



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ARTÍCULO ORIGINAL

Frecuencia de infección por virus del papiloma humano en pacientes con cáncer del aparato digestivo



F. Roesch-Dietlen^{a,*}, A.D. Cano-Contreras^b, Y.J. Sánchez-Maza^c, J.M. Espinosa-González^d, M.Á. Vázquez-Prieto^e, E.J. Valdés-de la O^e, F. Díaz-Roesch^a, M.Á. Carrasco-Arroniz^d, A. Cruz-Palacios^f, P. Grube-Pagola^g, A. Sumoza-Toledo^e, H. Vivanco-Cid^e, G. Mellado-Sánchez^e, A. Meixueiro-Daza^h, C.S. Silva-Cañetasⁱ, M.G. Carrillo-Toledo^j, R. Lagunes-Torres^k, M. Amieva-Balmori^c, P.C. Gómez-Castaño^c, J.U. Reyes-Huerta^h y J.M. Remes-Troche^c

^a Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^b Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad, Secretaría de Salud, Veracruz, México

^c Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Avanzada, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^d Departamento de Cirugía, UMAE N.º 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

^e Laboratorio Multidisciplinario en Ciencias Biomédicas, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^f Departamento de Gastroenterología, UMAE N.º 14, Centro Médico Nacional Adolfo Ruiz Cortines, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México

^g Departamento de Anatomía Patológica, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^h Departamento de Endoscopia, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

ⁱ Departamento de Oncología, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^j Departamento de Enseñanza, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

^k Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, México

Recibido el 9 de diciembre de 2016; aceptado el 28 de septiembre de 2017

Disponible en Internet el 16 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;
Cáncer del aparato digestivo;
Frecuencia

Resumen

Introducción y objetivo: El cáncer es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales, recientemente relacionados con infecciones virales, entre ellos, el virus del papiloma humano. El objetivo fue conocer la frecuencia de infección por el virus del papiloma humano en las neoplasias del aparato digestivo.

* Autor para correspondencia. Departamento de Gastroenterología, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Iturbide S/N, Colonia Flores Magón, C.P. 91700 Veracruz, México. Teléfono: (229) 9322292.

Correo electrónico: federicoroesch@hotmail.com (F. Roesch-Dietlen).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2017.09.003>

0375-0906/© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Material y métodos: Estudio prospectivo, multicéntrico y observacional en pacientes con cáncer del aparato digestivo en 2 instituciones del sector salud de Veracruz. Se realizó toma de 2 muestras del tumor: una para realizar estudio histológico y otra para determinación del ADN del virus del papiloma humano y sus genotipos. Se analizaron: variables antropométricas, factores de riesgo, hábitos sexuales, localización y variedad histológica de la neoplasia. Se determinaron frecuencias absolutas y relativas utilizando el programa SPSS versión 24.0.

Resultados: Se estudió a 53 pacientes con cáncer de aparato digestivo localizado en el colon (62.26%), estómago (18.87%), esófago (7.55%), recto (7.55%) e intestino delgado (3.77%). En el 11.32% de ellos se identificó la presencia de virus del papiloma humano, de los cuales el 66.7% correspondió a carcinoma epidermoide y el 33.3% a adenocarcinoma. Únicamente se identificó el genotipo 18. La edad promedio del grupo fue 61.8 ± 15.2 años. El 56.60% correspondió al sexo masculino y el 43.40% al femenino. El 15.8% refirieron antecedentes oncológicos familiares y el 31.6%, personales. El 38.6% mencionaron tabaquismo y el 61.4%, alcoholismo. El 5.3% declararon ser homosexuales y el 3.5%, bisexuales. El 29.8% manifestaron relaciones orales y el 24.6%, anales.

Conclusiones: Nuestro estudio muestra que la infección de virus del papiloma humano es un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias del aparato digestivo, sobre todo de origen epidermoide.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Human papillomavirus; Cancer of the digestive tract; Frequency

Frequency of human papillomavirus infection in patients with gastrointestinal cancer

Abstract

Introduction and aim: Cancer is the result of the interaction of genetic and environmental factors. It has recently been related to viral infections, one of which is human papillomavirus. The aim of the present study was to describe the frequency of human papillomavirus infection in patients with digestive system cancers.

Materials and methods: A prospective, multicenter, observational study was conducted on patients with gastrointestinal cancer at 2 public healthcare institutes in Veracruz. Two tumor samples were taken, one for histologic study and the other for DNA determination of human papillomavirus and its genotypes. Anthropometric variables, risk factors, sexual habits, tumor location, and histologic type of the cancer were analyzed. Absolute and relative frequencies were determined using the SPSS version 24.0 program.

Results: Fifty-three patients were studied. They had gastrointestinal cancer located in: the colon (62.26%), stomach (18.87%), esophagus (7.55%), rectum (7.55%), and small bowel (3.77%). Human papillomavirus was identified in 11.32% of the patients, 66.7% of which corresponded to squamous cell carcinoma and 33.3% to adenocarcinoma. Only genotype 18 was identified. Mean patient age was 61.8 ± 15.2 years, 56.60% of the patients were men, and 43.40% were women. A total of 15.8% of the patients had a family history of cancer and 31.6% had a personal history of the disease, 38.6% were tobacco smokers, and 61.4% consumed alcohol. Regarding sex, 5.3% of the patients said they were homosexual, 3.5% were bisexual, 29.8% engaged in oral sex, and 24.6% in anal sex.

Conclusions: Our study showed that human papillomavirus infection was a risk factor for the development of gastrointestinal cancer, especially of squamous cell origin.

© 2018 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivos

El cáncer es el resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales que conllevan la degeneración celular, originan lesiones precancerosas y, finalmente, neoplasias malignas. Se ha observado un incremento en la incidencia de neoplasias relacionadas directa o indirectamente con

agentes virales, entre ellos, el virus de la hepatitis B y c, así como el virus del papiloma humano (VPH), que representan, aproximadamente, el 20% de las muertes por cáncer en el mundo¹⁻³.

En la actualidad, la infección por VPH es la más común en el mundo y entre los factores de riesgo se encuentran las diversas prácticas sexuales de riesgo que explican el

aumento de su incidencia, así como el inicio de vida sexual a edades tempranas y el número de parejas sexuales. Recientemente se ha señalado que la prevalencia de la infección por VPH se incrementa en los pacientes fumadores y se ha observado su asociación con cáncer no genital^{2,4}.

Han sido identificados más de 130 tipos de VPH, que se clasifican como de alto o bajo riesgo dependiendo del potencial para generar malignidad durante el curso de una infección persistente. Se consideran de alto riesgo aquellos que están fuertemente asociados con lesiones premalignas y malignas, entre ellos se incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los de mayor prevalencia a nivel mundial son los tipos 16 y 18. Los de baja prevalencia son los asociados con verrugas anogenitales (lesiones benignas, hiperproliferativas con una tendencia muy limitada para la progresión maligna), esto es, los tipos: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72 y 81^{5,6}.

En Estados Unidos de Norteamérica se ha estimado que la infección por VPH es responsable del 90% del cáncer anal, del 65% del vaginal, del 50% del vulvar, del 35% del de pene y del 45-90% del orofaríngeo^{7,8}. Existen otros reportes que relacionan el VPH con el carcinoma de células escamosas (CCE) localizado en la cabeza y cuello, que se presentan en la cavidad oral, nasofaringe, orofaringe, laringe e hipofaringe^{9,10}. En 1983, Syrjanen et al. plantearon la posibilidad del papel etiológico del VPH en el CCE, al detectar mediante inmunohistoquímica proteínas estructurales de VPH en 6 casos de carcinomas orales de células escamosas¹¹. El VPH se ha encontrado en el 23-35% de todas las biopsias CCE del mundo; la mayoría de los cánceres positivos para VPH que surgen en la orofaringe se han detectado en lengua y amígdalas, lo que representa del 45 al 90% de los casos. Los genotipos del VPH de los tipos 16 y 18 son los que se han asociado en la mayoría de los casos al cáncer de la cavidad oral y la orofaringe, de forma similar a lo que sucede en el cáncer cervical, aunque se han encontrado también el 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58, 59 y el 68¹².

En el cáncer de esófago los principales factores de riesgo identificados son el reflujo gastroesofágico crónico y su manifestación más severa, el esófago de Barret, así como el consumo de alcohol y tabaco. Sin embargo, existe la posibilidad de que la infección de VPH en el epitelio estratificado y en la metaplasia intestinal ejerza un efecto antiapoptótico, proliferativo que intensifique la respuesta inflamatoria y desencadene la transformación neoplásica de la mucosa esofágica¹³⁻¹⁵.

Otros segmentos del aparato digestivo cubiertos por epitelio glandular aparentemente no han sido estudiados con tanta amplitud y son excepcionales los casos que se ha reportado asociados a VPH¹¹⁻¹³.

El objetivo de este estudio ha sido establecer la frecuencia de VPH con las diferentes neoplasias malignas que afectan al tracto gastrointestinal.

Material y métodos

Estudio prospectivo, multicéntrico, comparativo, observacional y descriptivo realizado en pacientes con cáncer del aparato digestivo de las instituciones del sector salud de la ciudad de Veracruz (Unidad Médica de Alta Especialidad de la Secretaría de Salud, U.M.A.E, Centro Médico Nacional

N.º 14 Adolfo Ruiz Cortines del Instituto Mexicano del Seguro Social e Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana), durante el periodo comprendido entre octubre de 2013 y marzo de 2016.

Previo consentimiento informado, se procedió a la toma de 2 muestras del sitio del tumor, una de ellas para realizar estudio histopatológico con hematoxilina-eosina y tinciones especiales y la segunda para determinación molecular de VPH a partir de 100 ng de ADN, amplificando un fragmento de la región L1 (amplificación: 450 pb) del genoma viral con los oligonucleótidos MY09-MY11 (0.4 µM) por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Como control de integridad del ADN se amplificó el gen constitutivo β-globina (amplificación: 248 pb) con los oligonucleótidos GH20-PC04 (0.4 µM). Las muestras negativas fueron reamplificadas usando 0.2 µM de los oligonucleótidos internos GP5-GP6 (amplificación: 150 pb) a partir de 2 µl del producto de PCR de MY09-MY11 para corroborar la ausencia de VPH. Por otro lado, se amplificó un fragmento de las regiones E6/E7, el cual sirvió como templado para la detección de los genotipos VPH 16 y 18 mediante PCR anidado; los amplicones fueron analizados mediante electroforesis empleando gel de agarosa al 2% teñido con 0.5 µg/ml de bromuro de etidio.

En cada caso se analizaron las variables antropométricas (edad, sexo), factores de riesgo (antecedentes familiares y personales de cáncer, tabaquismo e ingesta de alcohol y carcinogénicos), comportamiento y hábitos sexuales, localización de la lesión y resultado del estudio histopatológico.

La investigación se apejó a las normas de la Ley General de Salud y a la Declaración de Helsinki y fue aprobada por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Veracruzana.

Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias absolutas y relativas para la descripción de las variables nominales y para su distribución se emplearon promedio y desviación estándar. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 24.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, Estados Unidos de Norteamérica).

Resultados

Se estudió a 53 pacientes con diagnóstico de cáncer de aparato digestivo localizados en el esófago (4; 7.55%), estómago (10; 18.87%), intestino delgado (2; 3.77%), colon (33; 62.27%) y ano/recto (4; 7.54%). De ellos, en 6 casos (11.32%) se detectó la presencia de VPH, 4 casos en el epitelio estratificado (66.67%) —3 en el esófago y uno en la región anorrectal— y 2 casos (33.33%) en el epitelio glandular del colon. Así mismo, simultáneamente, en un grupo control de 55 sujetos sin neoplasia de tubo digestivo se identificó en 2 casos la presencia de VPH en la mucosa colónica para una prevalencia de 3.64%. Los estudios del ADN del VPH correspondieron, en todos los casos de neoplasias así como en los de la mucosa colónica de sujetos normales, al genotipo 18, en ningún caso se identificó el genotipo 16 (tabla 1).

La edad promedio fue de 61.8 ± 15.2 años, con rango de 49-88, con predominio del sexo masculino (56.60%) sobre el femenino (43.40%) (tabla 2).

Tabla 1 Distribución de las neoplasias de acuerdo con su localización anatómica y su asociación con VPH

| Localización | Carcinoma n | % | VPH n | % |
|-------------------|-------------|-------|-------|-------|
| Total | 53 | | 6 | 11.32 |
| Esófago | 4 | 7.55 | 3 | 5.26 |
| Estómago | 10 | 18.87 | 0 | 0 |
| Intestino delgado | 2 | 3.77 | 0 | 0 |
| Colon | 33 | 62.27 | 2 | 3.50 |
| Recto/ano | 4 | 7.54 | 1 | 1.75 |

Tabla 2 Características antropométricas de pacientes con cáncer del aparato digestivo

| Variable | n = 53 | % |
|-------------|-------------|-------|
| <i>Sexo</i> | | |
| Masculino | 30 | 56.60 |
| Femenino | 23 | 43.40 |
| <i>Edad</i> | | |
| Promedio | 61.8 ± 15.2 | |
| Rango | (49-88) | |

Tabla 3 Antecedentes y factores de riesgo en el grupo estudiado

| Variable | n | % |
|---------------------------------|----|------|
| <i>Antecedentes oncológicos</i> | | |
| Familiares | 9 | 15.8 |
| Personal | 18 | 31.6 |
| Tabaquismo | 22 | 38.6 |
| Alcoholismo | 35 | 61.4 |
| Ingesta de alimentos ahumados | 22 | 38.6 |

Entre los factores de riesgo en el grupo se identificaron 22 pacientes (38.6%) con tabaquismo e ingesta de alimentos ahumados; 35 casos (61.4%) de consumo abundante de bebidas alcohólicas; 9 pacientes (15.8%) manifestaron antecedentes oncológicos de familiares y 28 (31.6%) antecedentes personales (tabla 3).

El inicio de la vida sexual fue en promedio de los 15.6 años, con rango 11-28; el número de parejas sexuales fue 5.7, con rango (1-35). La preferencia heterosexual fue del 84.2%, homosexual en el 5.3% y bisexual en el 3.5%. El 29.8% refirió haber realizado sexo oral y el 24.6%, anal (tabla 4).

Discusión y conclusiones

Según la Asociación Internacional de Registros del Cáncer, GLOBOCAN, 2012, las neoplasias malignas del aparato digestivo ocupan un lugar preponderante a nivel mundial junto con el cáncer broncogénico y el de próstata en el hombre y el de mama y de cérvix en la mujer¹⁴. México no ha sido la excepción: según el INEGI, el cáncer en nuestro país se ubica como la tercera causa de muerte, solo después de las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. En 2015, el 13.5% del total de las defunciones ocurrieron por tumores malignos. Se registraron 147,985 casos nuevos

Tabla 4 Características de las relaciones y preferencias sexuales

| Relaciones sexuales | n | % |
|--------------------------------------|---------|------|
| <i>Edad de inicio de vida sexual</i> | | |
| | 15.6 | |
| <i>Rango</i> | | |
| | (11-28) | |
| <i>N.º de parejas</i> | | |
| | 5.7 | |
| <i>Rango</i> | | |
| | (1-35) | |
| <i>Preferencia sexual</i> | | |
| Heterosexual | 48 | 84.2 |
| Homosexual | 3 | 5.3 |
| Bisexual | 2 | 3.5 |
| <i>Prácticas sexuales</i> | | |
| Vaginal | 48 | 84.2 |
| Oral | 17 | 29.8 |
| Anal | 14 | 24.6 |

y 91,248 defunciones ocurrieron entre los 45 y 65 años de edad, con predominio del sexo femenino (55.72%). Los que afectan al tracto gastrointestinal ocupan el tercer lugar en ambos sexos y se estima que, para el año 2025, la incidencia anual y la mortalidad por cáncer en México se incrementará en un 49.8%¹⁵.

La etiología de las neoplasias malignas es multifactorial: han sido considerados diversos factores ambientales tales como la dieta, exposición a tóxicos, ingesta de agentes carcinogénicos, enfermedades infecciosas y estados inflamatorios, sobre todo en sujetos genéticamente predispuestos. En los últimos años se ha observado un número creciente de cánceres relacionadas directa o indirectamente con infecciones virales: estas son el resultado final de la alteración en las vías de señalización y control de crecimiento celular. A nivel mundial, ha sido de especial interés el estudio del VPH —ya que en la actualidad es una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes— del cual se conoce su relación con el cáncer genital: se trata de un ADN virus de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases asociadas con histones, carece de cubierta, su diámetro es de 50-55 nm, tiene una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros y depende de la célula huésped para su replicación. El genoma viral posee regiones codificadoras de proteínas, entre ellas, genes de expresión temprana o región precoz (E1 a E8 dependiendo del tipo viral) necesarias para la replicación viral y 2 genes de expresión tardía (L1 y L2) que se encargan de codificar proteínas estructurales: la región precoz es la responsable de la transformación maligna^{16,17}.

La infección por VPH se establece de forma preferente en el epitelio estratificado de la piel y tracto anogenital y, recientemente, ha sido considerada como un factor de riesgo para las neoplasias malignas del aparato digestivo con mucosa epitelial. La zona de transición del canal anal es anatómica y embriológicamente similar a la del cuello uterino, por lo que se cree que es más susceptible a los efectos oncogénicos del VPH. La prevalencia del VPH en el cáncer anal invasivo es del 71%, y del 78% en el CCE. El tipo de VPH encontrado más frecuentemente es el 16 (85%) seguido del 18 (7%) y otros tipos que incluyen el 33, 31 y 45. Los factores de riesgo que incluyen infección anal por VPH son la historia previa de cánceres relacionados con el VPH, prácticas

sexuales de alto riesgo y estado de inmunosupresión. Entre los estados de inmunosupresión destaca la infección por el virus de inmunodeficiencia humana: en estos pacientes se ha encontrado infección por múltiples genotipos, entre ellos, el 53, 58, 61 y 70^{18,19}.

Se ha identificado también su presencia en CCE de cabeza y cuello, particularmente en la cavidad oral y el esófago: se ha identificado la asociación con VPH entre el 20 y el 29%, se considera que las similitudes histológicas entre el epitelio escamoso oral y el esofágico semejan las condiciones del conducto anorrectal. En ambos casos se han identificado con mayor frecuencia los genotipos 16 y 18 en diversos estudios^{20,21}.

Recientemente, Baandrup et al., en un metaanálisis de 37 estudios publicados con 2,630 casos de adenocarcinoma de colon, encontraron una prevalencia de VPH en el 11.2%, con variaciones en diferentes regiones geográficas, las más altas en América del Sur, Asia y Oriente Medio; así mismo una prevalencia en pólipos adenomatosos del 5.1% y en controles sanos del 1.6%. Aún no se ha precisado cuál es el efecto oncogénico en la mucosa colónica²².

En nuestro estudio se confirmó lo publicado en diversas series: se encontró una frecuencia de VPH en el 11.32% de los casos estudiados, cuya localización correspondió a los segmentos revestidos de epitelio estratificado en el 66.67%, preferentemente en el esófago y en la región anorrectal. Sin embargo, en el 33.33% fueron encontrados en el epitelio glandular del colon, al igual que en los controles sanos, en los que se encontraron 2 casos de localización colónica con una prevalencia del 3.64% de 55 muestras tomadas. El genotipo detectado fue el 18, a diferencia de lo publicado para nuestra región, en que se señala que el genotipo predominante es el 16.

Las características antropométricas de nuestro grupo corresponden con la de pacientes con neoplasias malignas, con una edad promedio de 61.8 ± 15.2 años y rango entre 49 y 88 y con predominio del sexo masculino. Los factores de riesgo identificados fueron el tabaquismo y la ingesta de alimentos ahumados (38.6%), y la ingesta de bebidas alcohólicas (61.4%). El 15.8% manifestaron antecedentes familiares y el 31.6% personales oncológicos, cifras similares a diferentes estadísticas publicadas.

La conducta sexual ha sido considerada como un factor primordial en la transmisión de la infección por VPH. En nuestro estudio el inicio de la vida sexual fue similar al promedio reportado en nuestra región (alrededor de los 15 años). Sin embargo, predominó la poligamia en el 84.2% de los pacientes, con un promedio de parejas sexuales de 5.7. Se declararon homosexuales el 5.3% y el 3.5%, bisexuales y un alto número de los casos pacientes tuvo relaciones sexuales orales (29.8%) y anales (24.6%), situaciones que guardan estricta relación con la adquisición de la infección.

En conclusión, podemos decir que diversas publicaciones han demostrado la asociación entre la infección de VPH y las neoplasias gastrointestinales. Los resultados de nuestro estudio lo confirman, sobre todo en la variedad epidermoide; sin embargo, no existe una hipótesis clara para explicar su relación con las originadas en el epitelio glandular. En la cadena de transmisión de la enfermedad influye primordialmente la conducta y preferencias sexuales del individuo, las cuales fueron identificadas en nuestro estu-

dio. Consideramos que se requiere incrementar el número de casos para confirmar nuestro reporte preliminar.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

La realización del proyecto fue con financiamiento de las propias instituciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Causas de mortalidad, 2015. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/Default.aspx?mod=107&estatic=23587>.
2. De Vuyst H, Clifford GD, Nascimento MN, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: A meta-analysis. *Internal J Cancer*. 2009;124:1626–36.
3. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papillomavirus in nongenital cancer. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:57–81.
4. Chaturvedi AK. Beyond cervical cancer: Burden of other VPH-related cancers among men and women. *J Adolesc Health*. 2010;46:20–6.
5. Fernandes JV, Galvão de Araújo JM, Araújo de Medeiros Fernandes TA. Biology and natural history of human papillomavirus infection. *Open Access J Clin Trials*. 2013;5:1–12.
6. Wald AI, Hoskins EE, Wells SI, et al. Identification of miRNAs dysregulated in human foreskin keratinocytes (HFKs) expressing the human papillomavirus (HPV) Type 16 E6 and E7 oncoproteins. *Head Neck*. 2011;33:504–12.
7. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:613–23.
8. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: The HIM cohort study. *Lancet*. 2013;382:877–87.
9. Morbini P, Dal Bello B, Alberizzi P, et al. Oral HPV infection and persistence in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116:474–84.
10. Oh JE, Kim JO, Shin JY, et al. Molecular genetic characterization of p53 mutated oropharyngeal squamous cell carcinoma cells transformed with human papillomavirus E6 and E7 oncogenes. *Int J Oncol*. 2012;43:383–93.
11. Syrjänen K, Syrjänen S. Detection of human papillomavirus in sinonasal papillomas: Systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2013;123:181–92.

12. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implications of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24:2606–11.
13. Liyanage SS, Li Q, Zheng Y, et al. The relationship between human papillomavirus and oesophageal squamous cell carcinoma in China. A review of the evidence. *Epidemiology*. 2013;45:1–18.
14. Mohiuddin MK, Chava S, Upendrum P, et al. Role of human papilloma virus infection and altered methylation of specific genes in esophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prevent*. 2013;14:4187–93.
15. Cao F, Han H, Zhang Z, et al. HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma and its relationship to the prognosis of patients in Northern China. *Scientific World J*. 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/804738>. ID 804738.
16. Ortiz AP, Unger ER, Muñoz C. Cross-sectional study of HPV-16 infection in a population-based subsample of Hispanic adults. *BMJ Open*. 2014;4:e004203.
17. Liu B, Taioli E. Associations between human papillomavirus and history of cancer among U.S. adults in the National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2010). *Brit J Cancer*. 2014;111:1448–53.
18. Damin DC, Ziegelmann PK, Damin AP. Human papillomavirus infection and colorectal cancer risk: A metaanalysis. *Colorectal Dis*. 2013;15:420–8.
19. Gornick MC, Castellsague X, Sanchez G, et al. Human papillomavirus is not associated with colorectal cancer in a large international study. *Cancer Causes Control*. 2010;21:737–43.
20. Yavuzer D, Karadayi N, Salepci T, et al. Investigation of human papillomavirus DNA in colorectal carcinomas and adenomas. *Med Oncol*. 2011;28:127–32.
21. Bernabe-Dones RD, Gonzalez-Pons M, Villar-Prados A, et al. High prevalence of human papillomavirus in colorectal cancer in Hispanics: A case-control study. *Gastroenterol Res Pract*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7896716>
22. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, et al. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014;50:1446–61.