

LEUCOPLASIA BUCAL ASOCIADA AL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO; INFECCIÓN BIPOLAR EN PACIENTE JOVEN

ORAL LEUKOPLAKIA ASSOCIATED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS; A BIPOLAR INFECTION IN A YOUNG PATIENT

LEUCOPLASIA ORAL ASSOCIADA AO VÍRUS DO PAPILOMA HUMANO; UMA INFECÇÃO BIPOLAR EM UM PACIENTE JOVEM

María Fernanda Galindez-Costa¹, Gerardo Marcelo Gilligan².

El virus del Papiloma Humano (VPH) es un microorganismo muy pequeño que puede ser transmitido por vía sexual y que puede infectar en edades tempranas a varones y mujeres. Existe una variedad de este virus que produce lesiones benignas como verrugas. Sin embargo, existe otro subgrupo que se asocian directamente al cáncer de cuello de útero y también al cáncer bucal, en menor medida.

El caso que se presenta se trata de una paciente que concurrió a la consulta con una lesión blanquecina en la lengua y con antecedentes de haberse tratado por una lesión maligna de cuello de útero. Luego de los procedimientos de diagnóstico, se detectó que la lesión bucal también estaba relacionada a la infección del virus y, dado su diagnóstico temprano, fue correctamente controlada. Es importante la educación sexual desde edades tempranas, cumplir con el calendario de vacunación para prevenir la infección por VPH y tener controles periódicos ginecológicos y estomatológicos. La ciencia ha evidenciado que en los últimos años el cáncer bucal se da en pacientes cada vez más jóvenes. Por todo ello, es fundamental que la sociedad realice sus chequeos bucales semestralmente.

Conceptos clave:

¿Qué se sabe sobre el tema?

El virus de Papiloma Humano (VPH) infecta a diferentes epitelios del organismo humano tales como el cervical y el bucal. Existen genotipos de este virus que tienen la capacidad de generar cambios en el ADN de los queratinocitos pudiendo desencadenar displasias y procesos neoplásicos. Las pacientes con infección viral activa, lesiones de cuello de útero y/o estudios de Papanicolaou alterados, tendrían más riesgo de contraer lesiones bucales asociadas al VPH. Este riesgo también podría incrementarse en sus parejas sexuales.

¿Qué aporta este trabajo? Cada vez son más los estudios que abordan la infección bifocal por VPH, incrementando el riesgo de cáncer no solo cervical sino orofaríngeo. El cáncer bucal y las lesiones precursoras en pacientes jóvenes se han incrementado en las últimas décadas. Este trabajo presenta muchos aspectos interesantes: la bifocalidad de una infección por VPH, el cambio de un perfil epidemiológico de lesiones displásicas bucales en jóvenes, la importancia del manejo interdisciplinario de estos casos y la importancia de seguir generando conciencia en la sociedad sobre la prevención de infecciones de transmisión

1- Docente de la Cátedra de Estomatología "A". Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba E-mail de contacto: fernanda.galindez@unc.edu.ar

2- Docente de la Cátedra de Estomatología "A" y Fisiología. Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. E-mail de contacto: gquilligan@unc.edu.ar ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5201-1444>

Recibido: 2020-10-30 Aceptado: 2020-12-04

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v77.n4.30733>



© Universidad Nacional de Córdoba

Resumen:

Introducción: El virus de Papiloma Humano infecta epitelios del organismo como el cervical o el bucal pudiendo generar cambios displásicos o malignos. Clínicamente, en la mucosa bucal la lesión potencialmente maligna más asociada a una coinfección viral es la leucoplasia. **Objetivo:** el objetivo de este trabajo es presentar un caso de una joven con antecedentes de lesiones cervicales de alto grado asociadas a infección por virus de Papiloma Humano y una lesión de leucoplasia bucal asociada a la misma infección viral mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Metodología: el caso fue registrado y tratado en la Cátedra de Estomatología "A" de la Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba, con un seguimiento clínico de tres años, sin evidencia de recurrencias de la enfermedad.

Conclusión: debido al incremento en los últimos años de carcinomas bucales en pacientes jóvenes y una supuesta relación a factores de riesgo como la infección por Virus de Papiloma Humano, este caso refleja un desafío no solo en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, sino también la imperiosa necesidad de abordar estos pacientes en forma transdisciplinaria. Ya que la mayoría de estas lesiones virales suelen transmitirse por vía sexual, es necesario promover conciencia en la población sobre las medidas de prevención y protección ante infecciones de transmisión sexual.

Palabras clave: virus papiloma humano; leucoplasia; carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello.

Abstract:

Introduction: Human Papilloma Virus could infect human epithelia, including cervical and oral keratinocytes, leading to the development of dysplastic or malignant changes. Regarding the oral mucosa, leukoplakia is the most potentially malignant disorder associated with Papilloma Virus coinfection.

Objective: the aim of this report is to present a case of a young woman with a previous history of a high-risk cervical lesion associated with Human Papillomavirus and an oral leukoplakia associated with the same viral infection using immunohistochemical techniques.

Methodology: the case was recorded and treated at the Oral Medicine Department, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Córdoba. The patient was monitored and followed-up during three years, with no evidence of disease recurrence.

Conclusion: due to the increased rates of Oral Squamous Cell Carcinomas among young patients in recent years and a supposed relationship to Human Papillomavirus infection, this case reflects a challenge not only in the diagnosis, treatment and follow-up, but also the urgent need to approach these patients in a transdisciplinary perspective. Since most of these viral lesions are usually transmitted sexually, it is necessary to promote awareness in the population about prevention and protection measures against sexually transmitted infections.

Keywords: human papilloma virus; leukoplakia; squamous cell carcinoma of head and neck

Resumo

Introdução: O vírus do papiloma humano pode infectar epitélios humanos, incluindo ceratinócitos cervicais e orais, levando ao desenvolvimento de alterações displásicas ou malignas. Em relação à mucosa oral, a leucoplasia é a doença potencialmente maligna mais associada à coinfeção pelo vírus do papiloma.

Objetivo: o objetivo deste relato é apresentar o caso de uma jovem com história prévia de lesão cervical de alto risco associada ao Papilomavírus Humano e leucoplasia oral associada à mesma infecção viral por técnicas de imunoistoquímica.

Metodologia: o caso foi registrado e tratado no Departamento de Medicina Oral da Facultad de Odontología da Universidad Nacional de Córdoba. A paciente foi monitorada e acompanhada por três anos, sem evidências de recidiva da doença.

Conclusão: devido ao aumento das taxas de Carcinomas de Células Escamosas Buciais entre pacientes jovens nos últimos anos e uma suposta relação com a infecção pelo Papilomavírus Humano, este caso reflete um desafio não só no diagnóstico, tratamento e seguimento, mas também a necessidade urgente de abordar esses pacientes em uma perspectiva transdisciplinar. Como a maioria dessas lesões virais costuma ser transmitida sexualmente, é necessário promover a conscientização da população sobre medidas de prevenção e proteção contra infecções sexualmente transmissíveis.

Palavras-chave: vírus do papiloma humano; leucoplasia; carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço.

Introducción

Existen lesiones de la mucosa bucal que se presentan como manchas o placas blancas con un incrementado riesgo de transformación en carcinoma de células escamosas de la mucosa bucal (CCEB). Estas lesiones blancas con potencialidad de transformarse en CCEB, pueden obedecer a diferentes diagnósticos clínicos. Entre ellos, la leucoplasia, el liquen plano en su variante queratótica, la leucoplasia proliferativa multifocal, etc.⁽¹⁾. Si bien estas lesiones pueden presentarse con similitudes clínicas, desde el punto de vista etiológico, epidemiológico e histopatológico son entidades nosológicas con características propias.

El tabaco es el factor de riesgo más relacionado a estos desórdenes potencialmente malignos (DPM)⁽²⁾. Sin embargo, en los últimos años, el avance en el conocimiento y el incremento de la evidencia científica sobre estas lesiones, permitió establecer que la infección oral por Virus de Papiloma Humano (VPH) puede generar cambios displásicos en la mucosa bucal y por ende, participar en la carcinogénesis bucal humana⁽³⁾.

El rol del VPH en la carcinogénesis de cáncer uterino y orofaríngeo es indiscutible. Sin embargo, existen muchas controversias en el posible vínculo de VPH, DPM y CCEB. Más aún, existe poca evidencia de co-infecciones orocervicales y riesgo de cáncer. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de una paciente joven sin factores de riesgo clásicos de cáncer bucal, con lesiones estomatológicas blancas, en un contexto de co-infección por VPH.

Presentación de caso

Se presentó a la consulta una paciente de 21 años de género femenino derivada por su odontólogo por tener una lesión en lengua de dos meses de evolución. Durante la anamnesis, se registró historia de cirugía ginecológica asociada a lesión displásica de alto grado de cuello de útero asociada a VPH. No se registraron hábitos tóxicos como consumo de tabaco, marihuana, otras drogas, ni alcohol. No existieron otros antecedentes clínicos personales patológicos ni heredofamiliares de relevancia.

A la inspección bucal se observaron lesiones blancas ubicadas exclusivamente en el dorso de la lengua. Las mismas se presentaron como placas blancas de aspecto queratótico por zonas con tendencia a hacerse verrugosas con una apariencia blanquecina brillante y áreas de atrofia de las papilas filiformes linguales. A la palpación, las lesiones se percibían ásperas, pero sin infiltración ni induración. Las lesiones resultaron negativas a tinción con azul de toluidina. La tinción con Lugol permitió observar que eran más amplias de lo que podía evidenciarse con la observación clínica convencional. No se observaron lesiones en ninguna otra parte de la mucosa bucal. Tampoco se registró historia de irritantes químicos o traumatizantes sobre la mucosa (Figura 1). Además, se pudo registrar una postura baja de lengua con deglución disfuncional por lo que la paciente fue posteriormente derivada a terapia fonoaudiológica.



Figura N° 1. Escenario clínico en la primer consulta. 1A. Se observa una lengua aumentada de tamaño en sentido transversal. Sobre el dorso de la lengua, hacia los bordes se ven dos áreas de mucosa especializada desprovista de papilas filiformes y una zona central con discreta hipertrofia papilar. La lesión más importante se observa hacia la región izquierda del dorso, donde se evidencia una placa blanca mal definida con bordes irregulares, áspera al tacto, sin infiltración de su base. Hacia la punta de la lengua, también coexiste otra área queratótica pero más tenue con características semiológicas a la anteriormente descrita. 2B. Zoom digital en la región más importante. La placa blanca tiene una superficie homogénea y por zonas surcada, con tendencia a hacerse verrugosa y con un aspecto blanco húmedo. 2C. La aplicación con Lugol permite observar zonas donde clínicamente no hay lesión visible, pero si evidenciables con esta técnica, al mostrar menos marcación con este producto. La mucosa normal se tiñe con un color caoba intenso característico. El Lugol permitió observar que las lesiones blancas eran más amplias de lo que se podía observar durante el examen clínico.

Luego del exhaustivo interrogatorio y el examen clínico anatómo-morfológico, se arribó a diagnósticos clínicos presuntivos de Leucoplasia y Liqueen Rojo Plano en su variante atrófico y queratótico (aunque no se registraron lesiones reticulares o estrías de Wickham características de esta entidad). Se procedió a realizar la extirpación quirúrgica de la lesión de mayor extensión. La histopatología con hematoxilina-eosina reveló la presencia de una hiperqueratosis, acantosis, hiperchromatismo y pérdida de polaridad de algunas células del estrato basal, por lo cual fue diagnosticada como Displasia Epitelial Bucal (DEB) leve en contexto de hiperqueratosis (Figura 2-a). No se observaron hallazgos histológicos relacionados con Liqueen Rojo Pano como degeneración hidrópica de la basal, cuerpos de Civatte ó infiltrado yuxtaepitelial linfoplasmocitario. Debido a la historia de infección cervical

por VPH de la paciente, se realizó técnica de inmunohistoquímica de p16 como biomarcador alternativo de infección por VPH en leucoplasias bucales⁽⁴⁾. La inmunotinción con p16 fue positiva observándose un patrón positivo en bloque ocupando los tercios basales y medios del epitelio, compatible con los criterios establecidos previamente (Figura 2-b). En el contexto clínico de la paciente, el caso fue diagnosticado como Leucoplasia Bucal asociada al VPH. La paciente fue vacunada con la Vacuna tetravalente para VPH y evolucionó favorablemente sin recurrencias de lesiones bucales. Actualmente, sigue en estrictos controles semestrales estomatológicos y ginecológicos. La Figura 3 muestra el estado actual con ausencia de signos clínicos de recidivas ni de la formación de nuevas lesiones.

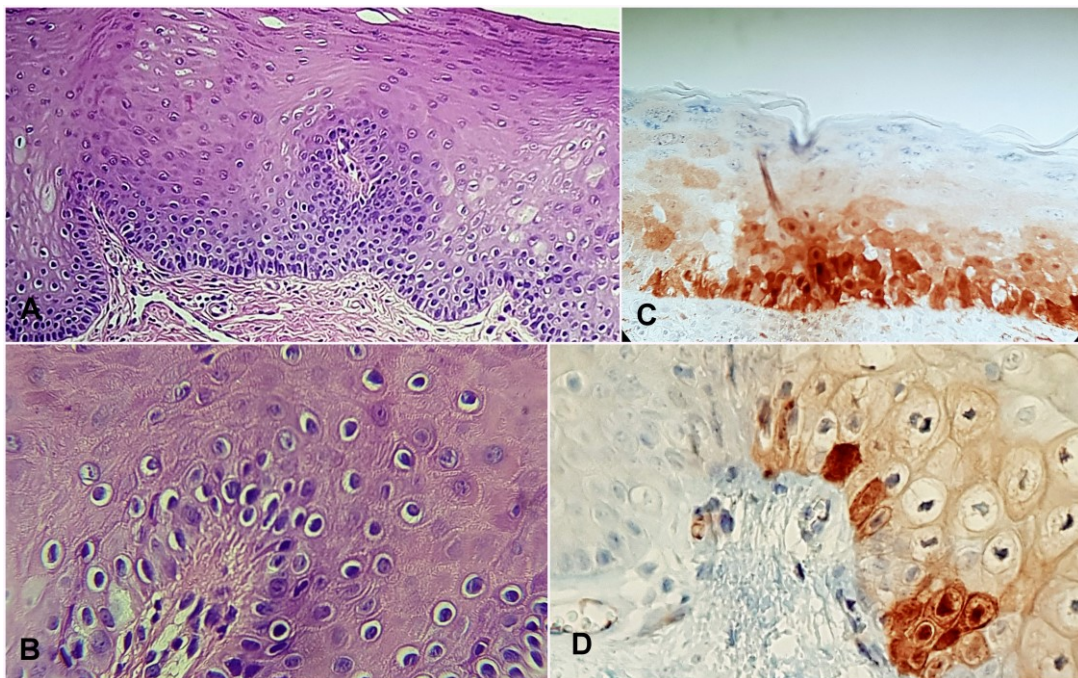


Figura N° 2. 2A. 10X. Zoom digital. Epitelio hiperplásico con zonas de hiperqueratosis, acantosis, queratinocitos vacuolados posiblemente vinculados a coilocitos, e hiperchromatismos y otros cambios celulares hacia el estrato basal. 2B. 40X. Zoom digital. Región del estrato basal de otros cortes histológicos donde pueden observarse en este caso, células vacuoladas, hiperchromatismo y algunas mitosis suprabasales. 2C. Inmunohistoquímica con P16 positiva en las regiones basales y parabasales, intensamente en bloque en ese región del epitelio. Células inmunomarcadas con color marrón intenso indica positividad. 2D. 40X Zoom Digital detalle de células basales intensamente p16 positivas.

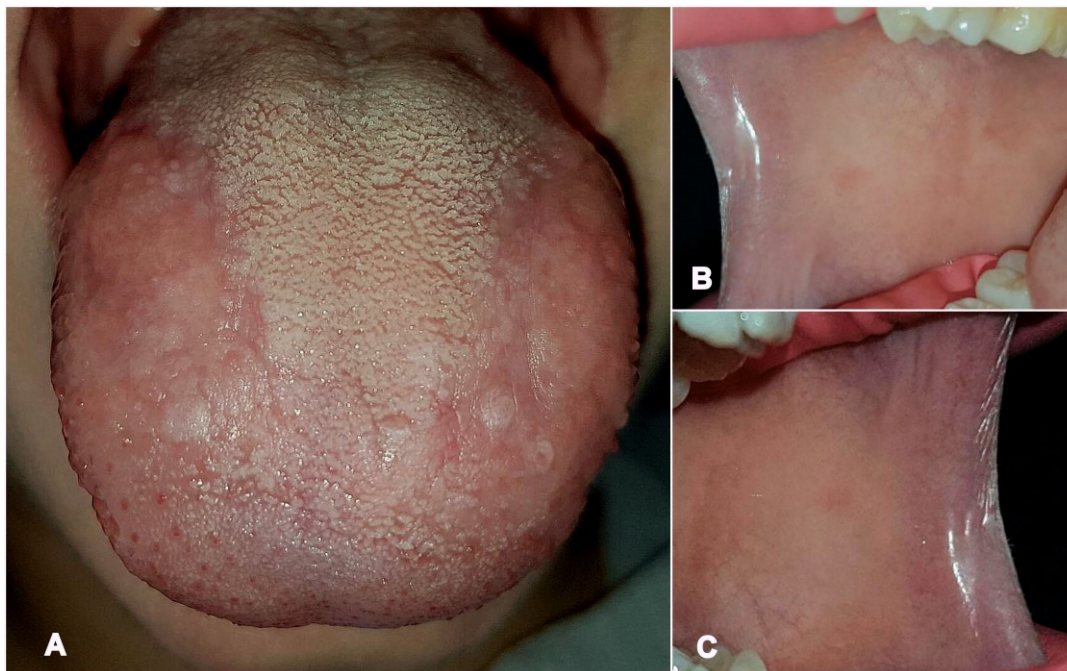


Figura N° 3. : Estado actual. Nótese la ausencia de lesiones estomatológicas. En el dorso de la lengua, se observan dos franjas laterales atróficas, sin papilas filiformes similares a las que presentó el paciente en la primer visita, posiblemente en forma de secuela clínica de las lesiones que le precedieron. La paciente se encuentra en control, con normalidad clínica, sin recidivas ni recurrencias de las lesiones bucales y ginecológicas.

Discusión

El VPH es un virus epidermotropo, que ingresa a su órgano blanco que es el queratinocito basal a través de microerosiones o microescoraciones superficiales⁽⁵⁾. Las lesiones preneoplásicas y neoplásicas asociadas a VPH de mayor frecuencia se encuentran en el cuello de útero y en segundo lugar en la mucosa bucal⁽⁶⁾. Existen casos en la literatura con infecciones multifocales de estos epitelios y el caso aquí presentado puede ejemplificar este evento.

Existe consenso en la literatura sobre el aumento de la frecuencia de Carcinoma de Células Escamosas de la mucosa Bucal (CCEB) en pacientes menores de 45 años en las últimas décadas⁽⁷⁾. Este nuevo escenario de incremento de CCEB en pacientes jóvenes también fue observado en nuestra región⁽⁸⁾. Es relevante destacar que este tipos de tumores bucales en pacientes jóvenes parecería tener un perfil diferente al CCEB clásicamente diagnosticado en adultos mayores ligado a un fuerte consumo de tabaco y alcohol. Los factores de riesgo asociados a este nuevo patrón epidemiológico de CCEB estarían ligados a la presencia de inflamación crónica, inmunosupresión, daños genéticos e infección por VPH⁽⁹⁾. La presencia de estas lesiones con riesgo de transformación maligna en el contexto clínico de una paciente joven, con antecedentes oncológicos en otra parte del organismo, pudiendo compartir el mismo nexo fisiopatogénico como es la displasia asociada al VPH, permite establecer en estos casos, que es fundamental el control clínico y follow-up riguroso de la paciente. El monitoreo ginecológico y estomatológico, permitirá identificar cambios fenotípicos tempranos para poder interceptar displasias o diagnósticos iniciales de cáncer.

Desde el punto de vista clínico, las lesiones atróficas del dorso de lengua con un aspecto depapilado, entremezclados con áreas de escleroatrofia, podrían asociarse a un diagnóstico de liquen rojo plano bucal. Sin

embargo, no se evidenciaron en ninguna zona de la mucosa bucal las clásicas estrías de Wickham que caracterizan a esta enfermedad. Tampoco pudo observarse en la histopatología, hallazgos compatibles con este diagnóstico (cuerpos de Civatte, degeneración hidrópica de la basal ni el característico infiltrado yuxtaepitelial de conformación linfoplasmocitaria). Es por eso, que en ausencia de estas lesiones y en el contexto clínico de la paciente, el diagnóstico clínico presuntivo fue de Leucoplasia asociada al VPH. En la literatura actual, es difícil encontrar el término "leucoplasia bucal asociada a VPH" como entidad clínica estomatológica diferente a la leucoplasia, clásicamente descrita en la literatura. Los estudios y revisiones que abordan este tema, describen ausencia de características clínicas patognomónicas de esta enfermedad viral, que diferencien a este tipo de lesión asociada a una infección viral de una leucoplasia clásica (por ejemplo asociada al excesivo consumo de tabaco)^(3,4). La evidencia es limitada y las descripciones clínicas de estas lesiones son escasas⁽¹⁰⁾. Sin embargo, las displasias epiteliales del epitelio bucal ligada a una infección por VPH de alto riesgo, presentan características que si las hacen diferente a las displasias epiteliales clásicas como la presencia de cuerpos apoptóticos, múltiples figuras de cariorexis, escasa coilocitosis e inmunohistoquímica positiva para p16⁽¹¹⁾, como pudo ser observada en nuestro caso. Se deberían realizar más estudios con el objetivo de describir detalladamente la clínica de este tipo de lesiones displásicas p16 positivas y evidenciar si realmente existen diferencias clínicas con leucoplasias no ligadas a VPH (p16 negativas), así como también la correlación con la apariencia clínica de las lesiones displásicas asociadas al VPH de la mucosa de cuello de útero⁽¹²⁾. Además, otro punto a seguir investigando es la utilidad de los diferentes métodos de detección viral en patologías ligadas a VPH presentes en la mucosa bucal. La tabla I muestra las ventajas y desventajas de los métodos propuestos por diferentes autores.

Tabla N°1: Ventajas y desventajas de los diferentes métodos de detección de VPH más utilizados en lesiones de cabeza y cuello.

| TÉCNICA | VENTAJAS | DESVENTAJAS |
|---|---|--|
| PCR- Genotipificación PCR- Real time | Alta sensibilidad Alta sensibilidad y especificidad | Detección de VPH biológicamente intrascendente (infecciones transitorias) |
| Hibridacion in situ | Aplicable a tacos de parafina Visualización del ADN viral en los núcleos de las células infectadas | Menos sensibilidad |
| PCR Transcriptasa Inversa | Alta sensibilidad y especificidad | Limitado para tejido en fresco |
| Proteínas E6 y E7 por Inmunohistoquímica | Visualización de la expresión de proteínas oncogénicas | Pobre performance en inmunohistoquímica |
| Proteína Retinoblastoma (Rb) en Inmunohistoquímica | Aplicable a tacos de parafina | Expresión reducida, dificultad para el acceso |
| Proteína p16 en Inmunohistoquímica | Aplicable a tacos de parafina | Especificidad baja (debido a que existen otros carcinógenos que pueden generar positividad de p16. Importancia de correlacionarlo con un patrón específico de inmunomarcación y un contexto clínico adecuado). |
| Anticuerpos plasmáticos contra las proteínas del VPH | Test mínimamente invasivo | Es un marcador de la exposición acumulativa al VPH a lo largo de la vida Baja sensibilidad y especificidad |

Adaptado de Refining the diagnosis of oropharyngeal squamous cell carcinoma using human papillomavirus testing. *Oral Oncology*. Feb 2010. 46(7):492-6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2010.02.013

La fila sombreada pertenece a la técnica de p16 utilizada con criterios actuales de Diagnóstico de Displasia Epitelial Bucal asociada a VPH. Esta técnica fue la utilizada para el diagnóstico de este caso.

Otro aspecto importante es la historia de una infección por VPH previa de la paciente. Existen estudios en la literatura que podrían vincular coinfecciones por VPH, por ejemplo, entre VPH cervical y carcinoma orofaríngeo (COF). El COF ha sido considerado una infección de transmisión sexual, y el epitelio cervical infectado con VPH un reservorio viral. Además, otros estudios han demostrado que pacientes con displasia cervical y estudios de Papanicolau con grados anormales, aumentan el riesgo de cáncer oral ligado a VPH en las parejas^(13,14). Un estudio reciente, además demostró que las pacientes con un diagnóstico de infección por VPH cervical aumentan el riesgo de infecciones orales por VPH. Esto indicaría que la infección genital por VPH es una condición predisponente para infecciones bucales, tanto en pacientes varones como mujeres⁽¹⁵⁾.

Conclusión

El caso aquí presentado refleja un cambio en el paradigma de la epidemiología de algunas lesiones potencialmente malignas de la mucosa bucal en pacientes jóvenes, que también ha sido previamente descrito en la literatura. Debido a que el VPH es un factor de riesgo para CCEB sumado al incremento en el conocimiento acerca de posibles coinfecciones transmitidas por contacto sexual,

aque aquellos pacientes diagnosticados con lesiones de VPH genital deberían tener un seguimiento estricto clínico y estomatológico.

Conflictos de intereses:
Ninguno

Limitaciones de responsabilidad:
La responsabilidad del trabajo es sólo de los autores.

Fuentes de financiamiento:
No hubo fuentes de financiación ni apoyo.

Originalidad del trabajo:
Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

Cesión de derechos:
Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

Bibliografía

1. Warnakulasuriya S. *Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management*. *Oral Oncol*. 2020 Mar;102:104550. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104550.

2. Warnakulasuriya S, Dietrich T, Bornstein MM, Casals Peidró E, Preshaw PM, Walter C, Wennström JL, Bergström J. Oral health risks of tobacco use and effects of cessation. *Int Dent J*. 2010 Feb;60(1):7-30.
3. Woo SB, Cashman EC, Lerman MA. Human papillomavirus-associated oral intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol*. 2013 Oct;26(10):1288-97. doi: 10.1038/modpathol.2013.70.
4. Lerman MA, Woo SB. Histopathologic features of high risk human papillomavirus-associated oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014 Jan;117(1):120. doi: 10.1016/j.oooo.2013.05.024.
5. Doorbar J. Papillomavirus life cycle organization and biomarker selection. *Dis Markers*. 2007;23(4):297-313. doi: 10.1155/2007/613150.
6. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci (Lond)*. 2006 May;110(5):525-41. doi: 10.1042/CS20050369.
7. Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, Hwang JH, Hung SK, Chou P, Lee CC. Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young patients: a matched-pair analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Jul;265 Suppl 1:S57-61. doi: 10.1007/s00405-007-0496-5.
8. Moine L, Gilligan G, Piemonte E, Panico R. Risk factors for oral cancer in young people in Cordoba, Argentina. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2020 Jan;129(1):e136-7. doi: 10.1016/j.oooo.2019.06.595
9. Liu X, Gao XL, Liang XH, Tang YL. The etiologic spectrum of head and neck squamous cell carcinoma in young patients. *Oncotarget*. 2016 Oct 4;7(40):66226-66238. doi: 10.18632/oncotarget.11265.
10. Alsabbagh A, Robins TL, Harriman A, Jackson-Boeters L, Darling MR, Khan ZA, McCord C. Surrogate markers for high-risk human papillomavirus infection in oral epithelial dysplasia: A comparison of p16, Ki-67, and ProExC. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Mar;129(3):246-259.e1. doi: 10.1016/j.oooo.2019.09.019.
11. Woo SB. Oral Epithelial Dysplasia and Premalignancy. *Head Neck Pathol*. 2019 Sep;13(3):423-439. doi: 10.1007/s12105-019-01020-6.
12. Panico R, Piemonte E, Talavera Á, Gilligan G. Human papilloma virus-associated oral epithelial dysplasia: a series of cases with clinical features. *oral epithelial dysplasia: A comparison of p16, Ki-67, and ProExC*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020 Mar;129(3):e39. doi: 10.1016/j.oooo.2019.06.118.
13. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Klussmann JP, Lee JH, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and human papillomavirus infection in oral cavity and oropharyngeal cancers. *Int J Cancer*. 2004 Feb 20;108(5):766-72. doi: 10.1002/ijc.11633.
14. Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol*. 1999 May;11(3):191-9. doi: 10.1097/00001622-199905000-00010.
15. Cossellu G, Fedele L, Badaoui B, Angiero F, Farronato G, Monti E, Liverani CA, Gorni C, Botti S. Prevalence and concordance of oral and genital HPV in women positive for cervical HPV infection and in their sexual stable partners: An Italian screening study. *PLoS One*. 2018 Oct 18;13(10):e0205574. doi: 10.1371/journal.pone.0205574.