

# Prevalência da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais: uma revisão sistemática

Prevalence of HPV infection in non-anogenital cancers: a systematic review

Oliver Vilela Gomes<sup>1</sup>  
Sabrina Nascimento do Carmo<sup>1</sup>  
Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Papillomavirus humano  
Neoplasias da mama  
Neoplasias pulmonares  
Neoplasias da bexiga urinária  
Neoplasias orofaríngeas  
Neoplasias de cabeça e pescoço

## Keywords

Human papillomavirus  
Breast neoplasms  
Lung neoplasms  
Urinary bladder neoplasms  
Oropharyngeal neoplasms  
Head and neck neoplasms

## Resumo

O papilomavírus humano (HPV), uma das infecções sexualmente transmissíveis mais comuns no mundo, tem um papel estabelecido na patogênese de cânceres genitais, bem como no câncer anal. Essa infecção também foi implicada na oncogênese de outros cânceres, como os de cabeça e pescoço. Existem evidências do aumento de incidência dos cânceres de orofaringe associados à infecção pelo HPV. Além disso, parece haver melhor prognóstico desses cânceres associados ao HPV, comparados aos não associados. Por outro lado, existem também alusões na literatura à associação da infecção pelo HPV a outros tipos de cânceres, como os cânceres de esôfago, de bexiga, de pulmão e de mama. Essas informações têm aplicação potencial para eventuais programas de triagem em subgrupos de risco. Atualmente, a vacinação contra o HPV, aprovada para a prevenção do câncer do colo uterino, poderia ter papel potencial na prevenção de outros cânceres associados a essa infecção. Além disso, há interesse no desenvolvimento de tratamentos especificamente dirigidos ao subgrupo de cânceres associados ao HPV. Nesta revisão, foi discutido o possível papel da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais.

## Abstract

Human papillomavirus (HPV), one of the most common sexually infection transmitted worldwide, has an established role in the pathogenesis of genital and anal malignancies. The HPV has also been implicated in the oncogenesis of other cancers, including head and neck malignancies. There are evidences that the increase of oropharyngeal cancer's incidence is associated with HPV infection. Besides, these cancers, which are associated to HPV, show improved outcomes compared of those not associated with HPV infection. On the other hand, there are also references regarding the association of HPV infection with other cancers, as the esophagus, bladder, lung and breast cancers. This information has potential implications for the eventual screening of high-risk groups. While HPV vaccination is currently approved for the prevention of cervical cancers, it also has potential in the prevention of all HPV-associated malignancies. Moreover, there is interest in designing treatments specifically for this HPV-positive subgroup. In this review, the role of HPV in non-anogenital cancers was discussed.

Estudo realizado no Departamento de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC/Goiás) – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>1</sup>Acadêmicos do Departamento de Medicina da PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

<sup>2</sup>Professora Adjunta Doutora do Departamento de Medicina da PUC/Goiás – Goiânia (GO), Brasil.

**Endereço para correspondência:** Rosane Ribeiro Figueiredo-Alves – Avenida Universitária, 1069 – Setor Universitário – CEP: 74605-010 – Goiânia (GO), Brasil – E-mail: rosanefalves@gmail.com

**Conflito de interesses:** não há.

## Introdução

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV), considerada a infecção de transmissão sexual mais comum no mundo, é adquirida pelo contato epitelial durante as relações sexuais, mas pode ser contraída também por outras formas de contato<sup>1</sup>.

Mais de 200 tipos de HPV foram descritos. Aproximadamente 130 foram identificados e classificados em grupos de baixo e alto risco oncogênico<sup>2</sup>. A incidência e a taxa de resolução espontânea da infecção no colo uterino são elevadas, principalmente em jovens, nas quais menos da metade persiste após 6 a 12 meses e na maioria desaparece de um a dois anos, sem manifestações clínicas. A persistência da infecção, considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento das lesões precursoras e do câncer, é maior para os tipos de alto risco oncogênico, especialmente para o HPV-16<sup>3</sup>.

O DNA do HPV foi detectado em 99,7% dos cânceres do colo uterino, em 90% dos cânceres anais, em 65% dos cânceres de vagina e em 50% dos de vulva<sup>4</sup>. Atualmente, existem alusões na literatura à participação da infecção pelo HPV em cânceres não anogenitais. Dessa forma, a infecção pelo HPV pode estar associada a mais cânceres em humanos do que por qualquer outro vírus.

A disponibilidade atual de vacinas com elevada eficácia para a prevenção da infecção pelos dois tipos de HPV com maior potencial oncogênico vislumbra a possibilidade de a proteção estender-se também a esses outros cânceres. Nesta revisão, foi discutido o papel da infecção pelo HPV nos cânceres não anogenitais, que incluem os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, bexiga e mama.

## Metodologia

### Revisão de literatura e extração de dados

A revisão da literatura e a seleção dos artigos foi realizada no banco de dados do PubMed, que possui como base de dados o MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*) e o NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), em um período de cinco anos (2009 a 2014), com o objetivo de identificar os estudos que avaliaram a associação entre a infecção pelo HPV e os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga. Essa busca foi realizada em cinco etapas, uma para cada tipo de tumor. As palavras-chave empregadas foram: *Breast Cancer and HPV*, *Lung Cancer and HPV*, *Bladder Cancer and HPV*, *Oropharynx Cancer and HPV*, *Head and Neck Cancer and HPV*, *HPV and non-genital cancers*, *Human Papillomavirus and non-genital cancers*. Desta procura, 498 publicações foram identificadas.

### Seleção de resumos e artigos completos

A análise do título dos artigos permitiu selecionar 236 artigos relacionados ao tema em estudo. Foram incluídos estudos de

prevalência, caso-controle e coorte, disponíveis gratuitamente, publicados nos idiomas português, inglês e espanhol, que avaliaram a associação entre o HPV e os cânceres não anogenitais por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) em fragmentos de tumor congelados ou fixados em formalina. Foram excluídos os relatos de caso, os estudos que avaliaram a associação por outros métodos laboratoriais que não a PCR e que empregaram espécimes biológicos diferentes de fragmentos teciduais de tumor congelados ou fixados em formalina, como os esfregaços citológicos. Os resumos e os artigos completos foram submetidos à análise independente por dois avaliadores. As divergências entre revisores foram resolvidas por um terceiro avaliador.

## Resultados

A análise do título, do resumo e, posteriormente, do artigo completo, acrescido das normas de publicação da revista, permitiu incluir 50 e 21 publicações, respectivamente (Figura 1).

As evidências sobre a associação da infecção pelo HPV e o câncer de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga, incluídas nesta revisão, estão resumidas no Quadro 1.

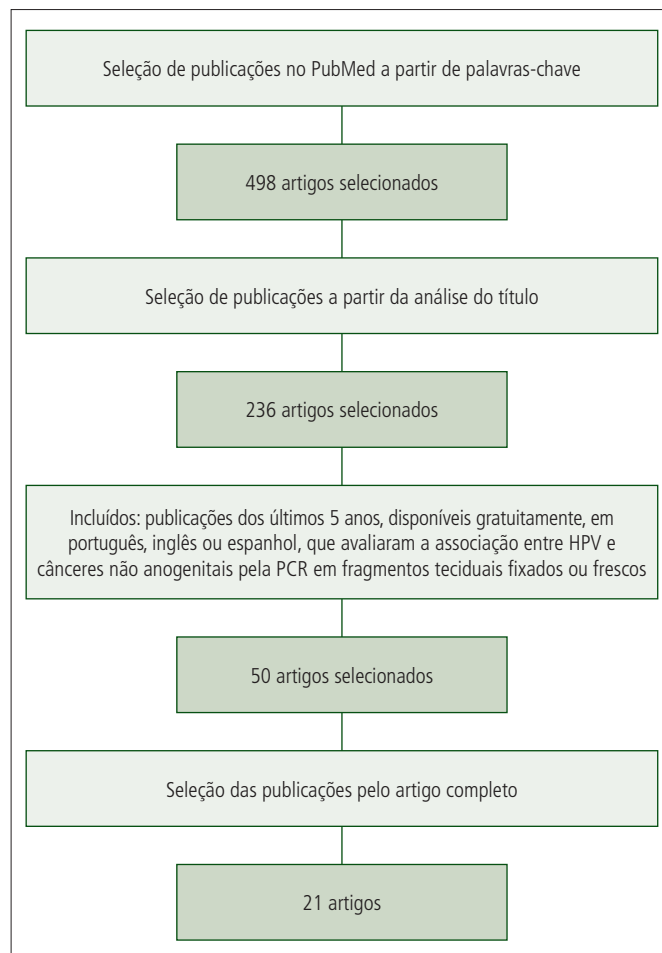


Figura 1 - Fluxograma da seleção de resumos e artigos completos

## Discussão

### Infecção pelo HPV em cânceres de cabeça e pescoço

O carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço ocupa o quinto lugar em prevalência no mundo, com cerca de 600.000 casos diagnosticados a cada ano<sup>5</sup>. O tabagismo e o etilismo são fatores de risco conhecidos para esse tipo de câncer<sup>6</sup>. Atualmente, existem evidências sobre a participação da infecção pelo HPV na indução dos cânceres de cabeça e pescoço.

De acordo com os estudos incluídos nesta revisão, a prevalência da infecção pelo HPV variou de 3,1 a 80%. Nesses estudos, o tipo mais prevalente foi o HPV-16, seguido pelo HPV-18<sup>7-12</sup> (B). A ampla variação na prevalência da infecção pelo HPV pode ser em razão das diferentes técnicas de amostragem do espécime biológico e da sensibilidade dos métodos de detecção. Há também que se considerar a dificuldade na extração do DNA pela técnica PCR quando se emprega fragmento tecidual fixado em formalina<sup>7</sup>, o que pode reduzir

**Quadro 1** - Características dos estudos que avaliaram a associação entre a infecção pelo HPV e os cânceres de cabeça e pescoço, esôfago, pulmão, mama e bexiga, pela PCR em fragmento de tumor fixado em formalina ou congelado

Primeiro autor/ano publicação	Região geográfica	Número de espécimes histológicos	Tipo de estudo	Prevalência do DNA do HPV	Tipos mais frequentes	Prognóstico do câncer associado ao HPV
<b>Infecção pelo HPV em cânceres de cabeça e pescoço</b>						
Ribeiro KB/2011	Europa Central e América do Sul	2.214 casos e 3.319 controles; 196 biópsias para detecção do HPV	Caso-controle	Prevalência HPV-16 nos tumores Global: 3,1% Hipofaringe/laringe: 3,8% Cavidade oral: 0%	HPV-16	–
Rotnáglová E/2011	Europa (República Tcheca)	109 casos de câncer de tonsila	Coorte histórica	Câncer de tonsila: 65%	HPV-16	Melhora
Laco J/2012	Europa (República Tcheca)	92 cânceres orofaringe e cavidade oral	Coorte histórica	Orofaringe: 80% Cavidade oral: 15%	HPV-16	Melhora
Sethi S/2012	América do Norte (EUA)	385 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Global: 29,4% orofaringe: 50,6%	HPV-16	Melhora
Evans M/2013	Europa (Reino Unido)	138 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Câncer de orofaringe: 55%	HPV-16	Melhora
Rietbergen M/2013	Europa (Holanda)	240 cânceres de cabeça e pescoço	Coorte histórica	Câncer de orofaringe: 29%	–	–
<b>Infecção pelo HPV em cânceres de esôfago</b>						
Herrera-Goepfert R/2009	América do Norte (México)	60	Série de casos	25%	HPV-16 HPV-18	–
Antonsson A/2010	Oceania (Austrália)	222 casos 55 controles	Caso-controle	Casos: 3,6% Controles: 0%	HPV-16 HPV-35	–
Koshiol J/2010	Ásia (China)	272	Série de casos	0,37%	HPV-89	–
Herbster S/2012	América do Sul (Brasil)	264	Série de casos	Global: 13% Sul: 23% Sudeste: 8%	HPV-16	–
<b>Infecção pelo HPV em cânceres de pulmão</b>						
Koshiol J/2010	Europa (Itália)	399	Série de casos	0%	–	–
Galvan A/2012	Europa (Itália e Reino Unido)	100	Série de casos	0%	–	–
Ragin C/2014	Américas do Norte, do Sul e Central; Ásia; Europa	3 249	Meta-análise 27 estudos	Américas Central e do Sul: 21,9%; Ásia: 4,6%; América do Norte: 3,8% Europa: 3,0%	HPV-16 HPV-18	–
<b>Infecção pelo HPV em cânceres de mama</b>						
Heng B/2009	Oceania (Austrália)	28 casos 28 controles	Caso-controle	Casos: 28,5% Controles 18%	HPV-18 HPV-16	–
Hedau S/2011	Ásia (Índia)	228	Série de casos	0	–	–
Sigaroodi A/2012	Oriente Médio (Irã)	79 casos 51 controles	Caso-controle	Casos: 25,9% Controles: 2,4%	HPV-16 HPV-18	–
Manzouri L/2014	Oriente Médio (Irã)	55 casos 51 controles	Caso-controle	Casos: 18,2% Controles: 13,7%	HPV-16	–
<b>Infecção pelo HPV em cânceres de bexiga</b>						
Ben Selma W/2010	África (Tunísia)	125	Série de casos	0%	–	–
Cai T/2011	Europa (Itália)	78 cânceres de bexiga 79 amostras sem câncer	Caso-controle	Câncer: 34,6% Controle: 10,1%	HPV-18 HPV-16	–
Yavuzer D/2011	Europa / Ásia (Turquia)	70	Série de casos	0%	–	–
Barghi MR/2012	Oriente Médio (Irã)	82	Série de casos	29,3%	HPV-18 HPV-16	–

falsamente a prevalência dessa associação. A possibilidade de contaminação deve ser descartada, com emprego de cuidados metodológicos precisos na detecção do HPV.

A ampla variação na prevalência dos cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV também pode dever-se à variação geográfica e temporal na prevalência da infecção. Um grande estudo caso-controle conduzido na Europa Central e América do Sul, coordenado pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), demonstrou a baixa prevalência de cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV nessas regiões geográficas<sup>9</sup>(B). Outro grande estudo tipo coorte histórica conduzidos na Holanda evidenciou aumento progressivo e significativo na incidência de cânceres de cabeça e pescoço associados à infecção pelo HPV nas últimas décadas<sup>10</sup>(B). Assim, estudos conduzidos em diferentes regiões geográficas e em diferentes períodos de tempo podem mostrar uma prevalência mais baixa ou mais elevada da infecção pelo HPV nesses cânceres.

Os estudos tipo caso-controle e coorte histórica incluídos nesta revisão fornecem evidências sobre a ligação etiológica entre HPV e um subgrupo de cânceres de cabeça e pescoço<sup>7-12</sup>. No estudo caso-controle coordenado pela IARC, a infecção pelo HPV associou-se a risco muito elevado de câncer de orofaringe (OR=179,0; IC95% 35,8–899,0) e elevado de câncer de hipofaringe/laringe (OR=14,9; IC95% 2,92–76,1)<sup>9</sup>(B).

Esses estudos também evidenciaram que os pacientes portadores de cânceres de cabeça e pescoço associados ao HPV são mais jovens, mais frequentemente do sexo masculino, menos frequentemente tabagistas e alcoólatras, e apresentaram algum tipo de comportamento sexual de risco, comparados aos portadores desse câncer não associado ao HPV<sup>8,11</sup>(B).

Os estudos tipo coorte histórica incluídos neste estudo demonstraram que o câncer de cabeça e pescoço, principalmente os de cavidade oral e orofaringe, associado à infecção pelo HPV representa entidade clínica distinta comparada àqueles negativos para o vírus. Os resultados do tratamento desse subgrupo são mais favoráveis, com sobrevida mais longa<sup>7,8,11,12</sup>(B). Esses dados sugerem que o *status* HPV do tumor poderia ser incorporado à clínica com o objetivo de melhorar prognóstico, pelo desenvolvimento de terapias direcionadas a este subgrupo, como redução da dose de radiação e omissão ou redução da quimioterapia adjuvante<sup>8,11</sup>(D).

### Infecção pelo HPV em cânceres de esôfago

O câncer de esôfago é o oitavo câncer mais comum no mundo, com 456 mil novos casos estimados para 2012<sup>5</sup>. Embora a maioria dos casos de carcinoma de células escamosas do esôfago tenha como fatores de risco o tabagismo intenso, a ingestão

exagerada de álcool e de alimentos a elevadas temperaturas<sup>6</sup>, agentes infecciosos como a infecção pelo HPV foram admitidos como possivelmente associados. No entanto, o papel da infecção pelo HPV no câncer esofágico é controverso. Estudos conduzidos em diferentes populações, incluídos neste estudo, mostraram uma variação na prevalência do DNA do HPV nesses cânceres de 0 a 25%<sup>13-16</sup>.

A maior prevalência foi encontrada em estudo de série de 60 casos de câncer de esôfago conduzido no México. Diferente de outros estudos, neste a prevalência da infecção atingiu 25%. Os tipos 16 e 18 do HPV foram os mais frequentes<sup>14</sup>(C).

Taxas intermediárias de prevalência foram encontradas em estudo conduzido nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, que detectou o DNA do HPV em 13% dos 264 espécimes histológicos de câncer de esôfago<sup>15</sup>(C). Neste estudo, a prevalência da infecção pelo HPV foi significativamente maior (23%) na região Sul, considerada de elevada prevalência para esse câncer, comparada à região Sudeste (8%), de prevalência intermediária. Esse estudo sugeriu que a associação entre a infecção pelo HPV e o câncer de esôfago seria maior em regiões de elevada prevalência<sup>15</sup>(C). Todavia, um estudo conduzido em 60 espécimes histológicos no México, região de baixa prevalência, detectou o DNA do HPV em 25% das amostras. Dessa forma, este estudo sugeriu que a hipótese de que a prevalência dos tumores associados ao HPV seja mais frequente em regiões de elevada prevalência do câncer não é válida<sup>14</sup>(C).

Por outro lado, as menores taxas de prevalência foram encontradas em outros estudos que relataram o emprego de controle laboratorial rigoroso para evitar contaminação. Tais estudos foram conduzidos tanto em regiões de elevada prevalência, como a China<sup>16</sup>(C), quanto naquelas de baixa prevalência, como a Austrália<sup>13</sup>(B). Nesses estudos, o número total de amostras histológicas de câncer de esôfago foi de 494, e a prevalência da infecção pelo HPV variou de 0,3 a 3,6%<sup>13,16</sup>.

### Infecção pelo HPV em cânceres de pulmão

O câncer de pulmão é considerado o de maior prevalência no mundo. A incidência estimada para 2012 foi de 1,8 milhão de casos, correspondendo a 12,9% do total de casos de cânceres<sup>5</sup>. Embora o tabagismo seja o principal fator de risco, o câncer de pulmão também ocorre em não fumantes<sup>6</sup>. Entre as hipóteses aventadas para explicar a carcinogênese nesse grupo, inclui-se a infecção pelo HPV.

A prevalência do DNA do HPV no câncer de pulmão variou de 0 a 21,9% dos estudos incluídos nesta revisão<sup>17-19</sup>. Da mesma forma, uma meta-análise recente, de 27 estudos de corte transversal publicados entre 1989 e 2012, evidenciou grande variabilidade

na prevalência do DNA do HPV nos cânceres de pulmão<sup>18</sup> (A). Nas Américas Central e do Sul, a prevalência foi de 21,9%. Porém, na Ásia, na América do Norte e na Europa, foi de 4,6, 3,8 e 3,0%, respectivamente<sup>18</sup> (A). Apesar de a prevalência ter sido maior na América Central e do Sul, essa meta-análise incluiu apenas dois estudos dessas regiões. Portanto, tais achados terão de ser confirmados por estudos adicionais e terá que ser avaliado se a presença do DNA do HPV encontrada nos casos de câncer de pulmão reflete uma relação causa e efeito.

Por outro lado, uma sugestão da não participação do HPV nos cânceres de pulmão vem do estudo de Koshiol et al. e de Galvan et al., que envolveu uma amostragem total de 499 amostras histológicas de câncer de pulmão. Esses estudos referem o emprego de técnica sensível de biologia molecular e controle laboratorial rigoroso para evitar contaminação. Nestes o DNA do HPV não foi detectado em nenhum dos espécimes histológicos<sup>16,17</sup> (C).

Poderiam explicar a variabilidade nas taxas de detecção do DNA do HPV as diferenças na localização geográfica; o pequeno número de casos incluídos nos artigos originais e mesmo nos artigos incluídos na meta-análise de Ragin et al.<sup>18</sup> (A); o comportamento sexual dos participantes; a predisposição genética; o tipo histológico do tumor; além da possibilidade de contaminação. Há necessidade de mais estudos para avaliar tal associação.

### Infecção pelo HPV em cânceres de mama

O câncer de mama é o segundo câncer mais comum no mundo, com incidência de 1,67 milhão de casos novos em 2012<sup>3</sup>. Existem fatores de risco bem estabelecidos para o câncer de mama, como idade, história familiar e aqueles relacionados com a produção de estrogênio<sup>6</sup>. No entanto, em muitos casos, os fatores de risco não são identificados, o que suscitou a tentativa de identificar novos fatores associados, como uma infecção viral.

Nesta revisão, foram avaliados 4 estudos referentes à prevalência do DNA do HPV em amostras histológicas de cânceres de mama. A prevalência nos estudos incluídos nesta revisão variou de 0 a 28,5%. Os tipos mais frequentes foram o HPV-16 e o HPV-18<sup>20-23</sup>. Nos estudos caso-controle, embora o percentual de espécimes de câncer de mama positivos para o DNA do HPV tenha sido maior que em tecidos mamários normais, com prevalência variando de 18,2 a 28,5%<sup>20,22,23</sup> (B), o número total de amostras foi pequeno para conclusões definitivas. No entanto, reforça a hipótese da não participação do HPV no câncer de mama a não detecção do DNA do HPV tanto no tumor quanto no sangue de pacientes com câncer de mama, em estudo conduzido na Índia, com amostra de 257 espécimes teciduais, a maior amostra para esse câncer, incluída nesta revisão<sup>21</sup> (C).

### Infecção pelo HPV em cânceres de bexiga

O câncer de bexiga é a sétima causa de câncer no mundo, sendo mais comum em homens do que mulheres e apresentando uma prevalência estimada de 1 milhão e 319 mil casos nos últimos 5 anos<sup>5</sup>. O tabagismo, os nitratos derivados das dietas industrializadas e o arsênico são considerados os fatores de riscos mais importantes para o desenvolvimento dessa neoplasia<sup>6</sup>.

Nesta revisão, foram avaliados 4 estudos referentes à prevalência do DNA do HPV em amostras histológicas de cânceres de bexiga. A prevalência nos estudos incluídos nesta revisão variou de 0 a 34,6%. Nos cânceres positivos para o DNA do HPV, os tipos mais frequentes foram os HPV-18 e HPV-16<sup>24-27</sup>.

Na presente revisão, a maior prevalência do DNA do HPV foi descrita em estudo caso-controle, conduzido na Itália, envolvendo 78 amostras teciduais de câncer de bexiga e 79 amostras teciduais sem câncer. A prevalência do DNA do HPV nas amostras de câncer foi de 34,6% e nos controles de 10,1%. A diferença foi estatisticamente significativa<sup>26</sup> (B). Da mesma forma, em uma série de 82 casos de câncer de bexiga proveniente do Irã, a prevalência foi elevada, atingindo 29,3% dos cânceres<sup>25</sup> (C). Por outro lado, em duas séries de casos, envolvendo um total de 195 espécimes histológicos, conduzidas na Tunísia e na Turquia, o DNA do HPV não foi detectado em nenhum dos espécimes<sup>24,27</sup> (C). Dessa forma, as evidências disponíveis até o momento são insuficientes para confirmar ou afastar o envolvimento da infecção pelo HPV no câncer de bexiga.

## Conclusões

Existem evidências de que os HPV de alto risco desempenham papel na etiologia de um grupo de cânceres escamosos de cabeça e pescoço. Esses cânceres positivos para o DNA do HPV representam entidade clínica distinta, comparada àqueles negativos para o vírus. Os resultados do tratamento são mais favoráveis, com sobrevida mais longa. Dessa forma, o desenvolvimento de terapias direcionadas a esse subgrupo de pacientes deveria ser considerado.

Para os cânceres de esôfago, pulmão, mama e bexiga, as evidências são insuficientes para confirmar ou excluir a participação da infecção pelo HPV na carcinogênese. A grande variabilidade na prevalência do DNA do HPV nos tipos de câncer estudados poderia ser explicada pelas diferenças na localização geográfica; pelo pequeno número de casos incluídos nos artigos originais; pelo comportamento sexual dos participantes; pela predisposição genética; pelo tipo histológico do tumor; além da possibilidade de contaminação.

A proporção crescente de tumores associados ao HPV e a variação geográfica na distribuição destes aponta para a importância de se conhecer o potencial protetor da vacinação contra o HPV em diferentes regiões. O monitoramento futuro dos dados de incidência dos diferentes tipos de câncer, após a implementação da vacinação contra o HPV em base

populacional, para homens e mulheres, fornecerá evidências adicionais, de fundamental importância, sobre a participação ou não do HPV em cânceres não anogenitais. Até que isso ocorra, deve-se manter e aprimorar, dentre as medidas de prevenção, o combate ao tabagismo e alcoolismo, importantes fatores de risco carcinogênico para esses cânceres.

## Leituras suplementares

- Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol.* 2005;32(1):16-24.
- zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology.* 2009;384:260-5.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med.* 1998;338:423-42.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124:1626-36.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136:359-86.
- DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. 9th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Evans M, Newcombe R, Fiander A, Powell J, Rolles M, Thavaraj S, et al. Human Papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: an observational study of diagnosis, prevalence and prognosis in a UK population. *BMC cancer.* 2013;13:220.
- Laco J, Nekvindova J, Novakova V, Celakovsky P, Dolezalova H, Tucek L, et al. Biologic importance and prognostic significance of selected clinicopathological parameters in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma, with emphasis on smoking, protein p16(INK4a) expression, and HPV status. *Neoplasma.* 2012;59(4):398-408.
- Ribeiro KB, Levi JE, Pawlita M, Koifman S, Matos E, Eluf-Neto J, et al. Low human papillomavirus prevalence in head and neck cancer: results from two large case-control studies in high-incidence regions. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):489-502.
- Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, Heideman DA, Braakhuis BJ, Hesselink AT, et al. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated test algorithm. *Int J Cancer.* 2013;132(7):1565-71.
- Sethi S, Ali-Fehmi R, Franceschi S, Struijk L, van Doorn LJ, Quint W, et al. Characteristics and survival of head and neck cancer by HPV status: a cancer registry-based study. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1179-86.
- Rotnáglová E, Tachezy R, Salakova M, Prochazka B, Kosl'ábova E, Vesela E, et al. HPV involvement in tonsillar cancer: prognostic significance and clinically relevant markers. *Int J Cancer.* 2011;129(1):101-10.
- Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, Green AC, Drew PA, Watson DI, et al. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer epidemiol, biomarkers Prev.* 2010;19(8):2080-7.
- Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol.* 2009;15(25):3142-7.
- Herbster S, Ferraro CT, Koff NK, Rossini A, Kruel CD, Andreollo NA, et al. HPV infection in Brazilian patients with esophageal squamous cell carcinoma: interpopulational differences, lack of correlation with surrogate markers and clinicopathological parameters. *Cancer Lett.* 2012;326(1):52-8.
- Koshiol J, Wei WQ, Kreimer AR, Chen W, Gravitt P, Ren JS, et al. No role for human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in China. *Int J Cancer.* 2010;127(1):93-100.
- Galvan A, Noci S, Taverna F, Lombardo C, Franceschi S, Pastorino U, et al. Testing of human papillomavirus in lung cancer and non-tumor lung tissue. *BMC Cancer.* 2012;12:512.
- Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, et al. HPV-associated lung cancers: an international pooled analysis. *Carcinogenesis.* 2014;35(6):1267-75.
- Koshiol J, Rotunno M, Gillison ML, Van Doorn LJ, Chaturvedi AK, Tarantini L, et al. Assessment of human papillomavirus in lung tumor tissue. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(6):501-7.
- Heng B, Glenn WK, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L, et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. *B J Cancer.* 2009;101(8):1345-50.
- Hedau S, Kumar U, Hussain S, Shukla S, Pande S, Jain N, et al. Breast cancer and human papillomavirus infection: no evidence of HPV etiology of breast cancer in Indian women. *BMC cancer.* 2011;11:27.
- Manzouri L, Salehi R, Shariatpanahi S, Rezaie P. Prevalence of human papilloma virus among women with breast cancer since 2005-2009 in Isfahan. *Adv Biomed Res.* 2014;(27)3:75.
- Sigaroodi A, Nadjji SA, Naghshvar F, Nategh R, Emami H, Velayati AA. Human papillomavirus is associated with breast cancer in the north part of Iran. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:837191.
- Ben Selma W, Ziadi S, Ben Gacem R, Amara K, Ksiaa F, Hachana M, et al. Investigation of human papillomavirus in bladder cancer in a series of Tunisian patients. *Pathol Res Pract.* 2010;206(11):740-3.
- Barghi MR, Rahjoo T, Borghei M, Hosseini-Moghaddam SM, Amani D, Farrokhi B. Association between the evidence of human papilloma virus infection in bladder transitional cell carcinoma in men and cervical dysplasia in their spouses. *Arch Iran Med.* 2012;15(9):572-4.
- Cai T, Mazzoli S, Meacci F, Nesi G, Geppetti P, Malossini G, et al. Human papillomavirus and non-muscle invasive urothelial bladder cancer: potential relationship from a pilot study. *Oncol Rep.* 2011;25(2):485-9.
- Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, Baloglu H, Bilici A, Sakirahmet D. Role of human papillomavirus in the development of urothelial carcinoma. *Med Oncol.* 2011;28(3):919-23.