

# RIESGO EPIDEMIOLÓGICO DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN SALUD PERIODONTAL. SOCIEDAD DE LUCHA CONTRA EL CÁNCER, GUAYAQUIL, 2017

## EPIDEMIOLOGICAL RISK OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN PERIODONTAL HEALTH. SOLCA, GUAYAQUIL, 2017

### RISCO EPIDEMIOLÓGICO DO PAPILOMAVÍRUS HUMANO NA SAÚDE PERIODONTAL. CANCER FIGHTING SOCIETY, GUAYAQUIL, 2017

**GABRIELA ZAMBRANO MANZABA, GEOCONDA LUZARDO JURADO**

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil; Guayaquil, Ecuador

#### RESUMEN

**Introducción:** el virus del papiloma humano al afectar la mucosa oral que protege el periodonto, afecta directamente la incidencia y severidad de la enfermedad periodontal que puede llegar al desarrollo de un cáncer bucal. **Métodos:** estudio de prevalencia o transversal. Se seleccionaron de manera aleatoria 406 pacientes de 16 a 90 años, atendidos en el área de otorrinolaringología de SOLCA, Guayaquil, a los cuales se les realizó examen periodontal para determinar el estado de salud periodontal y se revisaron las historias clínicas de cada paciente para tomar los datos de presencia o ausencia del virus papiloma humano, genotipo, presencia o ausencia de carcinoma epidermoide. El tipo de tratamiento que se utilizó fue de radioterapia y/o quimioterapia, mientras que los factores de riesgo fueron alcohol y/o tabaco sobre el cáncer. **Resultados:** de los 406 pacientes del presente estudio, 257 (63%) fueron mujeres y 149 (37%) hombres; 189 pacientes presentaron VPH (+); con respecto al estado periodontal se obtuvieron sanos (23,81%), gingivitis (22,22%) y periodontitis (53,97%). **Conclusión:** se encontró que existe riesgo epidemiológico de la presencia del virus del papiloma humano para la enfermedad periodontal.

**PALABRAS CLAVE:** infecciones por papilomavirus, enfermedades periodontales, epidemiología, carcinoma de células escamosas, gingivitis, periodontitis.

#### ABSTRACT

**Introduction:** the human papillomavirus, by affecting the oral mucosa that protects the periodontium, directly affects the incidence and severity of periodontal disease that can lead to the development of oral cancer. **Methods:** prevalence study or also called cross-sectional study. In 406 patients from 16 to 90 years old that were randomly selected, treated in the otorhinolaryngology area of SOLCA, Guayaquil, who underwent a periodontal examination to determine the periodontal health status and the medical records of each patient were reviewed to take data on the presence or absence of human papillomavirus, genotype, presence or absence of squamous cell carcinoma. The type of treatment used was radiotherapy together or with chemotherapy, while the risk factors were alcohol together or with tobacco on cancer. **Results:** of the 406 patients in the present study, 257 (63%) were women and, 149 (37%) were men; 189 patients had HPV (+); Regarding the periodontal state, healthy (23.81%), gingivitis (22.22%) and, periodontitis (53.97%), were obtained. **Conclusion:** was found that there is an epidemiological risk of the presence of the human papillomavirus for periodontal disease.

**KEYWORDS:** papillomavirus infections, periodontal infections, epidemiology, carcinoma squamous cell, gingivitis periodontitis.

#### RESUMO

**Introdução:** o papiloma vírus humano por afetar a mucosa oral que protege o periodonto, afeta diretamente a incidência e gravidade da doença periodontal que pode levar ao desenvolvimento do câncer oral. **Métodos:** estudo de prevalência ou também denominado transversal. Foram selecionados aleatoriamente 406 pacientes de 16 a 90 anos, atendidos na área de otorrinolaringologia da SOLCA, Guayaquil, que realizaram exame periodontal para determinação do estado de saúde periodontal e os prontuários de cada paciente foram revisados para realização dados sobre a presença ou ausência de papilomavírus humano, genótipo, presença ou ausência de carcinoma espinocelular. O tipo de tratamento utilizado foi radioterapia e / ou quimioterapia, enquanto os fatores de risco foram álcool e / ou tabaco sobre o câncer. **Resultados:** dos 406 pacientes do presente estudo, 257 (63%) eram mulheres e 149 (37%) homens; 189 pacientes tinham HPV (+); Em relação ao estado periodontal, obteve-se saudável (23,81%), gengivite (22,22%) e periodontite (53,97%). **Conclusão:** constatou-se que existe risco epidemiológico da presença do papilomavírus humano para doença periodontal.

**PALAVRAS-CHAVE:** infecções por papilomavirus, infecção periodontal, epidemiologia, carcinoma de células escamosas, gengivite, periodontite

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad periodontal es una patología que involucra a los tejidos de protección y de soporte del diente, afectando el 85% de adultos dentados de 30 a 90 años en Ecuador y al 90% de la población mundial.<sup>1-4</sup> Basados en la teoría de la "infección focal" que surgió a principios del siglo XX, varios estudios han relacionado a la enfermedad periodontal como un factor de riesgo para la prevalencia de enfermedades sistémicas, como las cardiovasculares, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, diabetes, partos prematuros y embarazos pretérminos.<sup>5-9</sup> El virus del papiloma humano (VPH), es el virus de transmisión sexual más común, aunque poco conocido y cuenta con más de 150 serotipos. En relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y bajo riesgo oncológico. La gran mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas y no originan ninguna manifestación clínica o morfológica.<sup>10-12</sup> En condiciones normales la pared de la mucosa bucal juega un papel protector contra agentes patógenos como el VPH, los cuales han sido relacionados con diversos tipos de carcinomas epiteliales. Entre los cuales se encuentra genotipos,<sup>6,11,16,18</sup> de tumores de cabeza y cuello como el carcinoma epidermoide. Aquí radica la importancia de su estudio y manejo adecuado de severidad de la enfermedad periodontal que puede llegar al desarrollo de un cáncer.<sup>13-14</sup>

En 1863, Virchow consideraba en su hipótesis que el cáncer se origina de los sitios de inflamación crónica, y la evidencia posterior ha indicado que la inflamación es un componente crítico de la progresión del cáncer. Según esta teoría, se puede vincular la relación entre cáncer enfermedad periodontal, dicha relación ha ido ganando interés de muchos autores como es el caso de Tezal et al, que en el 2005 sugirió la relación entre las mismas.<sup>15-20</sup> Esta investigación permitirá incrementar el conocimiento acerca de manifestaciones orales, ayudará a los profesionales de estomatología a la realización de diagnósticos durante la consulta odontológica. Además, permitirá determinar cuándo es el momento preciso y adecuado de remitir a los pacientes a interconsulta con el médico especialista.

## METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo prevalencia o transversal, donde se analizaron 406 pacientes de 16 a 90 años que asistieron al área de otorrinolaringología del hospital de SOLCA durante el periodo de enero a noviembre de 2017.

Los criterios de inclusión que se utilizaron fueron pacientes entre 19 a 90 años y que cuenten con el consentimiento informado y decidan participar en la investigación.

Los de exclusión fueron pacientes menores de 19 años y mayores de 90 años que hayan sido admitidos en SOLCA.

A cada paciente se le realizó un examen clínico periodontal para establecer la indemnidad periodontal por medio del nivel de inserción clínica basada en la clasificación de la Asociación Americana de Periodoncia (1999); se les aplicó revelador de placa bacteriana para establecer su porcentaje.<sup>21,22</sup> Se revisaron las historias clínicas de cada paciente y se tomaron datos sobre presencia o ausencia del virus del papiloma humano (VPH), genotipos del VPH, presencia o ausencia de carcinoma epidermoide, tipo de tratamiento: radioterapia y/o quimioterapia y factores de riesgo: alcohol y/o tabaco.<sup>23,26</sup>

## RESULTADOS

Se evaluó periodontalmente un total de 406 individuos de los cuales 257 (63%) fueron mujeres y 149 (37%) hombres; luego de la recopilación de la información a partir de las historias clínicas, 189 pacientes obtuvieron un diagnóstico de VPH positivo, distribuidos en 122 (30,05%) del género femenino y 67 (46,55%) del género masculino.

Del universo evaluado se diagnosticaron con carcinoma epidermoide a 154 individuos que corresponde al 37,93%, de los cuales 84 (20,69%) fueron mujeres y 70 (17,24%) fueron hombres. Al relacionar el diagnóstico de carcinoma epidermoide y VPH (+) se obtuvo un total de 84 individuos (21,42%), dichos resultados se fraccionaron en 46 mujeres (11,33%) y 41 hombres (10,1%). Con respecto al estado periodontal: sanos 78 pacientes (19,21%) 11,58% género masculino y 7,64% género femenino. Gingivitis 64 (15,76%) 9,85% género masculino y 5,91% género femenino. Periodontitis 264 (65,02%), 42,12% género masculino y 22,91% género femenino.

De los 189 pacientes con diagnóstico positivo de VPH según el rango de edad, (Figura 1), la mayor prevalencia se presentó en el grupo de 26 a 45 años con 52 individuos que corresponde al 12,81%; mientras que el grupo de 16 a 25 años presentó menor prevalencia con 17 pacientes (4,19%). Valor P: 0,003.

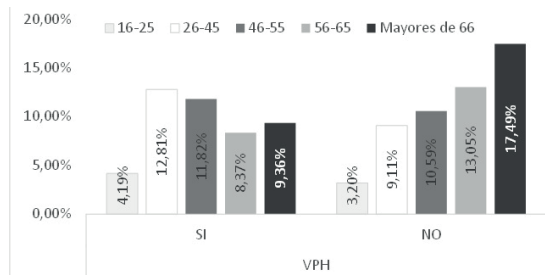


Figura 1. Distribución de pacientes con VPH (+) en relación con la edad.

De los 154 pacientes con diagnóstico de carcinoma epidermoide según el rango de edad, la mayor prevalencia de carcinoma epidermoide se presentó en el grupo de mayores de 66 años con 58 pacientes (14,29%); mientras que en el grupo de 16 a 25 años presentó menor prevalencia con 6 pacientes (1,48%). Valor P: 0,001. (Figura 2).

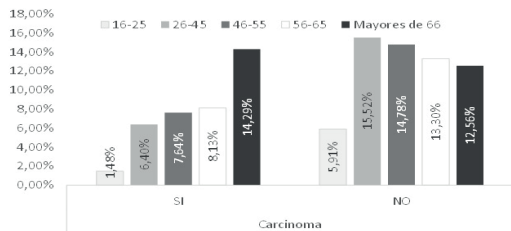


Figura 2. Distribución de pacientes con carcinoma epidermoide en relación con la edad.

En el grupo de pacientes con VPH (+), la periodontitis se presentó con alta prevalencia en ambos géneros, siendo mayor en el género masculino con 39 (58,21%); la gingivitis se evidenció levemente mayor en el género femenino con 29 (23,77%). Se establece que el VPH (+) influye en el estado periodontal con un valor P: (0,028), OR: (1,56) IC: (1,03-234), (Figura 3).

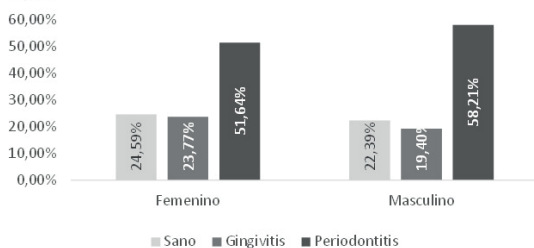


Figura 3. Relación de pacientes con VPH (+), género y estado periodontal.

En el grupo de pacientes con carcinoma epidermoide, la periodontitis se presentó con alta prevalencia en ambos géneros, siendo mayor en el género femenino con 156 (67%); la gingivitis se evidenció levemente mayor con individuos 30 (20%), en el mismo género, por lo que se evidencia que el carcinoma epidermoide no influye en el estado periodontal, valor P(0,234), IC (0,50-1,18), OR (0,77), (Figura 4).

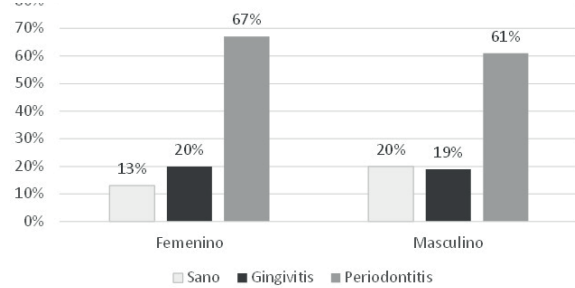


Figura 4. Relación de pacientes con carcinoma epidermoide, género y estado periodontal.

La periodontitis se presenta en pacientes con consumo de tabaco como factor de riesgo con 212 (68%) p:0,73, OR:0,9 (IC:0,51-1,61); alcohol 209 (66%) P=(0,826) OR: (1,07) IC (0,58-1,97); la mala higiene se presentó en el 81% de pacientes, en relación al tratamiento realizado: con radioterapia 99 (63%) P: (0,5), OR:0,85 (0,5-1,4) y quimioterapia 99 (63%), P: (0,282) OR:(0,53 IC 0,52 -1,4), quimioterapia P: (0,28) (OR:0,75, IC: 0,45-1,26), estableciéndose una muy leve asociación con el alcohol. P: (0,8), (Figura 5).

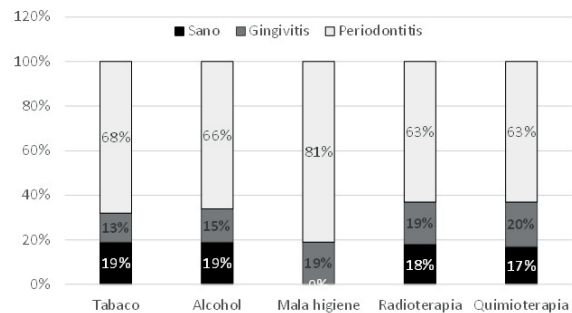


Figura 5. Relación de los factores de riesgo asociados al estado periodontal y carcinoma epidermoide.

En el grupo que presentó carcinoma epidermoide y VPH (+), 87 (21,42%) pacientes en relación al estado periodontal se presentó: sanos 17,24%, gingivitis 25,29% y presentando asociación con la periodontitis con el 57,47% Valor P=(0,700) OR= 1.15 IC (0,56-2,34) RR 1.12 IC (0,62 - 2,04), (Figura 6).

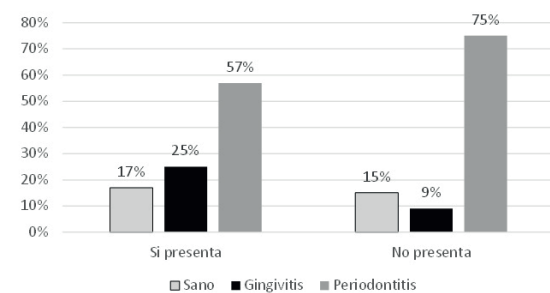


Figura 6. Relación de pacientes con Carcinoma Epidermoide - VPH (+), género y estado periodontal.

## DISCUSIÓN

En un estudio realizado en Cuba por Estrada P. y et al. (2015) se examinaron 75 individuos para determinar la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en la cavidad bucal por un examen colposcópico y estudio citológico e histopatológico; se obtuvieron 75 (50%) de género femenino y 75 (50%) de género masculino, en relación al rango de edad con mayor prevalencia se encontró que los pacientes de 21-30 años del género femenino con 18 (24,0%) y del género masculino 30 (40%), mientras que en menor prevalencia los de 51 años con 7 (9,3%) en el género masculino y en el género femenino solo 6 (8%).<sup>27</sup> Al comparar estas evidencias, llama la atención que dentro de las muestras realizadas en el presente estudio, el rango de edad que mayormente por el VPH coincide con otros estudios, afectando al mismo rango de edad, de 26 a 45 años con un 52 (12,81%) de pacientes y en menor prevalencia de 16-25 años correspondiente a 17(4,19%) de pacientes, es decir la presencia del VPH (+) posee mayor influencia en pacientes entre la segunda a tercera década, teniendo un incremento notable de contagio por diferentes factores ya sea falta de conocimiento, protección, entre otras.<sup>28</sup>

En el estudio realizado en Nueva York por Souza G et al. (2014), se examinaron 94 (57,89%) individuos para determinar el carcinoma epidermoide en la cavidad bucal por un examen y estudio de tipos de ADN, se obtuvieron 87 (93%) de género masculino y 6 (6,5%) de género femenino, en relación al rango de edad con mayor prevalencia se encontró que los pacientes de 50 a 64 años, mientras que en menor prevalencia los de 46 a 59 años con 53(32,31%) (P=0,83). Estos datos llaman la atención en comparación con nuestro estudio que de 154 (37,93%) pacientes con carcinoma epidermoide, la mayor prevalencia la presentan pacientes mayores de 66 años 58(14,29%); mientras que con menor prevalencia de 16 a 25 años con 6 (1,48%), P: (0,001).<sup>29</sup> Comparando con los porcentajes obtenidos, la mayor prevalencia de carcinoma epidermoide se encuentra entre la quinta y sexta década, mientras tanto el rango de edad que menor prevalencia presenta carcinoma epidermoide no coincide con el estudio de Souza G et al. (2014), uno de los motivos por el cual se estima que los valores salieron diferentes con el estudio de Souza G (2014) es por la población estudiada y rango de edades diferentes.<sup>30</sup>

Rossello F et al. (2014) observó que el virus del papiloma humano y la enfermedad periodontal por medio de un estudio citológico y moleculares

de amplificación de ácidos nucleicos por reacción en cadena de la polimerasa, por medio de tres tipos de una de ellas fue de escobillados por paciente, dos de un mismo sitio periodontal (epitelio externo de encía y epitelio interno del surco/bolsa periodontal) y el otro de lengua. Se obtuvieron 30 (100%) pacientes de género femenino, en relación con estado periodontal: gingivitis 12 (40%), periodontitis 11 (36,67%) salud 7 (23,33%). En el presente estudio la periodontitis se presentó con mayor prevalencia en ambos géneros, 39 (58,21%); la gingivitis se evidenció levemente mayor en el género femenino 29 (23,77%); y con salud periodontal 15 (22,39%). Estas cifras están lejos de los porcentajes de este estudio, además la forma de diagnosticar fue diferente a nuestro estudio, por lo que se estima que si existe una relación entre el VPH y la enfermedad periodontal por el hecho que comparten los mismos epitelios.<sup>31,32</sup>

Wen B. En el (2014) en un estudio realizado en Taiwán observó mediante el sangrado de las piezas dentarias y sensibilidad que la enfermedad periodontal correlaciona un mayor riesgo de incrementar el cáncer bucal como es el caso del carcinoma epidermoide. Se obtuvieron 45583 (50.7%) de género femenino en relación con el estado periodontal con mayor prevalencia gingivitis. Por otro lado, mostraron mayor riesgo de padecer periodontitis con 26288 (50,8%) género masculino (P=0,0001). Queda demostrado que la periodontitis se presentó con alta prevalencia en ambos géneros, siendo mayor en el género femenino 56 (66,67%); la gingivitis se evidenció levemente mayor, igualmente en el género femenino 17 (20,24%) (P=0,234), salud periodontal 11 (13,1%). Se establece que existe una estrecha relación con este estudio a pesar de la diferencia de número de pacientes en el estudio de Wen B et al. (2014), fue mayor que la del actual estudio.

Por otra parte, Laprice C. et al (2016), en su estudio realizado en Canadá, observó mediante espejos bucales el sangrado, color, tamaño y consistencia de la encía. Obtuvieron 426 (100%) donde los pacientes que consumían alcohol y tabaco presentaron inflamación gingival moderada y severa con mayor prevalencia 126 (69,2%) género masculino y con menor prevalencia 63 (47,4%) género femenino. En el presente estudio la periodontitis se asocia a la mala higiene bucal en un 261 (81%); al consumo de tabaco 212(68%) OR (0,9) (P=0,734): a la ingesta de alcohol 209 (66%) OR: (1,07) (P=0,826). Las cifras no coinciden con el estudio de Laprice C. (2016), todos estos datos evidencian la fuerte



relación entre los del consumo del alcohol, tabaco y mala higiene con el aumento de la enfermedad periodontal y el cáncer.

### CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El diagnóstico de VPH (+) se presentó con mayor prevalencia en el grupo de 26 a 45 años, mientras que el carcinoma epidermoide tuvo mayor incidencia en el grupo de mayores de 66 años. Dentro del grupo de pacientes con VPH (+), la mayor prevalencia de gingivitis se presentó en el género femenino y la periodontitis se presentó en el género masculino; se establece que el VPH (+) influye en el estado periodontal con un RR (1,56), valor P (0,028), IC (1.03-234).

Como resultado de este estudio se concluye que en los pacientes con carcinoma epidermoide, la gingivitis y la periodontitis se presentaron con mayor intensidad en el género femenino, en este caso se establece que el carcinoma epidermoide no influye en el estado periodontal con un RR (0,77), valor P (0,234), IC (0,50-1.18). Sin embargo la periodontitis se presentó asociada al genotipo del virus del papiloma humano; levemente asociada al consumo de alcohol, no pudo establecerse una asociación con la mala higiene, radioterapia y quimioterapia; por lo cual, se establece que el genotipo si está asociado a la gingivitis y a la periodontitis.<sup>33-34</sup>

En base a este estudio se recomienda profundizar la relación de los factores de riesgo sistémicos de la enfermedad periodontal en los pacientes con cáncer, con respecto a las manifestaciones bucales y el sitio donde se origina el VPH (+) y carcinoma epidermoide para saber con que severidad la enfermedad avanza.

Los odontólogos deben estar capacitados para poder diagnosticar el virus del papiloma humano y su correlación con el carcinoma epidermoide, en especial cuando se observa en la cavidad bucal por lo que puede ir acompañada de otra manifestación bucal como xerostomía, sangrado, caries, movilidad dental entre otras. Por ello, se recomienda siempre la interconsulta entre el médico y odontólogo.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morales A, Bravo J, Baeza M, Berlingar B, Gamonal J. Las enfermedades periodontales como enfermedades crónicas no transmisibles: Cambios en los paradigmas. *Rev Clin Periodoncia Implantol Rehabil Oral* 2016;9(2):203-207.
- Ramires Ch, Karol G. Possible Link Between Chronic Periodontal Disease and Central Nervous System Pathologies. *Rev. ODOVTOS-Int. J. Dental S.C* 2014;16: 23-31.
- Cruz P, Peña A, Marrero K, Soca P. Factores de riesgo de cáncer bucal. *Rev. cubana Estomatol* 2016; 53(3): 128-145.
- Poul E, Petersen & Pierre c. Baehni. Periodontal health and global public health. *Rev. Periodontology* 2000 2012; 60:7-14.
- Estrada G, Filiu M, Heredia E, Pruna M, Jiménez R. Infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal. *Rev. MEDISAN* 2015; 19(3): 300-306.
- Zeng X, Deng A, Li Ch, Xia L, Niu Y, Leng W. Periodontal Disease and Risk of Head and Neck Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Rev. Plos ONE* 2013; 8(10): 17.79017. doi:10.1371/journal.pone.0079017.
- Carvajal P. Enfermedades periodontales como un problema de salud pública: el desafío del nivel primario de atención en salud. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2017; 9(2): 177-183.
- Cháirez P, Vega M, Zambrano G, García A, Maya I, Cuevas J. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat* 2015; 9(2): 233-238.
- Botero J, Bedoya E. Determinantes del diagnóstico periodontal. *Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral* 2010; 3 ( 2 ): 94-99. Disponible en:
- García G, García K, Burgos R, Almeida F, Ruiz J. Genotypes distribution of human papillomavirus in cervical samples of Ecuadorian women. *Rev. bras. Epidemiol* 2016; 19(1): 160-166.
- Antón M, Pérez S. Cáncer oral: Genética, prevención, diagnóstico y tratamiento. Revisión de la literatura. *Av. Odontoestomatol* 2015; 31 (4): 247-259.
- Shield K, Ferlay J, Jemal A, Sankaranarayanan R, Chaturvedi A, Bray F, Soerjomataram I. The Global Incidence of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012. *CA CANCER J CLIN* 2017; 67:51-64.
- Zerón A. Nueva clasificación de las enfermedades periodontales. *Revista ADM* 2001; LVIII (1):16-20.
- Souza Gypsyamber D. et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *J Clin Oncol* .2014; (32):2408-2415.
- Broglie Martina A. Et al. Evaluation of type-specific antibodies to high risk-human

- papillomavirus (HPV) proteins in patients with oropharyngeal cancer. *Rev. Oral Oncology* 2017; (70):43-50.
16. Rossello Liliana. Et al. Human papilloma virus in oral mucosa and its association with periodontal status of gynecologically infected women. *Acta Odontol. Latinoam.* 2014; (27): 82-88.
  17. B. W. Wen. Cancer risk among gingivitis and periodontitis patients: a nationwide cohort study. *Rev. QJ Med.* 2014; (107):283-290.
  18. Laprise C. Et al. Periodontal diseases and risk of oral cancer in souther India: Results from the Hence Life study. 2016. *Int. J. Cancer:* (139): 1512-1519.
  19. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia del papilomavirus humano en la cavidad oral. *Av Odontoestomatol.* 2010;26(2).
  20. Zuo Ch. Et al. Tooth loss and risk of oral squamous cell carcinoma in Chinese Han population. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(11):21893-21897.
  21. Yousef A. Aljehani. Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature. *International Journal of Dentistry.* 2014; ID 182513: (1-9)
  22. Gelwan E. Et al. Nonuniform Distribution of High-risk Human Papillomavirus in Squamous Cell Carcinomas of the Oropharynx. *Rev. Am J Surg Pathol.* 2017; (41).
  23. Ortiz-Rubio A y cols. Manejo odontológico de las complicaciones orales como resultado de la terapia contra el cáncer. *Revista ADM* 2016; 73 (1): 6-10.
  24. Jiménez Ana María. Et al. Regulation of human oncogenes' expression by human papillomavirus (HPV) 16 E6 protein. *Journal of Metallomics and Nanotechnologies.* 2015; (1): 25-29
  25. Allie K. Adams. Et al. DEK promotes HPV positive and negative head and neck cancer cell proliferation. *Rev. Oncogene.* 2015. 34(7): 868-877.
  26. Grace C. Et al. Review of the Clinical and Biologic Aspects of Human Papillomavirus-Positive Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *Int J Radiation Oncol Biol Phys.* 2014 ( 88):761-770.
  27. Kevin D. Et al. The Global Incidence of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012. *Cancer J Clin.* 2017; (67):51-64.
  28. Diana Nitescu. Et al. Relation between Chronic Periodontitis and Prevalence of Head-Neck Carcinoma in Association with Quality of Life. *Balk J Dent Med.* 2015; (19):145-149.
  29. Zhengyu Zeng. Prevalence and Genotype Distribution of HPV Infection in China: Analysis of 51,345 HPV Genotyping Results from China's Largest CAP Certified Laboratory. *Journal of Cancer.* 2016, (7).
  30. Ludmila G Entiauspe. High incidence of oncogenic HPV genotypes found in women from Southern Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2014; (45): 689-694.
  31. Camargo M. Et al. Human papillomavirus detection in women with and without human immunodeficiency virus infection in Colombia. *BMC Cancer.* 2014; (14):451.
  32. Felipe Cardemil M. epidemiología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Rev Chil Cir.* 2014; (66):614-620.
  33. Paolo Boffetta. Carcinogenic effect of tobacco smoking and alcohol drinking on anatomic sites of the oral cavity and oropharynx. *Int. J. Cancer.* 1992; (52):530-533.
  34. Rado 1L, Luce D. A review of risk factors for oral cavity cancer: the importance of a standardized case definition. *Community Dent Oral Epidemiol* 2012. © 2012 John Wiley & Sons A/S. doi: 10.1111/j.1600-0528.2012. 00710.x.