

Correlação do Papilomavírus Humano com o Carcinoma Epidermoide Bucal: Revisão Sistemática

Correlation of Human Papillomavirus with Oral squamous cell carcinoma: Systematic Review

Ana Paula Veras Sobral^I | Híttalo Carlos Rodrigues de Almeida^{II} | Jéssica Pereira de Sá Fontes^{II}

RESUMO

Objetivo: Verificar através de revisão sistemática da literatura a correlação entre o Papilomavírus Humano (HPV) e o Carcinoma Epidermoide Bucal. **Método:** Busca ativa nas bases de dados LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO através dos descritores: “Carcinoma Epidermoide Bucal” (Oral carcinomas e carcinoma oral de células escamosas) e “Papilomavírus Humano” (Human Papillomavirus e Virus del Papiloma Humano) entre janeiro de 2000 até fevereiro de 2014 nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola. **Resultados:** Nos estudos analisados, o tipo de HPV mais prevalente é o de baixo risco (6 e 54) e o de alto risco (16), sendo encontrado em lesões localizadas na língua e assoalho de boca em pacientes do sexo masculino, faixa etária acima de 60 anos e não-tabagistas. **Conclusões:** São necessários estudos que permitam considerar o HPV como agente causal do carcinoma epidermoide bucal, pois, na literatura, a presença de diversos carcinógenos, atuando concomitantemente, impede conclusões precisas e apontam para uma ação sinérgica do HPV com outros carcinógenos que, de fato, potencializaria o desenvolvimento de uma neoplasia maligna.

Descritores: Papilomavírus Humano; Carcinoma Epidermoide Bucal;

ABSTRACT

Objective: To determine through a systematic review of the literature the correlation between the Human Papillomavirus (HPV) and oral squamous cell carcinoma . **Method:** Active search in the databases LILACS, MEDLINE , PubMed and SciELO using the descriptors : “Oral squamous cell carcinoma” and “ Human Papillomavirus ” between January 2000 until February 2014 in Portuguese, English and Spanish . **Results:** In the studies reviewed, the most prevalent type of HPV is low risk (6 e 54) and high risk (16), being found in lesions on the tongue and floor of mouth in male patients , age over 60 years and nonsmokers. **Conclusions:** Studies are needed that allow consider HPV as the causative agent of oral squamous cell carcinoma, because in the literature the presence of several carcinogens , acting concurrently , prevents accurate conclusions and point to a synergistic action between HPV and other carcinogens that actually potentiate developing a malignancy .

Descriptors: Human Papillomavirus; Oral squamous cell carcinoma; Polymerase Chain Reaction.

INTRODUÇÃO

O câncer de boca é um problema de saúde pública em muitas partes do mundo. No Brasil, é o quinto tumor maligno mais frequente entre os homens com 11.280 novos casos estimados para o ano de 2014 de acordo com o Instituto Nacional de Câncer; considerando-se apenas a variante histológica do carcinoma epidermóide, ou de células escamosas, ou espinocelular – (CECB)¹. O diagnóstico precoce desta enfermidade é o principal meio de prevenção, mas na maioria das vezes, seu diagnóstico apenas acontece em estados mais avançados, diminuindo as chances de vida dos acometidos pela doença².

O perfil do portador de câncer de boca é de paciente do sexo masculino, acima de 40 anos, consumidor de tabaco e álcool e/ou trabalhador exposto ao sol (considerando-se o câncer de lábio inferior)^{1,2,3}. O uso de tabaco e álcool é considerado fator de risco primário para o desenvolvimento dos carcinomas epidermóides bucais em homens e mulheres das mais diversas regiões do mundo, sendo o fumo o principal fator associado ao desenvolvimento destas neoplasias. Fatores intrínsecos, tais como imunossupressão, deficiências nutricionais e influência genética também são sugeridos³.

Alguns pacientes não perfazem esse perfil; principalmente os pacientes jovens, não etilistas e não tabagistas; nesses o curso clínico da doença é mais agressivo. Estima-se que entre 15 e 20% dos pacientes acometidos por CECB são não fumantes². Neste contexto a infecção pelo HPV tem sido reconhecida como fator de risco individual para o desenvolvimento de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço, sendo relacionada ao desenvolvimento de lesões em pacientes que não apresentam os fatores de risco clássicos, como o tabagismo e o etilismo.

Diversos fatores podem interferir na detecção do vírus HPV no carcinoma CECB, estes vão desde o método de identificação até o tipo de material analisado (fresco ou parafinado)^{3,4} refletindo numa variação de resultados que é atribuída a diferença de sensibilidade dos métodos empregados^{3,4,5,6}, fatores epidemiológicos dos grupos de pacientes examinados^{7,8,9}, diferentes localizações anatômicas^{4,9,10}, variações de tamanho da amostra^{7,9} e tipo de material analisado³. Com base no exposto, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura para avaliar a correlação entre o Papilomavírus Humano e o CECB, abordando os métodos de identificação mais eficazes na detecção do vírus, bem como os fatores de risco, características clínicas e anatomopatológicas.

METODOLOGIA

Bases de dados e estratégia de busca

A pesquisa foi realizada nas bases de dados eletrônicas: LILACS, MEDLINE, PubMed e SciELO, através da consulta pelos descritores: “Carcinoma Epidermóide Bucal” “Carcinoma Espinocelular” e “Carcinoma de Células Escamosas” (Oral carcinoma e Carcinoma de Células Escamosas) e “Papilomavírus Humano” (Human Papillomavirus e Virus del Papiloma Humano). O período de pesquisa incluiu estudos publicados entre janeiro de 2000 até fevereiro de 2014 nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola.

Tipos de estudos incluídos

Os artigos identificados pela estratégia de busca foram avaliados pelos autores, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão: texto na íntegra, tempo de busca de janeiro de 2000 até

janeiro de 2014, população-alvo (idade entre 18-65 anos), tipo de estudo (sem delimitação), localização do câncer de boca (sem delimitação, para a região anatômica estudada); relação positiva do câncer com HPV de baixo risco (6 e 54) e alto risco (16 e 18) e métodos de identificação do HPV (sem delimitação). Foram excluídos do estudo: os artigos que apresentavam a relação do HPV com outras lesões bucais que não fosse o carcinoma epidermóide bucal; detecção do HPV em mucosa genital; população menor de 18 anos; estudos de revisão de literatura e artigos publicados fora do período temporal delimitado.

RESULTADOS

Considerando a pesquisa somente pelo descritor “Carcinoma Epidermóide Bucal” foram encontrados 11.592 publicações científicas na MEDLINE, 894 no PubMed, 350 no LILACS e 2.965 no SciELO; e somente pelo descritor “Papilomavírus Humano” foram encontrados 6.969 publicações científicas na MEDLINE, 30.660 no PubMed, 692 na LILACS e 147 no SciELO. Quando da combinação dos descritores “Carcinoma Epidermóide Bucal” e “Papilomavírus Humano”, foram encontrados 84 publicações científicas na MEDLINE, 16 no PubMed,

15 na LILACS e um no SciELO. No total 116 artigos, entretanto após a avaliação apenas cinco estudos contemplaram os critérios de inclusão, sendo três no LILACS, um no MEDLINE e um no Pubmed. O total de artigos excluídos está demonstrado na figura 1.

A medida de idade para os pacientes com CECB é de 50 anos (variando entre 41 a 59 anos). Em relação à localização anatômica, houve maior taxa de detecção do vírus em lesões de língua (29.1%), seguida pelas de assoalho bucal (19.7%)³. Com relação a raça, estudos apresentam que não existe correlação significativa ^{5, 6, 13,14}.

Porém, em relação ao sexo, houve predominância no sexo masculino^{15, 16}. O estudo de Simona-
to¹⁵ (2006) detectou a presença do HPV em 17,2% das suas amostras, sendo 100% do sexo masculino e o estudo de Monsele¹⁶ (2007) verificou a presença de HPV em 20% das suas amostras, sendo 75% do sexo masculino e 25% do sexo feminino.

Além da influência da idade e sexo do paciente, um dos principais fatores para o desenvolvimento do CECB é o fumo. Cerca de 90% dos pacientes são tabagistas, porém apenas 11.5% são positivos para o HPV¹⁷, enquanto que os 10% restantes possuem cerca de 70% de positividade. Os tipos de HPV presentes são de 60% para o de baixo risco (6 e 54) e 75% para o de alto risco (16). A tabela 1 apresenta a descrição individual de cada estudo abordado nessa revisão.

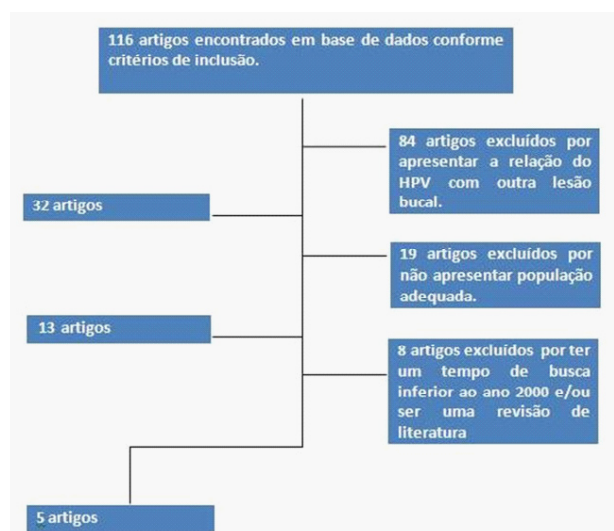


Figura 01 - Fluxograma dos artigos excluídos

TABELA 01: Análise dos artigos incluídos: título, autores, amostra, método de identificação do HVP e resultados obtidos.

Título/Autores/Ano da publicação	Amostra	Método de identificação do HPV	Resultados
Detecção do HPV por nPCR em carcinomas epidermóides de assoalho bucal e sua correlação com variáveis clínico-patológicas, fatores de risco e sobrevida. Simonato et al., 2006. ¹⁵	29 casos de carcinoma epidermóide de assoalho bucal obtidos de blocos de parafina. 27 casos do sexo masculino e 2 do feminino. Em relação à idade, 23 pacientes pertenciam a faixa etária abaixo de 60 anos e 6 pacientes acima dos 60 anos.	Nested-PCR	Detecção do HPV tipo 16 em 17.2% (5 de 29) dos casos. 100% das amostras positivas foram do sexo masculino, tendo maior prevalência em pacientes não tabagistas com mais de 60 anos de idade.
Application of the PCR method for identification of the HPV in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Monsele et al., 2007. ¹⁶	20 casos de carcinoma epidermóide obtidos de blocos de parafina. Todos os casos levantados pertenciam a pacientes do sexo masculino e pertencia a faixa etária acima de 60 anos.	PCR	Detecção do HPV tipo 16 e 18 em 20% (4 de 20) dos casos.
Comparison between two methods for human papillomavirus DNA detection in lip squamous cell carcinoma. Demathé, et al., 2010. ¹⁸	30 casos de carcinoma epidermóide de lábio obtidos de blocos de parafina. 26 casos do sexo masculino e 4 do feminino. Em relação à idade, 14 pacientes pertenciam à faixa etária abaixo de 60 anos e 16 pacientes acima dos 60 anos.	PCR e Nested PCR	Detecção do HPV tipo 6 em 6,6% (2 de 30) dos casos utilizando a técnica PCR. Na técnica nPCR houve a detecção do HPV tipo 6 e 54 em 43,3% (13 das 30 amostras)
Detecção do HPV (Papilomavírus Humano) em Carcinoma Epidermóide Bucal: Estudo Caso-Controlle. Reis, T.A, 2009. ¹⁹	50 casos de carcinoma epidermóide obtidos de blocos de parafina. 37 casos do sexo masculino e 13 do feminino. Em relação à idade, houve uma variação entre 36 a 84 anos.	Nested-PCR	Detecção do HPV tipo 6, 44, 54 e 55 (baixo risco) e 16 e 31 (alto risco) em 22% (11 de 50) dos casos.
Comparative study between the presence of DNA of Human Papillomavirus detected by PCR and Koilocytosis in Patients with squamous cell carcinoma of the mouth. Marciano et al., 2009. ²⁰	90 casos de carcinoma epidermóide obtidos de blocos de parafina. As amostras pertenciam a pacientes de ambos os sexos e de idade variantes entre 30 a 60 anos.	PCR	Detecção do HPV tipo 6, 44, 54 em 31,11% (28 de 90) dos casos.

DISCUSSÃO

Estudos sobre a correlação entre HPV e o câncer de boca mostraram uma variação de porcentagem, como pode ser observado na Tabela 2. Resultados discrepantes podem ser explicados pelas diferentes metodologias utilizadas, características epidemiológicas distintas dos pacientes estudados e dificuldade em se realizar estudos individualizados de acordo com os diversos sítios anatômicos na região de cabeça e pescoço¹⁵. Além disso, a presença do HPV se torna mais evidente e/ou sensível à identificação em tecido fresco (51.6%) do que incluído em parafina (21.7%), uma vez que os processos de formolização, parafinização e desparafinização podem ser capazes de degradar o DNA, dificultando a identificação viral^{3,15}.

Clinicamente, a prevalência do HPV em carcinomas epidermóides de boca também é variável

de acordo com os sítios anatômicos específicos de acometimento da lesão. Miller e White³ mostraram uma maior taxa de detecção do vírus em lesões de língua (29.1%), seguida pelas de assoalho bucal (19.7%). Entretanto, Nemes et al.¹¹ e Cruz et al.¹² relataram, respectivamente, 60.6% e 85.7% de tumores HPV-positivos em assoalho bucal.

Assim como a localização anatômica, a idade também é um fator importante. O estudo feito por Reis¹⁹ apresentou variação de idade entre 36 a 84 anos, sendo 85% detectados na faixa etária acima de 60 anos. Monsele¹⁶ (2010) verificou a presença do HPV no câncer bucal em 20% das suas amostras, sendo 100% pacientes com idade acima de 60 anos. Com relação à raça, não houve correlação significativa. Em relação ao sexo a predominância é no sexo masculino^{5,7,12,14,25} em comparação ao sexo feminino^{9,26}.

TABELA 02: Prevalência do HPV em estudos com câncer de boca

Estudo	Método de detecção	Tipo de Material	HPV +	%
Gillison et al, 2000 ²¹	PCR	Tecido fresco	10/84	12
Sisk et al, 2000 ¹⁷	PCR	Tecido fresco	11/22	50
Bouda et al, 2001 ²²	nPCR	Tecido parafinado	18/19	94,7
Uobe et al, 2001 ²³	In situ PCR	Tecido parafinado	20/20	100
Nagpal et al, 2002 ²⁴	PCR	Tecido fresco e Tecido parafinado	37/110	33,6
Ringstrom et al, 2002 ²⁵	PCR	Tecido fresco	2/41	4,9
Chang et al, 2003 ²⁶	Hemi-PCR	Tecido parafinado	51/103	49,5
Ritchie et al, 2003 ¹⁴	Hemi-PCR	Tecido parafinado	10/94	10,6
Sugiyama et al, 2003 ²⁸	PCR	Tecido parafinado	30/86	34,9
Baez et al, 2004 ²⁹	PCR	Tecido fresco	13/36	25
Correnti et al, 2004 ⁹	PCR	Tecido Parafinado	8/16	50
Smith et al, 2004	hemi-nPCR	Células exfoliadas	19/130	15
Zhang et al, 2004 ⁵	PCR	Tecido parafinado	54/73	74
Ibieta et al, 2005 ⁷	nPCR	Tecido fresco	21/50	42
Tachezy et al, 2005 ¹⁰	PCR	Tecido parafinado	3/12	25
Campisi et al, 2006 ⁸	nPCR	Células exfoliadas	24/63	38,1
Nemes et al, 2006 ¹¹	PCR	Tecido parafinado	33/79	42
Rivero e Nunes, 2006 ⁶	PCR	Tecido fresco e tecido parafinado	0/40	0
Simonato, 2006 ¹⁵	nPCR	Tecido parafinado	5/29	17,2
Monsele, 2007 ¹⁶	PCR	Tecido parafinado	4/20	20
Reis, 2009 ¹⁹	nPCR	Tecido parafinado	11/50	22
Marciano, 2009 ²⁰	PCR	Tecido parafinado	28/90	25,2

O tabagismo é considerado fator principal no desenvolvimento do CECB e cerca de 90% dos pacientes são tabagistas, porém apenas 11.5% são positivos para o HPV15,16, enquanto que os 10% restantes possuem cerca de 70% de positividade e com presença dos tipos 4, 54 e 16. Com isso, há indícios que o HPV seja um fator importante no desenvolvimento do câncer em pacientes não tabagistas^{12,26}, pois o fumo, normalmente, induz uma maior queratinização do epitélio, o que, por sua vez, torna as mucosas da cavidade bucal e orofaringe mais resistentes a traumas secundários, proporcionando um efeito protetor a infecção pelo HPV13.

O estudo de Simonato (2006)¹⁵ apresenta que o HPV infecta as células epiteliais e causa, na maior parte das vezes, proliferações epiteliais benignas na pele e em mucosas, denominadas de verrugas.

Porém, em alguns casos estas alterações podem ser malignas pelo efeito carcinogênico de alguns subtipos de HPV. A carcinogênese pelo HPV resulta da expressão de dois genes virais, E6 e E7 que interferem com a função das proteínas Rb e p53 da célula hospedeira. A proteína E6 estimula a degradação da proteína p53 que são consideradas críticas para o desenvolvimento de tumores, uma vez que essa proteína está relacionada ao controle do ciclo celular, principalmente ao induzir apoptose quando ocorre alguma alteração nuclear.

A susceptibilidade genética do indivíduo é, sem dúvida, um dos fatores mais importantes que estão associados à gênese do câncer bucal e sua relação com HPV^{23, 24}. Na carcinogênese, o HPV, provavelmente, infecta as células da camada basal dos epitélios através de micro-lesões. Ao se dividirem, algumas células permanecem na camada basal e outras continuam o processo de diferenciação nas camadas superiores. Contudo, o vírus necessita que a célula apresente certo grau de diferenciação para a formação do capsídeo, pois, o promotor para a transcrição do RNAm da proteína formadora deste, é mediada apenas em células diferenciadas. Os anticorpos para a proteína p53 apenas reagem com a forma mutante desta proteína, neste caso demonstrando um alto grau de proliferação e avanço das alterações celulares por incorporação do genoma viral ao funcionamento celular.

Com o avanço da tecnologia e o advento de novas técnicas moleculares, a detecção de HPV tornou-se cada vez mais precisa, permitindo correlacionar o vírus ao desenvolvimento de alguns tipos de câncer, com maior ênfase para o carcinoma espinocelular bucal. Apesar da grande variedade de técnicas de biologia molecular empregadas para detecção do HPV, como captura híbrida, ensaios de Southern, Northern e dot blot, hibridização in situ, o nosso estudo concluiu que a reação em cadeia da polimerase (PCR) é a mais eficaz na identifica-

ção¹⁵. A nPCR, conhecida como Nester-PCR, é uma técnica considerada altamente sensível para a detecção do HPV, uma vez que detecta o vírus mesmo quando existe um número pequeno de cópias de DNA viral, sendo bastante eficaz em estudos com tecido parafinado.

CONCLUSÕES

São necessários estudos que permitam considerar o HPV como agente causal do carcinoma epidermóide bucal, pois, na literatura a presença de diversos carcinógenos, atuando concomitantemente, impede conclusões precisas e apontam para uma ação sinérgica do HPV com outros carcinógenos que de fato potencializaria o desenvolvimento de uma neoplasia maligna.

REFERÊNCIAS

- 1 Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção a Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2012: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2013.
- 2 Hennessey, P. T.; Westra, W.H; Califano, J.A. Human papillomavirus and head and neck squamous cell carcinoma: recent evidence and clinical implications. *J Dent Res*, v. 88, p. 300-6, 2009.
- 3 Miller C.S., Johnstone B.M.. Human papillomavirus as a risk for oral squamous cell carcinoma, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:622-35.
- 4 Ha P.K., Califano J.A., The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15(4):188-96.
- 5 Zhang Z.Y., Sdek P, Cao J., Chen W.T., Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(1):71-4.
- 6 Rivero E.R.C., Nunes F.D., HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population: amplification by PCR. *Braz Oral Res* 2006;20(1):21-4.
- 7 Ibieta B.R., Lizano M., Frias-Mendivil M., Barrera J.L., Carrillo A., Ruiz- Godoy L.M., et al. Human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma in Mexican population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(3):311-5.
- 8 Campisi G., Giovannelli L., Calvino F., Matranga D., Colella G., Di Liberto C., et al. HPV infection in relation to OSCC histological grading and TNM stage. Evaluation by traditional statistics and fuzzy logic model. *Oral Oncol* 2006;42(6):638-45.
- 9 Correnti M., Rivera H., Cavazza M.E., Detection of human papillomaviruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. *Oral Dis* 2004;10(3):163-6.
- 10 Tachezy R., Klozar J., Salakova M., Smith E., Turek L., Betka J., et al. HPV and other risk factors of oral cavity/oropharyngeal cancer in the Czech Republic. *Oral Dis* 2005;11(3):181-5.
- 11 Nemes J.A., Deli L., Nemes Z., Marton I.J., Expression of p16INK4A, p53, and Rb proteins are independent from the presence of human papillomavirus genes in oral squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(3):344-52.
- 12 Cruz I.B., Snijders P.J., Steenberg R.D., Meijer C.J., Snow G.B., Walboomers JM, et al. Age-dependence of human papillomavirus DNA presence in oral squamous cell carcinomas. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 2006;32B(1):55-62.

- 13 Smith E.M., Ritchie J.M., Summersgill K.F., Klusmann J.P., Lee J.H., Wang D., et al. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer* 2004;108(5):766–72.
- 14 Ritchie J.M., Smith E.M., Summersgill K.F., Hoffman H.T., Wang D., Klusmann J.P., et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003;104(3): 336–44.
- 15 Simonato, L.S. Detecção do HPV por nPCR em carcinomas epidermóides de assoalho bucal e sua correlação com variáveis clínico-patológicas, fatores de risco e sobrevida, Araçatuba, SP, 2006.
- 16 Monsele, J.C., Barancelli M., Silva, S.O., Carli, J.P., Trentin, M.S., Linden, M.S.S., Kreutz, L.C., Silveira, D.A. Application of the PCR method for identification of the HPV in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Revista Odontol* v. 17, n. 34, jul./dez. 2009.
- 17 Sisk E.A., Bradford C.R., Jacob A., Yian C.H., Staton K.M., Tang G., et al. Human papillomavirus infection in “young” versus “old” patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2000;22(7):649–57.
- 18 Demathé, A., Bernabá D.G., Garcia, J.F., Nunes, C.M., Miyahara, G.I., Comparison between two methods for human papilomavírus DNA detection in lip squamous cell carcinoma Araçatuba, SP, 2010.
- 19 Reis, T.A., Detecção do HPV (papiloma Vírus Humano) em carcinoma epidermoide bucal: Estudo Caso-Controle, Uberlândia, SP, 2009.
- 20 Marciano, T.L., Miyahara, G.I., Demathé, A., Camilo Júnior, D., Biasoli, E.R., Estudo Comparativo entre a Presença do DNA do Papilomavírus Humano Detectado Através da PCR e a Coilocitose em Pacientes com Carcinoma Epidermóide de Boca. Araçatuba, SP, 2009.
- 21 Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20.
- 22 Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, et al. “High risk” HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa. *Mod Pathol* 2000;13(6):644–53.
- 23 Uobe K, Masuno K, Fang YR, Li LJ, Wen YM, Ueda Y, et al. Detection of HPV in Japanese and Chinese oral carcinomas by in situ PCR. *Oral Oncol* 2001;37(2):146-52.
- 24 Nagpal JK, Patnaik S, Das BR. Prevalence of high-risk human papilloma virus types and its association with p53 codon 72 polymorphism in tobacco addicted oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients of Eastern Indian. *Int J Cancer* 2002;97(5):649-53.
- 25 Ringstrom E, Peters E, Hasegawa M, Posner M, Liu M, Kelsey KT. Human papillomavirus type 16 and squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2002;8(10):3187–92.
- 26 Chang JY, Lin MC, Chiang CP. High-risk human papillomaviruses may have an important role in non-oral habits-associated oral squamous cell carcinomas in Taiwan. *Am J Clin Pathol* 2003;120(6):909–16.
- 27 Ritchie JM, Smith EM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang D, Klusmann JP, et al. Human papillomavirus infection as a prognostic factor in carcinomas of the oral cavity and oropharynx. *Int J Cancer* 2003;104(3): 336–44.
- 28 Sugiyama M, Bhamal UK, Dohmen T, Ono S,

Miyauchi M, Ishikawa T. Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95(5):594-600.

29 Baez A, Almodovar JI, Cantor A, Celestin F, Cruz-Cruz L, Fonseca S, et al. High frequency of HPV 16-associated head and neck squamous et al. High frequency of HPV 16-associated head and neck squamous cell carcinoma in the Puerto Rican population. *Head Neck* 2004;26(9):778-84.

30 Liang, X.H.; Lewis, J.; Foote, R. et al. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer: the Mayo Clinic experience. *J Oral Maxillofac Surg*, v. 66, p. 1875-80, 2008.

102

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Ana Paula Veras Sobral – Rua Monte Alverne, 107/05; Hipódromo – Recife/PE, CEP: 52.041-610.

Telefone: (81) 9139-0136

Universidade de Pernambuco – Faculdade de Odontologia de Pernambuco

Profa. Dra. Ana Paula Veras Sobral

Av. General Newton Cavalcanti, 1650, Tabatinga – Camaragibe / PE / Brasil, CEP: 54.753-220

Telefone: (81) 3184.7674

E-mail: anapsobral@hotmail.com / anapsobral@yahoo.com.br