

## Fo.S.A.N. : Gruppo di studio sul Caffè

FONDAZIONE PER LO STUDIO  
DEGLI ALIMENTI E DELLA NUTRIZIONECOMITATO SCIENTIFICO: Michele Analerio, Paolo Cerretelli, Dario Comi, Amlito D'Amicis, Eugenio Del Toma,  
Silvio Garattini, Ermanno Lanzola, Andrea Strata, Gianni Tomassi, Publio Viola.

ANNO 14° - N. 32 - LUGLIO 2010 - Sped. abb postale - 45% - art. 2 comma 20/b legge 662/96 - Filiale di Milano - ELSEVIER Medical Publishing &amp; New Media

FUMO E ALCOOLO:  
I KILLER LEGATI A TUMORI  
TESTA-COLLO

“ La prognosi dei tumori del cavo orale e faringe purtroppo non è molto buona, afferma Alessandra Tavani, ricercatrice all'Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano. Infatti i tassi di incidenza sono abbastanza sovrapponibili a quelli di mortalità. Diverso è il discorso per il tumore della laringe. I principali fattori di rischio sono il fumo e l'alcool che da soli sono responsabili del 75% dei casi di questi tumori (ref 1,2). Studi eziologici confermano questo dato: infatti in Paesi come Francia e Italia, dove il consumo di tabacco e alcool è diminuito, c'è stato, negli ultimi 20 anni, un decremento della mortalità per tumori di tale tipo. Viceversa laddove il consumo di tabacco e alcool è aumentato, (Europa centrale ed Est europeo), il trend è totalmente sfavorevole (vedi tabella 2).

(segue a pagina 2)



# Il caffè protegge moderatamente dal rischio di tumore del cavo orale e faringe

L'analisi combinata di studi caso controllo<sup>1</sup>, inclusi nel consorzio INHANCE (International Head and Neck Cancer Epidemiology) suggerisce una associazione inversa moderata fra consumo di caffè e rischio di Tumore del Cavo Orale e della Faringe.

## Cancro della cavità orale, della faringe, della laringe e caffè, caffè decaffeinato e tè: cosa si sapeva

E' il 1990 quando l'International Agency for Research on Cancer stabilisce che le prove di una associazione tra tumore del cavo orale, faringe e laringe e assunzione di caffè sono insufficienti per raggiungere una conclusione, basandosi sui risultati di sei studi caso-controllo (4). Da allora, per quanto riguarda il tumore di cavo orale e faringe, la relazione tra assunzione di caffè e rischio di tumore della cavità orale e della faringe è stata esaminata in almeno altri due studi prospettici (5,6) e diversi studi caso-

controllo (7-20). I due studi prospettici (5,6) e tre degli studi caso-controllo (9,11,18) documentano una relazione inversa, ma la maggioranza delle ricerche hanno avuto esito contraddittorio, sia per il limitato numero di casi inclusi in ogni studio, sia per il modo differente di raggruppare i vari tipi di tumori testa-collo. Per quanto riguarda il tumore della laringe, uno studio di coorte (21) e cinque studi caso-controllo (13, 22-25) non hanno trovato alcuna relazione. Ci sono poi almeno due altri studi che hanno considerato insieme tutti i tipi di tumore del tratto aerodigestivo superiore, includendo quindi anche il cancro all'esofago: uno studio multicentrico caso-controllo condotto in diversi paesi europei (studio ARCAGE) (26) e uno studio prospettico su uomini giapponesi nel-

(segue a pag. 2)

<sup>1</sup>C. Galeone et al "Coffee and Tea Intake and Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19(7) July 2010

Visitate il sito

<http://www.caffemedicina.it>E-mail: [decoffea@webershandwick.com](mailto:decoffea@webershandwick.com)

Ma se il consumo di alcool e tabacco sono i due maggiori fattori di rischio, un ruolo nell'eziologia di questi tumori possono averlo anche altri fattori legati allo stile di vita, alla dieta e alle caratteristiche genetiche del soggetto.

Lo studio INHANCE, di cui qui di seguito vengono riportati i passaggi e i risultati più salienti, ha esaminato il ruolo di caffè, caffè decaffeinato e tè sul rischio di tumore del cavo orale, faringe e laringe e ha dimostrato che il consumo di caffè può essere protettivo sul rischio di tumore del cavo orale e faringe, probabilmente per alcune componenti presenti nella bevanda. Non ha trovato invece alcuna associazione per il caffè decaffeinato e per il tè e alcuna associazione per nessuna delle tre bevande sul rischio di tumore della laringe.

le Hawaii <sup>(27)</sup>. Nessuna correlazione significativa è stata dimostrata con l'assunzione di caffè.

Per il caffè decaffeinato gli studi sono scarsi, basati su pochi soggetti che consumano poco caffè e sono quindi solo indicativi. Tuttavia sono rassicuranti, in quanto non mostrano alcuna relazione <sup>(18)</sup>.

Per il tè, uno studio prospettico <sup>(28)</sup> e diversi studi caso-controllo <sup>(8, 12-14, 18, 20, 23)</sup> non hanno mostrato una reale correlazione tra assunzione di tè e rischio di tumori del cavo orale, faringe e laringe, mentre i già citati studi ARCADE <sup>(26)</sup> e lo studio prospettico sugli uomini giapponesi alle Hawaii <sup>(27)</sup> mostravano una relazione inversa.

Poiché parte della variabilità dei risultati dipende dallo scarso numero di soggetti incluso in ciascuno studio, si è pensato di analizzare questa relazione negli studi inclusi nell'**International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE)** <sup>(29)</sup>. Infatti questo consorzio **ha messo insieme non i risultati degli studi (come si fa nelle meta-analisi), ma i dati originali di ciascuno studio (pooled-analysis=analisi combinata)**, ottenendo un grosso dataset sul quale poi stimare i rischi di interesse.

## Il lavoro di INHANCE (metodi)

Sono 33 gli studi epidemiologici raggruppati che forniscono dati su 24.571 casi di collo tumore del cavo orale, faringe e laringe e 33.013 controlli provenienti da molti Paesi e regioni. Si includono i carcinomi della cavità orale, della faringe e laringe; si escludono i linfomi, i sarcomi, e i tumori delle ghiandole salivari e nasofaringee <sup>(29)</sup>. Tra i 33 studi, 24 vengono esclusi perché non raccoglievano informazioni né sull'assunzione di caffè né su quella di tè.

**Dei 9 studi caso-controllo rimanenti, tutti riportavano informazioni sulla relazione tra consumo di caffè, caffè decaffeinato, e tè e tumore del cavo orale e della faringe, e 7 sulla relazione con il tumore alla laringe.** Il totale di soggetti inclusi era di 5.139 casi e 9.028 controlli. In dettaglio: per l'analisi della relazione con i tumori di cavo orale e faringe ci si è basati su un totale di 3.915 casi di cancro alla cavità orale e alla faringe (1.191 alla cavità orale, 2.112 all'orofaringe/ipofaringe, e 612 alla cavità orale e faringe non altrimenti specificato=NOS) e 9.028 controlli <sup>(1, 30-37)</sup>; per la relazione con il tumore della laringe su 1.224 casi di tumore

alla laringe e 7.239 controlli da sette studi <sup>(30-36)</sup>. Gli odds ratio combinati (OR) e i relativi intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati calcolati utilizzando modelli di regressione logistica e aggiustati per diversi fattori confondenti.

L'OR per consumo di più di 4 tazze al giorno di caffè è stato calcolato anche negli strati di età, sesso, regione geografica, scolarità, consumo di tabacco, consumo di alcool e assunzione di vegetali e frutta. Nelle analisi stratificate, i fumatori moderati erano definiti come i fumatori di meno di 20 pacchetti/anno (combinazione dei pacchetti di sigarette negli anni e dell'ammontare equivalente di sigari o pipa). I forti fumatori erano i fumatori di più di 20 pacchetti/anno. I bevitori moderati di alcool erano definiti come i bevitori di meno di 3 bicchieri al giorno mentre i forti bevitori erano quelli che bevevano 3 o più bicchieri al giorno. Poiché tra gli studi esisteva eterogeneità valutata statisticamente, per ottenere gli OR combinati sono stati utilizzati i metodi statistici appropriati.

## Il caffè protegge moderatamente dal rischio di tumore del cavo orale e faringe, ma non è associato al tumore della laringe

L'analisi combinata degli studi caso-controllo inclusi in INHANCE, ha trovato una relazione inversa tra consumo di caffè e rischio di tumore alla cavità orale e alla faringe. La protezione era del 16% nei bevitori rispetto ai non bevitori (non significativa), del 39% per i bevitori di più di 4 tazze al

(segue a pag. 3)

<sup>2</sup> Si sono suddivisi i casi in gruppi:

1) cavità orale (includendo la lingua, le labbra, la gengiva, il palato duro, il pavimento della bocca); 2) orofaringee (includendo la base della lingua, le tonsille, il palato molle, le tonsille linguali, ugola, e orofaringee); 3) ipofaringee (includendo il seno piriforme); 4) cavità orale, aree faringee non specificate o che si sovrappongono (in nessun altro modo specificate o NOS); 5) laringe (includendo la glottide, il sovraglottide e il sottoglottide); 6) ghiandole salivari e naso non meglio specificato (includendo lesioni che si sovrappongono non menzionate sopra). Si sono escluse le neoplasie non epiteliali (quali sarcomi e linfomi).



giorno e del 4% per ogni tazza di caffè bevuta in più ogni giorno. La protezione risultava simile nelle varie sottocategorie anatomiche del cavo orale e faringe ed era simile negli strati di consumo di tabacco e di alcool, ma non era rilevata con il tumore della laringe. L'analisi in strati di regione geografica non ha fatto riscontrare differenze di risultati tra gli studi europei e quelli americani, nonostante esistano diverse modalità di consumo tra le due popolazioni in termini di varietà di caffè, tipo di preparazione e/o processo, modelli di consumo ecc. L'analisi statistica ha mostrato che l'esclusione di ciascun studio dall'analisi combinata non ha cambiato in modo rilevante le stime cumulative, mostrando che i risultati non erano condizionati da nessun studio in particolare. Le valutazioni del rischio non cambiavano dopo gli aggiustamenti per il peso corporeo e consumo di frutta e verdura che sono stati inversamente associati con questi tumori in diversi studi (41), e neppure con il consumo di tabacco e alcool, che, come si è detto, sono di gran lunga i fattori di rischio più importanti per questi tumori. Tuttavia, non si possono escludere alcuni errori sistematici di confondimento, recall e causalità inversa. In riferimento ad altri studi che

indagano la relazione del consumo di caffè e del rischio dei tumori del cavo orale e faringe, degli almeno 11 studi casi-controllo non inclusi nel consorzio INHANCE (7, 8, 12-15, 17, 19, 20, 42), uno studio dagli Stati Uniti (12), uno dal Brasile (13) e uno dal Montenegro (19) che prendono in considerazione il tumore alla cavità orale e alla faringe, e sei studi che considerano solo il tumore del cavo orale e dell'ipofaringe (8, 14, 15, 17, 20, 42), non hanno trovato alcuna significativa associazione con l'assunzione di caffè.

I dati sul caffè decaffeinato e sul tè hanno indicato la mancanza di una reale correlazione.

Per poter stabilire se la relazione inversa tra consumo di caffè e rischio di tumore del cavo orale e faringe sia realmente causale occorrono altri studi. **Evidenze a favore di una effettiva associazione inversa derivano da una significativa relazione dose-effetto inversa osservata in questa analisi, dalla coerente associazione nella popolazione americana ed europea (diverse in termini di consumo di caffè, tabacco, alcool e dieta (38-40)), dalla similarità dei risultati nei vari strati di fattori confondenti (età, fumo, alcool, ecc), dall'assenza, nei medesimi studi, di una relazione con il rischio di tumore alla larin-**

**Relazione tra consumo di caffè, caffè decaffeinato e tè e tumore del cavo orale/faringe**

Bevanda	OR (95% intervallo di confidenza)
<b>Caffè</b>	
• Non bevitori	1 (riferimento)
• Bevitori	0,84(0,60-1,18)
• Bevitori >4 tazze	0,61(0,47-0,80)
• Incremento di 1 tazza al giorno	0,96(0,94-0,98)
<b>Caffè decaffeinato</b>	
• Non bevitori	1 (riferimento)
• Bevitori	1,05(0,85-1,29)
• Bevitori di oltre 1 tazza	1,09(0,83-1,44)
• Incremento di 1 tazza al giorno	1,03(0,92-1,15)
<b>Tea</b>	
• Non bevitori	1 (riferimento)
• Bevitori	0,99(0,89-1,11)
• Bevitori >1 tazza al giorno	0,94(0,77-1,16)
• Incremento di 1 tazza al giorno	0,99(0,94-1,04)

Da: C. Galeone et al "Coffee and Tea Intake and Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium" Cancer Epidemiol Biomarkers Prev; 19(7) July 2010

Tuttavia, nonostante l'elevato numero di soggetti incluso nell'analisi combinata, per il caffè decaffeinato, i dati erano limitati: la prevalenza di consumo era bassa e le quantità consumate dai bevitori erano limitate.

Per il tè, anche se i consumi erano più elevati, i Paesi in cui erano stati condotti gli studi non si distinguevano per forti consumi della bevanda. Comunque anche per il tè non si osservava alcuna relazione con nessuno dei tumori considerati.

ge (che ha fattori di rischio simili a quelli del tumore alla cavità orale e alla faringe) (3,22,23). **Tuttavia, mancano ancora dati sui fattori temporali perché non è stato ancora possibile studiare se un consumo prolungato di caffè nel tempo protegga in modo differente da un consumo solo recente o solo nel passato e non vi sono dati certi sui meccanismi biologici responsabili della relazione inversa.**

(segue a pag. 4)



## Potenziali meccanismi biologici che spiegano la relazione inversa tra caffè e tumore del cavo orale e faringe

La relazione inversa tra assunzione di caffè e tumore alla cavità orale e alla faringe può essere messa in relazione a diverse componenti del caffè. In aggiunta alla caffeina (che rappresenta in media solo il 2% delle sostanze chimiche contenute nella bevanda), il caffè contiene più di mille sostanze chimiche (4), di cui alcune con proprietà antimutagene e antiossidanti in modelli animali e sistemi di cultura cellulare (44). Queste includono diversi composti fenolici (come gli acidi cumarici, ferulico, caffeico e clorogenico), melanoidine, e diterpeni (come il cafestolo e kahweolo) (45, 46), la cui concentrazione nella bevanda varia in relazione alla varietà del caffè (arabica o robusta), alla tostatura

e alla preparazione, in quanto il caffè non filtrato contiene una quantità minore di componenti lipidici come i diterpeni (47). **In particolare, il cafestolo e il Kahweolo possono ridurre la genotossicità di alcuni cancerogeni e possono attivare gli enzimi coinvolti nella disintossicazione** (48,49) **come il glutatione S-transferasi e N-acetiltransferasi** (50). Seppur non sia ancora disponibile alcun preciso meccanismo biologico del possibile ruolo benefico del caffè sui tumori specifici (43), l'assunzione di caffè è stata posta in relazione inversa anche con tumori e patologie in varie sedi, quali il tumore primitivo del fegato e la cirrosi epatica (43), il tumore dell'endometrio (52) e forse quello del colon-retto (51).

**Concludendo:** I risultati dello studio INHANCE suggeriscono un'associazione inversa tra l'assunzione di caffè e rischio di tumore alla cavità orale e alla

faringe e offrono una stima quantitativa più precisa della relazione, con una protezione del 4% per ogni tazza di caffè consumata al giorno, sebbene non vi sia ancora certezza sulla causalità della relazione. Certo, bere caffè non può essere considerato una misura preventiva per il tumore del cavo orale e faringe. La vera protezione da questi tumori si ottiene evitando il fumo (o smettendo di fumare) e bevendo non più di 1-2 bicchieri di alcol al giorno per gli uomini e 1 per le donne. Il caffè però è un piacere del quale non solo possiamo godere perché non fa male, ma può anche avere effetti benefici. Dato che il caffè, dopo il te, è la bevanda più consumata al mondo, e, data l'alta incidenza e la scarsa sopravvivenza dei soggetti colpiti dai tumori del cavo orale e faringe, stabilire la causalità della relazione inversa avrebbe una apprezzabile rilevanza in termini di salute pubblica (53).

**Tabella 2 - MORTALITA' PER CANCRO OROFARINGEO  
VARIAZIONI LEGATE AL CONSUMO DI ALCOOL E FUMO  
IN EUROPA ED EST EUROPEO**

Ogni età (su 100 mila abitanti)	Maschi 2000-2004	Maschi 2005-2007	Femmine 2000-2004	Femmine 2005-2007
EUROPA (UE)	5,92%	5,50%	1,14%	1,15%
ITALIA	4,31%	3,71%	1,01%	0,96%
IRLANDA del NORD	2,74%	3,18%	1,12%	1,17%
BULGARIA	4,18%	6,04%	0,81%	1,46%
BIELORUSSIA	9,70%	10,83%	0,72%	0,82%
35-64 anni di età (su 100 mila abitanti)	Maschi 2000-2004	Maschi 2005-2007	Femmine 2000-2004	Femmine 2005-2007
EUROPA (UE)	12,95%	11,89	2,15%	2,14%
ITALIA	7,90%	6,81%	1,70%	1,60%
IRLANDA del NORD	4,09%	5,22%	1,78%	1,92%
BULGARIA	10,50%	13,71%	1,37%	2,42%
BIELORUSSIA	22,01%	24,94%	1,15%	1,86%

Dati Istituto Farmacologico Mario Negri

## Referenze

1. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. *Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer*. *Cancer Res* 1988; 48:3282.
2. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S, Tavani A. *Attributable risk for oral cancer in northern Italy*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:189-93.
3. *Cancers of the oral cavity and pharynx*. In: Mayne ST, Morse DE, Winn DM, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. New York:Oxford Press; 2006.
4. IARC. *Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal*. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. Lyon, France: IARC Press; 1991.
5. Stensvold I, Jacobsen BK. *Coffee and cancer: a prospective study of 43,000 Norwegian men and women*. *Cancer Causes Control* 1994;5:401-8.
6. Naganuma T, Kuriyama S, Kakizaki M, et al. *Coffee consumption and the risk of oral, pharyngeal, and esophageal cancers in Japan: the Miyagi Cohort Study*. *Am J Epidemiol* 2008;168:1425-32.
7. Restrepo HE, Correa P, Haenszel W, Brinton LA, Franco A. *A case-control study of tobacco-related cancers in Colombia*. *Bull Pan Am Health Organ* 1989;23:405-13.
8. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, et al. *Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study*. *Int J Cancer* 1989;43:992-1000.
9. Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, et al. *Nutrition and cancer of the oral cavity and pharynx in north-east Italy*. *Int J Cancer* 1991;47:20-5.
10. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P, Franceschi S. *Dietary indicators of oral and pharyngeal cancer*. *Int J Epidemiol* 1991;20:39-44.
11. Franceschi S, Barra S, La Vecchia C, et al. *Risk factors for cancer of the tongue and the mouth. A case-control study from northern Italy*. *Cancer* 1992;70:2227-33.
12. Mashberg A, Boffetta P, Winkelmann R, Garfinkel L. *Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans*. *Cancer* 1993;72:1369-75.
13. Pintos J, Franco EL, Oliveira BV, et al. *Mate, coffee, and tea consumption and risk of cancers of the upper aerodigestive tract in southern Brazil*. *Epidemiology* 1994;5:583-90.
14. Bundgaard T, Wildt J, Frydenberg M, Elbrond O, Nielsen JE. *Case-control study of squamous cell cancer of the oral cavity in Denmark*. *Cancer Causes Control* 1995;6:57-67.
15. Takezaki T, Hirose K, Inoue M, et al. *Tobacco, alcohol and dietary factors associated with the risk of oral cancer among Japanese*. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:555-62.
16. Uzcudun AE, Retolaza IR, Fernandez PB, et al. *Nutrition and pharyngeal cancer: results from a case-control study in Spain*. *Head Neck* 2002; 24:830-40.
17. Petridou E, Zavras AI, Lefatzis D, et al. *The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma*. *Cancer* 2002;94:2981-8.
18. Tavani A, Bertuzzi M, Talamini R, et al. *Coffee and tea intake and risk of oral, pharyngeal and esophageal cancer*. *Oral Oncol* 2003; 39:695-700.
19. Vlainac HD, Marinkovic JM, Sipetic SB, et al. *Case-control study of oropharyngeal cancer*. *Cancer Detect Prev* 2006; 30:152-7.
20. Heck JE, Sapkota A, Vendhan G, et al. *Dietary risk factors for hypopharyngeal cancer in India*. *Cancer Causes Control* 2008; 19:1329-37.
21. Jacobsen BK, Bjelke E, Kvale G, Heuch I. *Coffee drinking, mortality, and cancer incidence: results from a Norwegian prospective study*. *J Natl Cancer Inst* 1986;76:823-31.
22. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B, et al. *Dietary indicators of laryngeal cancer risk*. *Cancer Res* 1990; 50:4497-500.
23. Zatonski W, Becher H, Lissowska J, Wahrendorf J. *Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study*. *Cancer Causes Control* 1991;2:3-10.
24. Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, et al. *Food groups and laryngeal cancer risk: a case-control study from Italy and Switzerland*. *Int J Cancer* 2002;100:355-60.
25. Zvrko E, Gledovic Z, Ljaljevic A. *Risk factors for laryngeal cancer in Montenegro*. *Arh Hig Rada Toksikol* 2008;59:11-8.
26. Lagiou P, Talamini R, Samoli E, et al. *Diet and upper-aerodigestive tract cancer in Europe: the ARCAGE study*. *Int J Cancer* 2009;124: 2671-6.
27. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. *Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men*. *Int J Cancer* 1995;60: 616-21.
28. Ide R, Fujino Y, Hoshiyama Y, et al. *A prospective study of green tea consumption and oral cancer incidence in Japan*. *Ann Epidemiol* 2007; 17:821-6.
29. Conway DI, Hashibe M, Boffetta P, et al. *Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer: INHANCE—The International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*. *Oral Oncol* 2009;45:743-6.
30. Franceschi S, Talamini R, Barra S, et al. *Smoking and drinking in relation to cancers of the oral cavity, pharynx, larynx, and esophagus in northern Italy*. *Cancer Res* 1990;50:6502-7.
31. Benhamou S, Tuimala J, Bouchardy C, et al. *DNA repair gene XRCC2 and XRCC3 polymorphisms and susceptibility to cancers of the upper aerodigestive tract*. *Int J Cancer* 2004;112:901-4.
32. Bosetti C, Gallus S, Trichopoulos A, et al. *Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091-4.
33. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, et al. *Food groups and risk of oral and pharyngeal cancer*. *Int J Cancer* 1998;77:705-9.
34. Cui Y, Morgenstern H, Greenland S, et al. *Polymorphism of xeroderma pigmentosum group G and the risk of lung cancer and squamous cell carcinomas of the oropharynx, larynx and esophagus*. *Int J Cancer* 2006;118:714-20.
35. Peters ES, McClean MD, Liu M, et al. *The ADH1C polymorphism modifies the risk of squamous cell carcinoma of the head and neck associated with alcohol and tobacco use*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:476-82.
36. Schantz SP, Zhang ZF, Spitz MS, Sun M, Hsu TC. *Genetic susceptibility to head and neck cancer: interaction between nutrition and mutagen sensitivity*. *Laryngoscope* 1997;107:765-81.
37. Hayes RB, Bravo-Otero E, Kleinman DV, et al. *Tobacco and alcohol use and oral cancer in Puerto Rico*. *Cancer Causes Control* 1999; 10:27-33.
38. Morabia A, Wynder EL. *Dietary habits of smokers, people who never smoked, and exsmokers*. *Am J Clin Nutr* 1990;52:933-7.
39. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parazzini F, Decarli A. *Differences in dietary intake with smoking, alcohol, and education*. *Nutr Cancer* 1992;17:297-304.
40. Wynder EL, Hall NE, Polansky M. *Epidemiology of coffee and pancreatic cancer*. *Cancer Res* 1983;43:3900-6.
41. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
42. Guneri P, Cankaya H, Yavuzer A, et al. *Primary oral cancer in a Turkish population sample: association with sociodemographic features, smoking, alcohol, diet and dentition*. *Oral Oncol* 2005;41:1005-12.
43. La Vecchia C, Tavani A. *Coffee and cancer risk: an update*. *Eur J Cancer Prev* 2007;16:385-9.
44. Cavin C, Holzhaeuser D, Scharf G, et al. *Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity*. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1155-63.
45. Daglia M, Papetti A, Gregotti C, Berte F, Gazzani G. *In vitro antioxidant and ex vivo protective activities of green and roasted coffee*. *J Agric Food Chem* 2000;48:1449-54.
46. Anese M, Nicoli MC. *Antioxidant properties of ready-to-drink coffee brews*. *J Agric Food Chem* 2003;51:942-6.
47. Viani R. *The composition of coffee*. In: Garattini, editor. *Caffeine, coffee, and health*. New York: Raven Press; 1993, p. 17-41.
48. Cavin C, Holzhauser D, Constable A, Huggett AC, Schilter B. *The coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol protect against aflatoxin B1-induced genotoxicity through a dual mechanism*. *Carcinogenesis* 1998;19:1369-75.
49. Majer BJ, Hofer E, Cavin C, et al. *Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2)*. *Food Chem Toxicol* 2005;43:433-41.
50. Huber WW, Parzefall W. *Modification of N-acetyltransferases and glutathione S-transferases by coffee components: possible relevance for cancer risk*. *Methods Enzymol* 2005;401:307-41.
51. Je Y, Liu W, Giovannucci E. *Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies*. *Int J Cancer* 2009;124:1662-8.
52. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, et al. *Coffee drinking and endometrial cancer risk: a meta-analysis of observational studies*. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:130-5.
53. Boyle P, Levin B. *World cancer report 2008*. Lyon, France: IARC Press; 2008.