study regarding the protective effect of minimally processed foods of plant origin for HNC, data supported by strength of association, consistency, biological gradient (dose-response), biological plausibility and consistency of data presented.

In addition, this study is a pioneer in addressing protective foods for HNC risk according to the Food Rating Approach for the Brazilian Population [18] and is one of the largest multicenter studies ever conducted in Brazil for oral cancer research, larynx, oropharynx and hypopharynx, involving three Brazilian states. In contrast, the other studies that investigated diet and the risk of HNC in Brazil only used data from São Paulo [7,14,58,60,61] or Rio de Janeiro [59]. Moreover, the analyses in our study were subdivided into four HNC topographies, seeking to identify if there is heterogeneity in the protective role of minimally processed foods in different tumor locations, which was also distinct from previous studies that focused on oral and oropharyngeal cancers [14,58,60,61] or oral and pharyngeal cancers [59].

## **Conclusions**

Multiple analyses adjusting for smoking, alcohol consumption, poor oral hygiene and low schooling, the consumption of minimally processed foods decreased the chances of developing this type of cancer. The consumption of apples and pears were associated with reduced risk of oral cavity and larynx cancers, citrus fruits and fresh tomatoes were associated with reduced risk of oral cavity cancer, bananas were associated with reduced risk of oropharynx cancer, broccoli, cabbage, collard greens were associated with reduced risk of larynx and hypopharynx cancers, and carrots and fresh fruits were associated with reduced risk of hypopharynx cancer. The findings of our study support the adoption of preventive measures for HNC encouraging the consumption of minimally processed foods, among



them the incentive for public education policies, nutritional status control, oral hygiene, restriction of alcohol consumption and ceasing tobacco use. Promotion of public policies is essential to facilitate access to minimally processed food, providing subsidies such as home and community gardens and free markets, thus strengthening the need to develop and consolidate policies that create environments conducive to healthy behavior.

## Acknowledgments

To all members of the InterCHANGE group (International Consortium on Head and Neck Cancer and Genetic Epidemiology) coordinated by IARC (International Agency for Research on Cancer), and the patients and controls.

## References

- 1 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: continuous update project expert report 2018; 2018. [cited 2016 Jan 6]. Database: figshare [Internet]. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-third-expert-report.pdf>.
- 2 Brazil. Estimating 2018: Incidence of cancer in Brazil / National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva, coordination of prevention and surveillance. Rio de Janeiro: INCA; 2018.
- 3 Curado MP, Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. *Curr Opin Oncol*. 2013;25: 229-234.

- 4 de Munter L, Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102: 420-432.
- 5 Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol.* 2015;51: 727-730.
- 6 Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24: 379-396.
- 7 Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015;44: 169-185.
- 8 Kawakita D, Lee YA, Turati F, Parpinel M, Decarli A, Serraino D, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Int J Cancer.* 2017;141: 1811-1821.
- 9 Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2018;143: 1114-1127.
- 10 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: continuous update project expert report 2007; 2007. [cited 2016 Jan 6]. Database: figshare [Internet]. Available from: [wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/second-expert-report](http://wcrf.org/int/research-we-fund/continuous-update-project-cup/second-expert-report).
- 11 Winn DM, Lee YC, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis.* 2015;21: 685-693.
- 12 Rossi M, Garavello W, Talamini R, Negri E, Bosetti C, Dal Maso L, et al. Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-

- control study from Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16: 1621-1625.
- 13 Bradshaw PT, Siega-Riz AM, Campbell M, Weissler MC, Funkhouser WK, Olshan AF. Associations between dietary patterns and head and neck cancer: the Carolina head and neck cancer epidemiology study. *Am J Epidemiol.* 2012;175: 1225-1233.
  - 14 Marchioni DML, Fisberg RM, Filho JFDG, Kowalski LP, Carvalho MBD, Abrahão M, et al. Dietary factors and oral cancer: a case control study in the metropolitan region of São Paulo, Brazil. *Cad Public Health.* 2007;23: 553-564.
  - 15 Sun L, Subar AF, Bosire C, Dawsey SM, Kahle LL, Zimmerman TP, et al. Dietary flavonoid intake reduces the risk of head and neck but not esophageal or gastric cancer in US men and women. *J Nutr.* 2017;147: 1729-1738.
  - 16 Nosrati N, Bakovic M, Paliyath G. Molecular mechanisms and pathways as targets for cancer prevention and progression with dietary compounds. *Int J Mol Sci.* 2017;18: 2050.
  - 17 Monteiro C, Cannon G, Levy R, Moubarac J, Jaime P, Martins A. NOVA. The star shines bright. *World Nutr.* 2016;7: 28-38.
  - 18 Brazilian Ministry of Health. Dietary guidelines for the Brazilian population. Available in Portuguese, and in Spanish and english translations. Brasília: Ministry of Health; 2014.
  - 19 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, et al. International classification of diseases for oncology: ICD-O. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: WHO; 2013.
  - 20 World Health Organization. Global Health Observatory. Overweight and Obesity. 2000. [cited 2016 Jan 6]. Database: figshare [Internet]. Available \_\_\_\_\_ from: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight/en/).
  - 21 Pan American Health Organization, Division of Promotion and Protection of Health (HPP). Multicentric Health Beinestar and Aging Survey (SABE) in Latin America the Caribbean: Preliminary Report

- [Internet]. In: XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee; 9-11 Jun 2001. 2001 [cited Jan 15]. Available from: [www.opas.org/program/sabe.htm](http://www.opas.org/program/sabe.htm).
- 22 Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN decade of nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. *Public Health Nutr*. 2018;21: 5-17.
  - 23 Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*. 2016;8: E552.
  - 24 Cui J, Zhou B, Ross SA, Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and human health. *Adv Nutr*. 2017;8: 105-112.
  - 25 Ross SA, Davis CD. MicroRNA, nutrition, and cancer prevention. *Adv Nutr*. 2011;2: 472-485.
  - 26 Sakhi AK, Bohn SK, Smeland S, Thoresen M, Smedshaug GB, Tausjo J, et al. Postradiotherapy plasma lutein, alpha-carotene, and beta-carotene are positively associated with survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nutr Cancer*. 2010;62: 322-328.
  - 27 Aghajanpour M, Nazer MR, Obeidavi Z, Akbari M, Ezati P, Kor NM. Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review. *Am J Cancer Res*. 2017;7: 740-769.
  - 28 Leoncini E, Edefonti V, Hashibe M, Parpinel M, Cadoni G, Ferraroni M, et al. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *Eur J Epidemiol*. 2016;31: 369-383.
  - 29 Zamora-Ros R, Beraud V, Franceschi S, Cayssials V, Tsilidis KK, Boutron-Ruault MC, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. *Int J Cancer*. 2018;142: 449-459.

- 30 Chang HP, Sheen LY, Lei YP. The protective role of carotenoids and polyphenols in patients with head and neck cancer. *J Chin Med Assoc.* 2015;78: 89-95.
- 31 Lim YY, Lim TT, Tee JJ. Antioxidant properties of several tropical fruits: a comparative study. *Food Chem.* 2007;103: 1003-1008.
- 32 Singh B, Singh JP, Kaur A, Singh N. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits - a review. *Food Chem.* 2016;206: 1-11.
- 33 Fungo R, Pillay M.  $\beta$ -Carotene content of selected banana genotypes from Uganda. *Afr J Biotechnol.* 2011;10: 5423-5430.
- 34 Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control.* 2012;23: 69-88.
- 35 Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1: 394S-398S.
- 36 Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Garavello W, Serraino D, La Vecchia C. Inflammatory potential of diet and risk of oral and pharyngeal cancer in a large case-control study from Italy. *Int J Cancer.* 2017;141: 471-479.
- 37 Zubair H, Azim S, Ahmad A, Khan MA, Patel GK, Singh S, et al. Cancer chemoprevention by phytochemicals: nature's healing touch. *Molecules.* 2017;22: 395.
- 38 Alam MN, Almoyad M, Huq F. Polyphenols in colorectal cancer: current state of knowledge including clinical trials and molecular mechanism of action. *Biomed Res Int.* 2018;2018: 4154185.
- 39 Kapinova A, Kubatka P, Golubnitschaja O, Kello M, Zubor P, Solar P, et al. Dietary phytochemicals in breast cancer research: anticancer effects and potential utility for effective chemoprevention. *Environ Health Prev Med.* 2018;23: 36.

- 40 Galvao-Moreira LV, da Cruz MC. Oral microbiome, periodontitis and risk of head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2016;53: 17-19.
- 41 Mazul AL, Shivappa N, Hebert JR, Steck SE, Rodriguez-Ormaza N, Weissler M, et al. Proinflammatory diet is associated with increased risk of squamous cell head and neck cancer. *Int J Cancer.* 2018;143: 1604-1610.
- 42 Ullah M, Ahmad A. *Critical dietary factors in cancer chemoprevention.* Switzerland: Springer; 2016.
- 43 Tseng M. Diet, cancer and public health nutrition. *Public Health Nutr.* 2009;12: 737-738.
- 44 World Health Organization/Food and Agriculture Organization for the United Nations. *Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916.* Geneva: WHO/FAO; 2003.
- 45 Subbaramaiah K, Sue E, Bhardwaj P, Du B, Hudis CA, Giri D, et al. Dietary polyphenols suppress elevated levels of proinflammatory mediators and aromatase in the mammary gland of obese mice. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6: 886-897.
- 46 Costa LML, Martins AP, Canella DS, Baraldi LG, Levy RB, Claro RM, et al. Ultra-processed foods and the nutritional dietary profile in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2015;49: 38.
- 47 Radoi L, Paget-Bailly S, Cyr D, Papadopoulos A, Guida F, Tarnaud C, et al. Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. *Cancer Causes Control.* 2013;24: 1437-1448.
- 48 Aldaham S, Foote JA, Chow HH, Hakim IA. Smoking status effect on inflammatory markers in a randomized trial of current and former heavy smokers. *Int J Inflam.* 2015;2015: 439396.
- 49 Volpato S, Pahor M, Ferrucci L, Simonsick EM, Guralnik JM, Kritchevsky SB, et al. Relationship of alcohol intake with inflammatory markers and plasminogen activator inhibitor-1 in well-functioning older

- adults: the health, aging, and body composition study. *Circulation*. 2004;109: 607-612.
- 50 Bauman JE, Zang Y, Sen M, Li C, Wang L, Egner PA, et al. Prevention of carcinogen-induced oral cancer by sulforaphane. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9: 547-557.
- 51 Magnano M, Mola P, Machetta G, Maffei P, Forestiero I, Cavagna R, et al. The nutritional assessment of head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;272: 3793-3799.
- 52 Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer*. 2015;136: 1125-1139.
- 53 Bryere J, Menvielle G, Dejardin O, Launay L, Molinie F, Stucker I, et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: a multilevel analysis from France. *Oral Oncol*. 2017;71: 144-149.
- 54 Kane K, Ilic S, Paden H, Lustberg M, Grenade C, Bhatt A, et al. An evaluation of factors predicting diet quality among cancer patients. *Nutrients*. 2018;10: E1019.
- 55 Stanford-Moore G, Bradshaw PT, Weisler MC, Zevallos JP, Brennan P, Anantharaman D, et al. Interaction between known risk factors for head and neck cancer and socioeconomic status: the carolina head and neck cancer study. *Cancer Causes Control*. 2018;29: 863-873.
- 56 Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol*. 2001;30: 668-677.
- 57 Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wunsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from international head and neck cancer epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol*. 2016;27: 1619-1625.
- 58 Marchioni DM, Gattas GJ, Curioni OA, Carvalho MB. Interaction between dietary intake and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in

- head and neck cancer risk: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2011;27: 379-387.
- 59 Toledo ALAD, Koifman RJ, Koifman S, Marchioni DML. Dietary patterns and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2010;26: 135-142.
- 60 Toporcov TN, Biazevic MG, Rotundo LD, de Andrade FP, de Carvalho MB, Brasileiro RS, et al. Consumption of animal-derived foods and mouth and oropharyngeal cancer. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32: 185-191.
- 61 Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LD, Vaccarezza GF, Biazevic MG, Brasileiro RS, et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? *Nutr Cancer*. 2012;64: 1182-1189.
- 62 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: where we are, where we are going. *Nutr Cancer*. 2006;56: 225-231.



## 4.2 ARTIGO 2 - Submetido Cancer Case & Control

### Changes in body mass index may be a marked surrogate for head and neck cancer: a case-control study conducted in three Brazilian states

#### Author names:

Olivia Perim Galvão De Podestá<sup>1</sup>

Luciane Bresciani Salaroli<sup>2</sup>

Monica Cattafesta<sup>2</sup>

Stela Verzinhasse Peres<sup>1</sup>

José Roberto Vasconcelos De Podestá<sup>3</sup>

Sandra Lúcia Ventorin von Zeidler<sup>4</sup>

José Carlos de Oliveira<sup>5</sup>

Luiz Paulo Kowalski<sup>1</sup>

Mauro Kasuo Ikeda<sup>1</sup>

Paul Brennan<sup>6</sup>

Maria Paula Curado<sup>1\*</sup>

#### Affiliations:

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Sciences of Fundação Antônio Prudente, Cancer Center of A.C.Camargo, São Paulo - SP / BR

<sup>2</sup> Graduate Program in Collective Health, Federal University of Espírito Santo, Vitória - ES / BR

<sup>3</sup> Women's Cancer Association Santa Rita de Cássia Hospital, Vitória - ES / BR

<sup>4</sup> Postgraduate Program in Biotechnology, Federal University of Espírito Santo, Vitória - ES / BR

<sup>5</sup> Association to Combat Cancer in Goiás Hospital Araújo Jorge, Goiânia - GO / BR

<sup>6</sup> International Agency for Research on Cancer, Lyon / FR

\* **Corresponding author:**

Maria Paula Curado

Rua Taguá, 440

Liberdade, São Paulo, SP, 01508-010

Tel +55 (11) 2189-5000

Email: [mp.curado@accamargo.org.br](mailto:mp.curado@accamargo.org.br)

## **Declarations**

**Ethical approval and consent to participate:** This study was approved by the Committee on Ethics in Research in Human Beings of the Antônio Prudente Foundation Cancer Hospital, A.C.Camargo Cancer Center (no. 1670/12b) and by the National Council of Research Ethics (no. 16525). All interviewees signed the Free and Informed Consent Terms, and the research followed the precepts of the Declaration of Helsinki.

**Availability of data and material:** All data generated or analyzed during this study are included in this published article.

**Competing interests:** The authors declare that they have no competing interest.

**Funding:** This study was supported financially by the International Agency for Research on Cancer.

### **Authors' contributions:**

Conception and design: MPC, PB, OPGP; Administrative support: PB, MPC; Provision of study material or patients: JRVP, JCO, LPK, MKI, SLVZ; Collection and assembly of data: OPGP, MPC, SVP, LBS. Data analysis and

interpretation: OPGP, MPC, SVP, MC; Manuscript writing: All authors; Final approval of manuscript: All authors;

**Acknowledgements:** The authors wish to express their appreciation to the members of the International Consortium on Head and Neck Cancer and the International Agency for Research on Cancer, and to the study participants.

### **Cover letter**

Dear Editor,

We would like to submit our manuscript entitled “Changes in body mass index may be a surrogate for head and neck cancer: a case-control study conducted in three Brazilian states” for consideration for publication in your journal. We evaluated the association of nutritional status, represented by BMI measures at 30 years of age, 2 years before diagnosis, and the time of diagnosis, in patients with squamous cell carcinoma of the mouth, larynx, and oropharynx in three Brazilian capitals. This multicenter case-control study was conducted with 1740 subjects and investigated sociodemographic factors, lifestyle factors, and nutritional status in patients with head and neck cancer (HNC) aged 18–80 years in São Paulo (SP), Vitória (ES), and Goiânia (GO), Brazil. Declining BMI in the 2 years before diagnosis increased the chance of having HNC, as critical and minimal weight losses were associated with HNC. The main results of the study is indicates that BMI loss (weight loss) is associated with more chance to have a for head and neck cancer. Therefore, nutritional status through BMI changes it is an important surrogate

specially in high risk individuals' groups such as tobacco and alcohol consumers.

If this article being accepted by this journal it may alert the importance of assessing early nutritional status, especially those with BMI loss in two years before diagnosis of possible head and neck cancer.

We declare that the authors have no conflict of interest related to this research. All authors confirm that they have approved the manuscript for submission.

On behalf of the authors

Cordially,

Olivia Perim Galvão De Podestá

## **Changes in body mass index may be a marked surrogate for head and neck cancer: a case-control study conducted in three Brazilian states**

### **Abstract**

**Background:** Head and neck cancer (HNC) has a great impact on patients' nutritional status, which is impaired by the cancer's limitation of swallowing and speech functions. **Objective:** To evaluate the association of nutritional status at 30 years of age, 2 years before diagnosis, and at the time of diagnosis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, and larynx in three Brazilian capitals. **Methods:** This multicenter case-control study involved 1740 subjects and investigated sociodemographic factors, lifestyle factors, and the nutritional status of patients with HNC aged 18–80 years in São Paulo, Vitória, and Goiânia, Brazil. Each case was paired with two control subjects matched according to age and sex. BMI changes were classified in BMI stable, change between -5 and +5%, BMI loss < -5% and BMI gain > +5%. We compared between cases and controls according to the change in BMI over time using repeated-measures one-way analysis of variance (ANOVA), and unconditional univariate and multiple logistic binary regression were conducted. **Results:** Two years before diagnosis, BMI was lower in the case than in the control group ( $p < 0.001$ ). In the percentage change in BMI between 2 years before and at diagnosis, it is observed that there is a chance OR = 4.19 (95% CI, 2.96 - 5.93) to be the case in individuals who lost <-5% of the BMI. Individuals with BMI loss < -5% in the 2 years before diagnosis were more

likely to have oropharyngeal neoplasia than were those with stable BMI (OR = 5.65, 95% CI = 3.52-8.96). Individuals with BMI loss ( $< -5\%$ ) were almost 5 times more likely to have laryngeal neoplasia compared with those who had BMI stable ( $\geq -5 - \leq +5\%$ ) in the 2 years before diagnosis (OR = 5.19; 95% CI, 3.00–8.97). In general, for HNC BMI loss since 2 years before diagnosis increased the chance of having HNC compared with BMI stable.

**Conclusions:** Decreasing BMI in the 2 years before diagnosis increased the chance of having HNC in this case control study in Brazil. Thus, nutritional monitoring of individuals with potential risk for HNC is needed to be promote early detection of HNC.

**Key words:** Body mass index. Head and neck neoplasm. Lifestyle. Risk factor. Epidemiology.

## 5 CONCLUSÃO

Sabe-se que uma alimentação saudável é capaz de reduzir o risco de muitas doenças inclusive o câncer. Neste estudo analisamos os consumo de alimentos minimamente processados e a presença de CCP em 3 capitais brasileiras em um estudo de casos e controles.

Observamos que o consumo destes alimentos minimamente processados diminuiu as chances do desenvolvimento dos canceres de cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe nestas populações brasileiras.

Os alimentos estudados foram aqueles considerados protetores pela literatura e nossos resultados demonstraram que especialmente as frutas, frutas cítricas, maçãs e peras, banana, tomates, verduras, crucíferas e cenoura, reduzem a chance do CCP. Desta forma, a dieta tem papel importante na prevenção primária do câncer de cavidade oral, laringe, hipofaringe e orofaringe.

Outro achado deste estudo foi a importância do monitoramento do IMC na associação com o CCP identificamos que os casos apresentam uma diferença no estado nutricional dois anos antes e no diagnóstico destes tipos de canceres. Este declínio do IMC dois anos antes do diagnóstico aumentou as chances de CCP, já o ganho moderado ou acentuado de peso no IMC foi inversamente associado.

Nossos resultados suportam as orientações para a adoção de medidas preventivas contra este tumor e, incentivar o consumo de alimentos minimamente processados. É importante o estímulo de políticas públicas de educação para controle do estado nutricional e higiene bucal, e o não consumo de álcool e de tabaco.

Assim, é fundamental o fomento público que vise acesso aos alimentos minimamente processados, oferecendo subsídios que favoreçam o consumo destes alimentos, como hortas domiciliares e comunitárias e feiras livres, fortalecendo, assim, a necessidade de desenvolvimento e consolidação de políticas que criem ambientes promotores de um comportamento saudável.



## 6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aghajanpour M, Nazer MR, Obeidavi Z, Akbari M, Ezati P, Kor NM. Functional foods and their role in cancer prevention and health promotion: a comprehensive review. **Am J Cancer Res** 2017; 7:740-69.

Arribas L, Hurtós L, Taberna M, et al. Nutritional changes in patients with locally advanced head and neck cancer during treatment. **Oral Oncol** 2017; 71:67-74.

Aune D, Keum N, Giovannucci E, et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. **Am J Clin Nutr** 2018; 108:1069-91.

Ballesteros OFM, Heros FA. Epidemiologia del cáncer de laringe en la provincia de Guadalajara. **ORL-DIPS** 2002; 29:172-9.

Bauman JE, Zang Y, Sen M, et al. Prevention of carcinogen-induced oral cancer by sulforaphane. **Cancer Prev Res (Phila)** 2016; 9:547-557.

Beynon RA, Lang S, Schimansky S, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. **Int J Cancer** 2018; 143:1114-27.

Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). **Am J Clin Nutr** 2014; 100 Suppl 1:394S-398S.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA Cancer J Clin** 2018; 68:394-424.

Caan BJ, Feliciano EMC, Kroenke CH. The importance of body composition in explaining the overweight paradox in cancer-counterpoint. **Cancer Res** 2018; 78:15.

Chang HP, Sheen LY, Lei YP. The protective role of carotenoids and polyphenols in patients with head and neck cancer. **J Chin Med Assoc** 2015; 78:89-95.

Chaudhary P, Sharma A, Singh B, Nagpal AK. Bioactivities of phytochemicals present in tomato. **J Food Sci Technol** 2018; 55:2833-49.

Chuang SC, Jenab M, Heck JE, Bosetti C, Talamini R, Matsuo K, et al. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. **Cancer Causes Control** 2012; 23:69-88.

Citak E, Tulek Z, Uzel O. Nutritional status in patients with head and neck cancer undergoing radiotherapy: a longitudinal study. **Support Care Cancer** 2019; 27:239-47.

Cui J, Zhou B, Ross SA, Zemleni J. Nutrition, microRNAs, and human health. **Adv Nutr** 2017; 8:105-12.

Curado MP, Boyle P. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma not related to tobacco or alcohol. **Curr Opin Oncol** 2013; 25:229-34.

Deneuve S, Tan HK, Eghiaian A, Temam S. Management and outcome of head and neck squamous cell carcinomas in obese patients. **Oral Oncol** 2011; 47:631-5.

Ding Y, Yao H, Yao Y, Fai LY, Zhang Z. Protection of dietary polyphenols against oral cancer. **Nutrients** 2013; 5:2173-91.

[FAO]. Food and Agriculture Organization of the United Nations. **Guidelines on the Collection of Information on Food Processing through Food Consumption Surveys**. Rome: FAO; 2015.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. **GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. IARC Cancer Base 2012; 11(1). Available from: <URL:<https://bit.ly/2FCH7yS>> [2018 jul 10].

Freedman ND, Park Y, Subar AF, et al. Fruit and vegetable intake and head and neck cancer risk in a large United States prospective cohort study. **Int J Cancer** 2008; 122:2330-6.

Fritz A, Percy C, Jack A, et al. **International classification of diseases for oncology**: ICD-O. 3<sup>rd</sup> ed. Geneva: WHO; 2013.

Fungo R, Pillay M.  $\beta$ -Carotene content of selected banana genotypes from Uganda. **Afr J Biotechnol**. 2011; 10:5423-30.

Gama RR, Song Y, Zhang Q, et al. Body mass index and prognosis in patients with head and neck cancer. **Head Neck** 2017; 39:1226-33.

Gaudet MM, Olshan AF, Chuang SC, et al. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) Consortium. **Int J Epidemiol** 2010; 39:1091-2002.

Gaudet MM, Patel AV, Sun J, et al. Prospective Studies of Body Mass Index with Head and Neck Cancer Incidence and Mortality. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2012; 21:497-503.

Grossberg AJ, Chamchod S, Fuller CD, et al. Association of Body Composition with Survival and Locoregional Control of Radiotherapy-Treated Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **JAMA Oncol** 2016; 2:782-9.

Hollander DD, Kampman E, Herpen CMLV. Pretreatment body mass index and head and neck cancer outcome: A review of the literature. **Crit Rev Oncol/Hematol** 2015; 96:328-38.

Kawakita D, Lee YA, Turati F, et al. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. **Int J Cancer** 2017; 141:1811-21.

Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsagué X, Vecchia CL, Franceschi S. Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: Analysis from the IARC multinational case-control study. **Int J Cancer** 2006; 118:2293-7.

Leoncini E, Edefonti V, Hashibe M, et al. Carotenoid intake and head and neck cancer: a pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. **Eur J Epidemiol** 2016; 31:369-83.

Lim YY, Lim TT, Tee JJ. Antioxidant properties of several tropical fruits: a comparative study. **Food Chem** 2007; 103:1003-8.

Liu RH. Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. **J Nutr** 2004; 134(12 Suppl):3479S-85S.

Lubin JH, Gaudet MM, Olshan AF, et al. Body mass index, cigarette smoking, and alcohol consumption and cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx: modeling odds ratios in pooled case-control data. **Am J Epidemiol** 2010; 171:1250-61.

Maasland DH, van den Brandt PA, Kremer B, Schouten LJ. Body mass index and risk of subtypes of head-neck cancer: the Netherlands Cohort Study. **Sci Rep** 2015; 5:17744.

Marchioni DM, Fisberg RM, Gonçalves Filho JFD, et al. Dietary factors and oral cancer: a case control study in the metropolitan region of São Paulo, Brazil. **Cad Public Health** 2007; 23:553-64.

Marchioni DM, Gattas GJ, Curioni OA, Carvalho MB. Interaction between dietary intake and GSTM1 and GSTT1 polymorphisms in head and neck cancer risk: a case-control study in Sao Paulo, Brazil. **Cad Saude Publica** 2011; 27:379-387.

Marfell-Jones M, Olds T, Stewart A, Carter L. **International standards for anthropometric assessment**. Potchefstroom. South África: ISAK; 2006.

Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IR, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. **Cad Saude Publica** 2010; 26:2039-49.

Monteiro C, Cannon G, Levy R, Moubarac J, Jaime P, Martins A. NOVA. The star shines bright. **World Nutr** 2016; 7:28-38.

Monteiro CA, Cannon G, Moubarac JC, Levy RB, Louzada MLC, Jaime PC. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutr** 2018; 21:5-17.

Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Munter L, Maasland DHE, Brandt PAVD, Kremer B, Schouten LJ. Vitamin and carotenoid intake and risk of head-neck cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. **Am J Clin Nutr** 2015; 102:420-32.

Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. **Nutrients** 2016; 8:E552.

Nosrati N, Bakovic M, Paliyath G. Molecular mechanisms and pathways as targets for cancer prevention and progression with dietary compounds. **Int J Mol Sci** 2017; 18:2050.

[PAHO]. Pan American Health Organization. Division of Promotion and Protection of Health (HPP). **Multicentric Health Beinestar and Aging Survey (SABE) in Latin America the Caribbean: Preliminary Report**. In: XXXVI Meeting of the Health Research Advisory Committee; 9-11 Jun 2001. Available from: <URL:[http:// www.opas.org/program/sabe.htm](http://www.opas.org/program/sabe.htm)> [2017 jul 10].

[PAHO]. Pan American Health Organization. **Ultra-processed food and drink products in latin america: trends, impact on obesity, policy implications**. Washington DC: PAHO; 2015.

Park SL, Lee YC, Marron M, et al. The association between change in body mass index and upper aerodigestive tract cancers in the ARCAGE project: multicenter case-control study. **Int J Cancer** 2011; 128(6):1449-1461.

Pavia M, Pileggi C, Nobile CG, Angelillo IF. Association between fruit and vegetable consumption and oral cancer: a meta-analysis of observational studies. **Am J Clin Nutr** 2006; 83:1126-34.

Petrack JL, Gaudet MM, Weissler MC, Funkhouser WK, Olshan AF. Body mass index and risk of head and neck cancer by race: the Carolina Head and Neck Cancer Study. **Ann Epidemiol** 2014; 24:160-4e1.

Radoï L, Paget-Bailly S, Cyr D, et al. Body mass index, body mass change, and risk of oral cavity cancer: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. **Cancer Causes Control** 2013; 24:1437-48.

Radoï L, Menvielle G, Cyr D, Lapôte-Ledoux B, Stücker I, Luce D. Population attributable risks of oral cavity cancer to behavioral and medical risk factors in France: results of a large population-based case-control study, the ICARE study. **BMC Cancer** 2015; 15:827.

Rettig EM, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2015; 24:379-96.

Ross SA, Davis CD. MicroRNA, nutrition, and cancer prevention. **Adv Nutr** 2011; 2:472-85.

Rossi M, Garavello W, Talamini R, et al. Flavonoids and the risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2007; 16:1621-5.

Sakhi AK, Bohn SK, Smeland S, et al. Postradiotherapy plasma lutein, alpha-carotene, and beta-carotene are positively associated with survival in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Nutr Cancer** 2010; 62:322-8.

Shivappa N, Hebert JR, Rosato V, Garavello W, Serraino D, La Vecchia C. Inflammatory potential of diet and risk of oral and pharyngeal cancer in a large case-control study from Italy. **Int J Cancer** 2017; 141:471-9.

Singh B, Singh JP, Kaur A, Singh N. Bioactive compounds in banana and their associated health benefits - a review. **Food Chem** 2016; 206:1-11.

Souza AM, Pereira RA, Yokoo EM, Levy RB, Sichieri R. Alimentos mais consumidos no Brasil: Inquérito Nacional de Alimentação 2008-2009. **Rev Saúde Pública** 2013; 47(1 Supl):190S-9S.

Souza MTP, Singer P, Ozorio GA, et al. Resting energy expenditure and body composition in patients with head and neck cancer: An observational study leading to a new predictive equation. **Nutrition** 2018; 51-52:60-65.

Takenaka Y, Takemoto N, Nakahara S, et al. Prognostic significance of body mass index before treatment for head and neck cancer. **Head Neck** 2015; 37:1518-23.

Toledo ALAD, Koifman RJ, Koifman S, Marchioni DML. Dietary patterns and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study in Rio de Janeiro, Brazil. **Cad Saude Publica** 2010; 26:135-42.

Toporcov TN, Biazevic MG, Rotundo LD, et al. Consumption of animal-derived foods and mouth and oropharyngeal cancer. **Rev Panam Salud Publica** 2012a; 32:185-91.



Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LD, et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? **Nutr Cancer** 2012b; 64:1182-9.

Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. **Int J Epidemiol** 2015; 44:169-85.

Vandevijvere S, Monteiro C, Krebs-Smith SM, et al. Monitoring and benchmarking population diet quality globally: a step-wise approach. **Obesity Rev** 2013; 14(Suppl 1):135-49.

Waitzberg DL, Ferrini MT. Exame físico e antropometria. In: Waitzberg DL, editor. **Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica**. São Paulo: Atheneu; 2002. p.255-94.

Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. **Cancer Res** 1985; 45:1-8.

[WHO/AICR]. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: continuous update project expert report 2018**; 2018. Available from: <URL:<https://bit.ly/2Jb63RE>> [2016 jan 6].

[WHO/FAO]. World Health Organization/Food and Agriculture Organization for the United Nations. **Expert report on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases**. WHO technical report series 916. Geneva: WHO/FAO; 2003.

[WHO] World Health Organization. Global Health Observatory. **Overweight and obesity**. 2000. Available from: <URL:<https://bit.ly/2LnJ4mp>> [2018 jan 6].

Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). **Oral Oncol** 2015; 51:727-30.

Zamora-Ros R, Beraud V, Franceschi S, et al. Consumption of fruits, vegetables and fruit juices and differentiated thyroid carcinoma risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) study. **Int J Cancer** 2018; 142:449-59.

## Anexo 1 - Questionário de coleta de dados

### ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE CÂNCER DE BOCA, FARINGE E LARINGE Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida

#### Parte A

Número de identificação BRI-|\_|\_|-|\_|\_|\_|\_|\_|  
(a ser utilizado nos espécimes biológicos) Centro No. do indivíduo

*País:* B RI - Brasil  
*Centros:*  
1. São Paulo  
2. Goiânia  
3. Vitória

*Número do indivíduo* = número consecutivo, por centro

A1 Status |\_|\_|  
(1) Caso; (2) Controle

Prontuário médico No. ....

A2 Nome: .....

A3 Nome da mãe: .....

A4 Hospital [CL]|\_|\_|

A5 Principal razão para a admissão no hospital (diagnóstico principal)|\_|\_|\_|-  
|\_|\_|  
CID-10  
(para pacientes admitidos em ambulatório, somente com suspeita de câncer =  
8888)

A6 Data da admissão no hospital (ou visita)|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|  
Dia Mês Ano

A7 Entrevistador [LC]|\_|

#### Parte B – INFORMAÇÕES GERAIS

B1 Data da entrevista|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|  
Dia Mês Ano

B2 Início da entrevista|\_|\_|h |\_|\_|min

B3 Término da entrevista|\_|\_|h |\_|\_|min

B4 Sexo|\_|

(1) Masculino; (2) Feminino

B5 Qual a sua idade?|\_|\_|

B6 Qual a sua data de nascimento?|\_|\_|-|\_|\_|-|\_|\_|

Dia Mês Ano

B7 Em que cidade ou distrito você mora?

[usar os primeiros dígitos do CEP]|\_|\_|\_|\_|\_|

B8 Há quantos anos você vive nesse lugar?|\_|\_|

(se há menos de um ano, codifique como 00)

B9 Se você mora nesse lugar há menos de um ano, onde você morava antes?

[usar os primeiros 5 dígitos do CEP]|\_|\_|\_|\_|\_|

B10 Você já frequentou a escola?|\_|

(1) Sim (2) Não

B11 Qual o seu grau de escolaridade? [CL]|\_|

(0) Analfabeto

(1) Ensino Fundamental Incompleto

(2) Ensino Fundamental Completo (terminou a 8a série)

(3) Ensino Médio Completo (terminou o 3o colegial)

(4) Ensino Superior Completo

B12 Qual a sua raça (cor da pele)?|\_|

(1) Branco (2) Negro (3) Pardo ou Mulato (4)Amarelo (Asiático) (5)Indígena

### Parte C – HÁBITO DE FUMAR

C1 Você fuma ou já fumou em média um cigarro, um charuto ou um cachimbo regularmente, durante pelo menos 1 ano?

(1)Não, nunca (2) Somente no passado (3) Sim, ainda |\_|

Se Sim ou somente no passado,

C2 Normalmente, quantos cigarros/ por dia, você fuma ou fumava? |\_|\_|

C3 Você fuma ou já fumou charutos?

(1) Sim (2) Não |\_|

C4 Quantos charutos por dia? |\_|\_|

C5 Você fuma ou já fumou cachimbo? |\_|

(1) Sim (2) Não

C6 Quantos cachimbos você fuma por dia? |\_|\_|

C7 Idade em que começou a fumar (isto é, fumando na maioria dos dias) |\_|\_|

Somente para ex-fumantes:

- C8 Idade em que parou de fumar |\_\_|\_\_|  
C9 Você parou de fumar porque estava doente? |\_\_|\_\_|  
(1) Sim (2) Não

#### Parte D – HÁBITOS ALIMENTARES E MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS

D. Antes de você ficar doente, com qual frequência você consumia os seguintes alimentos e bebidas?

- 1=nunca  
2=menos que uma vez por mês  
3=1-3 vezes por mês  
4=uma ou duas vezes por semana  
5=na maioria dos dias, mas não todos os dias  
6=todos os dias

- D1 De maneira geral, com qual frequência você come legumes e verduras (excluindo batatas)? |\_\_|
- D2 Folhas verdes cruas e vegetais |\_\_|
- D3 Brócolis, Repolho, Couve |\_\_|
- D4 Cenoura |\_\_|
- D5 De maneira geral, com qual frequência você come frutas frescas? (Incluindo salada de frutas e suco de frutas [natural]) |\_\_|
- D6 Suco de frutas (natural) |\_\_|
- D7 Maçãs ou peras |\_\_|
- D8 Frutas cítricas (laranja, limão, mexerica) |\_\_|
- D9 Tomates frescos |\_\_|
- D10 Bananas |\_\_|
- D11 Feijão
- D12 Arroz
- D13 Se você se lembra, pode por favor me dizer qual era o seu peso dois anos atrás?|\_\_|\_\_|\_\_| kg
- D14 Qual era o seu peso quando você tinha 30 anos?|\_\_|\_\_|\_\_| kg
- D15 Qual é o seu peso atual? |\_\_|\_\_|\_\_| Kg

D16 Qual é a sua altura?  cm

Parte E – CONSUMO DE BEBIDAS (ÁLCOOL E CHIMARRÃO)

E1 Você ingere ou já ingeriu bebidas alcoólicas? [se 'Não, nunca', vá para a questão E10]

(1) Sim (2) Somente no passado (3) Não, nunca

E2 Quantas vezes por semana você consome ou consumia bebidas alcoólicas?  
0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)

E3 Quantas vezes por semana você consumiu bebidas alcoólicas antes do meio-dia?

0-7 (0 significa nenhuma vez na maioria das semanas)

Para pessoas que consomem bebidas alcoólicas atualmente ou já consumiram no passado

O quanto normalmente você bebe em uma semana?

*Nota: Se o entrevistado responder em um intervalo (exemplo: de 2 a 3 garrafas), usar a maior quantidade (exemplo: 3 garrafas)*

E4 Cachaça ou outros destilados (vodca, uísque, tequila, rum, gim)

doses/semana ou  garrafas/semana

E5 Vinho

taças/semana ou  garrafas/semana

E6 Cerveja

latas/semana ou  garrafas/semana

E7 Qual foi a maior quantidade de cachaça que você já bebeu em um único dia?

garrafas

Se você somente consumia bebidas alcoólicas no passado:

E8 Há quantos anos parou de beber?

E9 Você parou de beber porque estava doente?

(1) Sim (2) Não

E10 Mate (Chimarrão)

Você bebe ou já bebeu chimarrão?

Sim, ainda bebe; (2) Nunca; (3) Somente no passado

E11 Qual é o seu consumo médio diário de chimarrão? |||| mililitros

E12 Em qual temperatura você normalmente bebe ou bebia o chimarrão?   
(1) Frio; (2) Morno; (3) Quente; (4) Muito quente

#### Parte F – EXAME REALIZADO PELO ENTREVISTADOR

##### Medidas Antropométricas

F1 Peso (kg) ||||

F2 Altura (cm) ||||

## Anexo 2 - Parecer consubstanciado do CEP

São Paulo, 14 de maio de 2015.

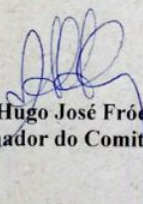
Ao  
**Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**  
**Orientadora: Profa. Dra. Maria Paula Curado**  
**Aluna: Olívia Perim Galvão De Podestá (Doutorado)**

**Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1670/12B**  
**“HÁBITOS NUTRICIONAIS EM PACIENTES PORTADORES DE CARCINOMA**  
**ESPINOCELULAR DE BOCA, LARINGE E OROFARINGE, ANÁLISE DE TRÊS**  
**ESTADOS BRASILEIROS - UM ESTUDO CASO CONTROLE MULTICÊNTRICO”.**

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em reunião de 12/05/2015, **tomaram conhecimento e aprovaram** os seguintes documentos:

- Solicitação de dispensa da submissão da documentação obrigatória e análise ética do projeto acima mencionado por se tratar de um projeto afiliado ao temático intitulado “Estudo de Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil - Estudo InterCHANGE”, registrado neste CEP sob nº 1670/12. O projeto afiliado em referência será Tese de Doutorado da aluna: Olívia Perim Galvão De Podestá.
- Projeto de Doutorado, datado de 14 de março de 2015.

Atenciosamente,

  
**Dr. Antônio Hugo José Fróes Marques Campos**  
**2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa**

1/1



São Paulo, 02 de julho de 2012.

Ao  
Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski.

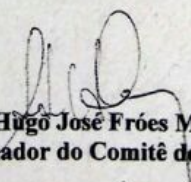
Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 1670/12  
"Estudo de câncer de cabeça e pescoço no Brasil – Estudo InterCHANGE".

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 26/06/2012, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 08/05/2012, **aprovaram** a realização do projeto do estudo em referência, datado de Junho de 2011, os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido para Casos e para Controles, o Questionário Inicial sobre Hábitos e Estilo de Vida e o Questionário de Acompanhamento sobre Hábitos e Estilos de Vida e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com as Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Declaração sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Uso e Destino do Material Biológico, Publicação dos Dados e Propriedades das Informações Geradas;
- Declaração Sobre o Plano de Recrutamento dos Sujeitos de Pesquisa, Circunstâncias e Responsáveis pela Obtenção do TCLE;
- Declaração Sobre a Publicação dos Dados de Pesquisa Utilizando Amostras Fornecidas e Processadas pelo Biobanco do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Biobanco do Hospital AC Camargo;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital A. C. Camargo;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo;
- Lista de Centros Participantes do Estudo;
- Declaração de Concordância do Pesquisador com o Delineamento do Protocolo;
- Aprovação do Estudo no País de Origem;
- Parecer CONEP nº 681/2011, datado de 25 de outubro de 2011;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

**Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas à assistente do CEP dentro de 06 meses.**

Atenciosamente,

  
**Dr. Antonio Hugo José Fróes Marques Campos**  
2º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

**INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES):** Dr. José Carlos de Oliveira

**PESQUISADORES PARTICIPANTES:** Dra. Maria Paula Curado, Biol. Edésio Martins, Dra. Renata de Bastos Ascenço Soares, Dra. Rita de Cássia Gonçalves de Alencar, Dr. Elismauro Francisco de Mendonça, Dr. Antonio de Paula Machado Gontijo, Dr. Alexandre João Meneghini e Enfª. Matinair Siqueira Mineiro.

**TÍTULO:** "Estudo de câncer de cabeça e pescoço no Brasil"

**Área Temática:** Grupo I – Cooperação Estrangeira

**Área de conhecimento:** Ciências da Saúde/Medicina

**Versão do estudo:** Brasil – agosto de 2010

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:** 10 de abril de 2010

**Local de Realização:** Hospital Araújo Jorge/ACCG – Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço – 1º. CENTRO

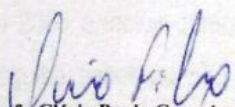
Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa da ACCG **analisou e aprovou** o projeto de Pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e os mesmos foram considerados em acordo com os princípios éticos vigentes.

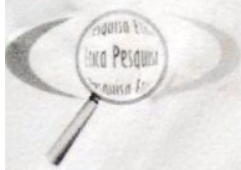
Os pesquisadores deverão aguardar o parecer favorável da CONEP-Comissão Nacional de Ética em pesquisa para inicial o estudo. Este CEP/ACCG fará o encaminhamento do protocolo completo para aquele Conselho.

Em caso de aprovação da CONEP e após iniciar a pesquisa, o Pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEP/ACCG, **relatórios semestrais** do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão (ões) e publicação (ões).

**O não encaminhamento de relatórios semestrais implicará na suspensão imediata da pesquisa e comunicado à CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.**

O CEP/ACCG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (*Manual Operacional Para Comitês de Ética em pesquisa – Item 13*).

  
**Filósofo-Clécio Paulo Carneiro Filho**  
**Vice-Coordenador do CEP/ACCG**



Comitê de Ética em Pesquisa - CIAS  
CENTRO INTEGRADO DE ATENÇÃO A SAÚDE  
Unimed Vitória

Vitória, 27 de junho de 2011.

Projeto No: 318/2011

Parecer: 21/2011  Inicial  Conclusão

**Título: Estudo de Câncer de Cabeça e Pescoço no Brasil**

**Instituição: Hospital Santa Rita de Cássia**

**Pesquisador: José Roberto V de Podestá**

**Grupo e Área Temática Especial: IA**

**Prezado Pesquisador**

Após o recebimento e apreciação do projeto e das respostas as pendências formuladas, seguem as observações deste Comitê:

1. Adequar os objetivos de acordo com hipóteses formuladas em linha com a justificativa do projeto.

**Parecer do CEP:** pendência atendida

2. Incluir, na metodologia os critérios de seleção (inclusão e exclusão) amostral assim como características outras que sejam pertinentes. Explicitar, ainda na metodologia, o estudo piloto, e sua metodologia.

**Parecer do CEP:** Pendência atendida. O estudo piloto não foi contemplado na metodologia, mas é citado na página 17.

3. Justificar ausência do cálculo amostral

**Parecer do CEP:** Pendência atendida. É citado na página 10 (metodologia) que a amostra será de conveniência.

4. Adequar o TCLE à CNS 347/05 de Janeiro 2005 e incluir campos para identificação de quem aplicou o TCLE. É direito inalienável do sujeito de pesquisa saber ou não querer saber sobre seus resultados de exames realizados em sua propriedade biológica, tenha ou não aplicabilidade clínica. Pede-se, portanto, para rever a informação sobre o tema no TCLE.

**Parecer do CEP:** pendência atendida. TCLE devidamente adequado e, sobe nossa avaliação, dentro dos critérios éticos e alinhados com a resolução 196/1996 e suas complementares.



Comitê de Ética em Pesquisa - CIAS  
CENTRO INTEGRADO DE ATENÇÃO A SAÚDE  
Unimed Vitória

5. Corrigir o cronograma

**Parecer do CEP:** pendência atendida. Cronograma corrigido.

6. Incluir Declarações de Infraestrutura de todas as instituições hospitalares participantes, inclusive a do Hospital que assina a Folha de Rosto.

**Parecer do CEP:** pendência atendida. Declarações entregues.

7. Informar no dossiê se as amostras biológicas permanecerão identificadas e no país ou se serão exportadas e/ou desvinculadas dos respectivos sujeitos.

**Parecer do CEP:** pendência atendida

### CONCLUSÃO

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa acima citado, foi considerado:

## APROVADO

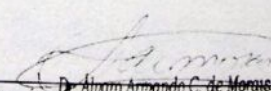
É parecer desse comitê que o referido projeto e demais documentos apresentados, **atende** aos aspectos da Resolução **CNS 196/96** e complementares, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos. Estamos aguardando o parecer final da CONEP.

Foram aprovados os seguintes documentos:

- Projeto de pesquisa versão de 1º de abril de 2011;
- Declaração de infraestrutura versão 27 de abril de 2011;
- Respostas as pendências versão 27 de abril de 2011;

O primeiro relatório de andamento do projeto deverá ser encaminhado a este CEP até o dia 27 de dezembro de 2011.

Atenciosamente,

  
Dr. Alvaro Armando C. de Moraes  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do CIAS

**Consumption of Minimally Processed Foods as Protective Factors in the Genesis of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Brazil (P05-032-19)**

Olívia Galvão-Podestá,<sup>1</sup> Maria Curado,<sup>1</sup> Stela Peres,<sup>1</sup> Luciane Salaroli,<sup>2</sup> Monica Caltafesta,<sup>3</sup> José Roberto Vasconcelos De Podestá,<sup>4</sup> Sandra V v Zeidler,<sup>5</sup> José de Oliveira,<sup>6</sup> Luiz Paulo Kowalski,<sup>1</sup> Mauro Kasuo Ikeda,<sup>1</sup> and Paul Brennan<sup>7</sup>

<sup>1</sup>Postgraduate Program in Oncology of the Fundação Antônio Prudente, A. C. Camargo Cancer Center; <sup>2</sup>University Federal of Espírito Santo; <sup>3</sup>Federal University of Espírito Santo; <sup>4</sup>Associação Feminina de Combate ao Câncer Hospital Santa Rita de Cássia, Vitória - ES/BR; <sup>5</sup>Postgraduate Program in Biotechnology, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo; <sup>6</sup>Associação de Combate ao Câncer em Goiás Hospital Araújo Jorge, Goiânia - GO/BR; and <sup>7</sup>International Agency for Research on Cancer

**Objectives:** The objective of this study was to evaluate the habit of consuming minimally processed foods and the risk of cancer of the mouth, larynx, oropharynx and hypopharynx in three Brazilian states.

**Methods:** A multicenter case-control study integrating INTERCHANGE, which patients with cancer of the mouth, larynx, oropharynx and hypopharynx in Vitória, São Paulo and Goiânia states of Brazil. Was analyzed the sociodemographic characteristics, lifestyle and consumption of minimally processed.

**Results:** We evaluated 2584 subjects (847 cases and 1737 controls).

The higher the consumption of minimally processed foods, the lower the risk of cancer of the oral cavity.

The consumption of apples and pears on every day decreased the chance by 66% (OR 0.34, CI<sub>95%</sub> 0.17-0.71). Likewise, individuals who consumed citrus fruits reduced the risk by up to 66%. Consumption of fresh tomatoes every day decreased the chance of oral cavity cancer by 72% (OR 0.28, CI<sub>95%</sub> 0.14-0.56).

Consumption of bananas every day (OR 0.23, CI<sub>95%</sub> 0.09-0.55) decreased the odds of oropharyngeal cancer by 77% compared to those who never eat them.

The higher the consumption of apples and pears, the lower the chance of laryngeal cancer, and consumption on most days and every day decreased the chance by 74% (OR 0.26, CI<sub>95%</sub> 0.10-0.66).

Consumption of broccoli, cabbage, or collard greens daily decreased the chance of laryngeal cancer by 80% (CI<sub>95%</sub> 0.06-0.66).

Consumption of broccoli, cabbage, or collard greens 1 to 2 times/week decreased the chance of having hypopharyngeal cancer by 69% (OR 0.31, CI<sub>95%</sub> 0.11-0.87). Likewise, carrot consumption decreased the odds of this tumor by 86% (OR 0.14, CI<sub>95%</sub> 0.04-0.44).

**Conclusions:** Even after multiple analyses with highly recognized risk factors for head and neck cancer, the consumption of minimally processed foods decreased the risk of developing this type of tumor, especially the consumption of apples and pears, citrus fruits, fresh tomatoes, bananas, broccoli, cabbage, collard greens, carrots and fresh fruits. Public promotion is essential to facilitate access to minimally processed foods to strengthen the environments that promote healthy behavior.

**Funding Sources:** International Agency for Research on Cancer (IARC).

**Supporting Tables, Images and/or Graphs**