

# Revista Médica del IMSS

Volumen **44**  
Volume

Número **2**  
Number

Marzo-Abril **2006**  
March-April

*Artículo:*

## Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal

Derechos reservados, Copyright © 2006:  
Instituto Mexicano del Seguro Social

### Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

### *Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

Primera versión: 22 de abril de 2005

Versión definitiva: 27 de julio de 2005

Aceptado: 21 de noviembre de 2005

Ronell E.  
Bologna-Molina,<sup>1</sup>  
Raúl E.  
Castañeda-Castaneira,<sup>2</sup>  
Nelly  
Molina-Frechero,<sup>3</sup>  
Eréndira  
Pérez-Rodríguez<sup>3</sup>

# **Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal**

<sup>1</sup>Especialista en Patología  
y Medicina Bucal,  
alumno del doctorado en  
Ciencias Biológicas-UAM

<sup>2</sup>Médico pediatra,  
profesor investigador

<sup>3</sup>Profesora investigadora

## **RESUMEN**

El cáncer bucal es una patología de etiología multifactorial donde inciden factores como la edad, el sexo, la raza, la predisposición genética, el estado nutricional y el consumo de tabaco y alcohol. En los últimos años, diversos autores pusieron en evidencia la implicación del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones precancerígenas y del carcinoma escamocelular de la cavidad bucal. La infección por el virus del papiloma humano se ha asociado con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas y carcinomas verrugosos en la piel y en diferentes tipos de mucosas, incluyendo la del tracto anogenital, cervicouterina, uretral, traqueobronquial, nasal, laríngea y de la cavidad bucal. Los genotipos virales de alto riesgo (oncogénicos) como el 16, 18, 31, 33 y 35, están asociados con leucoplasia y carcinoma. Se ha establecido una asociación del virus del papiloma humano con carcinoma escamocelular bucal en pacientes que consumen tabaco y alcohol. Es importante estudiar y revisar el papel de la infección viral y el cáncer, para investigar la posibilidad de crear una vacuna que disminuya la frecuencia de los problemas oncológicos.

## **SUMMARY**

Oral cancer it a pathology of multifactorial etiology, where some factors such as age, sex, race, genetic predisposition, nutrition, and the use of tobacco and alcohol have a bearing on. In the last years, some authors showed the implication of the human papilloma virus (HPV) in the development of precarcinogenic lesions and of oral squamous cell carcinoma. The infection by HPV has been associated to hyperplastic epithelial lesions, papilloma and warty carcinoma in skin and in different types of mucosa, including the anus-genital, cervical, urethral, tracheobronchial, nasal, laryngeal and oral mucosa tracts. The viral high-risk genotypes (oncogenic) such as 16, 18, 31, 33 and 35 are frequently associated to leukoplakia and squamous carcinoma. An association of HPV with oral squamous carcinoma in patients that consume tobacco and alcohol has been fundamentally established. It is important to study and to frequently review the role that viral infections and cancer have, and maybe in the future, it would be possible to create a vaccine that diminishes the frequency of oncological problems.

Departamento  
de Atención a la Salud,  
Ciencias Biológicas  
y de la Salud,  
Universidad Autónoma  
Metropolitana-Xochimilco

Comunicación con:  
Ronell E. Bologna-Molina.  
Tel.: 5695 2916.  
Fax: 5594 7115.  
Dirección electrónica:  
rbologna@correo.xoc.uam.mx

## **Introducción**

El cáncer bucal es una patología de etiología multifactorial asociada a diversas condiciones como la edad, el sexo, la raza, la predisposición genética, la nutrición y el consumo de tabaco y alcohol.

Hay que destacar que durante los últimos años se puso en evidencia la implicación del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones precancerígenas y del carcinoma escamocelular de la cavidad bucal.<sup>1,2</sup>

De ahí la importancia de los múltiples estudios realizados sobre este tema.

## **Palabras clave**

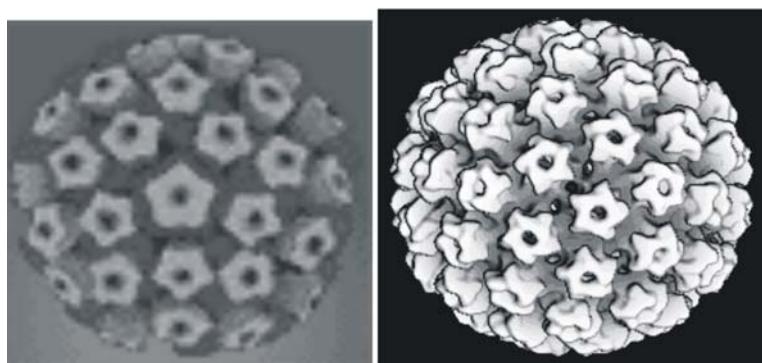
- ✓ virus del papiloma humano
- ✓ cáncer bucal

## **Key words**

- ✓ human papilloma virus
- ✓ oral cancer

## *El virus del papiloma humano*

Los virus del papiloma humano o papilomavirus forman parte de la familia de los papovavirus. Son virus que poseen una sola molécula de DNA de doble cadena, protegida por la cápside que contiene las proteínas de superficie facilitando la fijación del virus a células susceptibles. El virus del papiloma humano mide aproximadamente 50 nm de diámetro<sup>3</sup> (figura 1).



**Figura 1. Estructura tridimensional del virus del papiloma humano 1**

La vía de transmisión del virus del papiloma humano es diversa: puede ocurrir por vía perinatal,<sup>4,7</sup> por infección transplacentaria,<sup>6</sup> por líquido amniótico,<sup>8</sup> por sangre, por contacto sexual,<sup>9,11</sup> por autoinoculación;<sup>12</sup> algunos autores sugieren una posible transmisión por saliva.<sup>13</sup> Suele adquirirse en etapas tempranas de la vida; se ha demostrado la presencia de este virus en 6 % de la población infantil, 13 % en adolescentes y 23 % en adultos.<sup>12</sup>

El virus del papiloma humano se caracteriza por ser epiteliotrópico, es decir, tiene afinidad por los epitelios.<sup>14</sup> Las superficies epiteliales son todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas, como la boca, faringe, lengua, amígdalas, vagina, pene y ano. La transmisión del virus ocurre cuando entra en contacto con dichas regiones permitiendo su transferencia entre las células epiteliales, pero se desconoce por qué ciertos tipos de virus del papiloma humano eligen como blanco la piel de las manos o pies, en tanto que

algunos atacan a las células que recubren la mucosa de la boca, y otros, los genitales masculinos y femeninos.<sup>3</sup>

Los virus no son microorganismos independientes. A diferencia de las bacterias, cuando un virus está solo no es activo en términos metabólicos pues necesita una célula huésped para funcionar y en la cual reproducirse. Cuando el virus entra en contacto con una célula, puede insertar su material genético en la célula huésped. Una vez que la invade puede pasar a una de dos fases: lisogénica o lítica. Durante la primera, el virus permanece inactivo en la célula huésped y no la afecta. La célula huésped continúa funcionando de manera normal, a pesar de la invasión viral. En la fase lítica, el virus se apropiá de la célula huésped y la utiliza para reproducirse.<sup>10,11,15</sup>

Una vez en la etapa lítica, el material genético del virus se apropiá de las funciones celulares y controla el proceso reproductivo. El material genético viral ordena a la célula huésped que elabore proteínas y copias de DNA o RNA virales. Entonces, las proteínas del virus se integran en cubiertas proteínicas y el DNA o RNA virales son empaquetados dentro de las cubiertas. Esto produce más virus en el interior de la célula huésped. Al concluir este proceso reproductivo, la célula huésped muere y los virus recién producidos salen a infectar otras células<sup>10,11,15</sup> (figura 2).

Si bien no es mucho lo que se sabe sobre la fisiología del virus del papiloma humano, bastante es lo que los científicos conocen de su biología viral. El virus posee ocho genes que se clasifican como tempranos o tardíos, según el momento de su expresión en el ciclo vital. Los genes E1 y E2 precoces intervienen en el control de la transcripción y replicación del genoma viral. La transcripción consiste en la producción de una molécula de RNA mensajero que contiene una copia de la información genética a partir del DNA. Aún se ignora cuál es la función del gen E4, pero se cree que fomenta la fase productiva del ciclo vital del virus papiloma. El gen E5 mejora la actividad del factor de crecimiento epidérmico. Los genes E6 y E7 obstaculizan el control de la transcripción y el ciclo celular de la célula huésped. Los genes tardíos L1 y L2 codifican proteínas del cápside viral usadas en la producción de los nuevos virus<sup>16,17</sup> (figura 3).

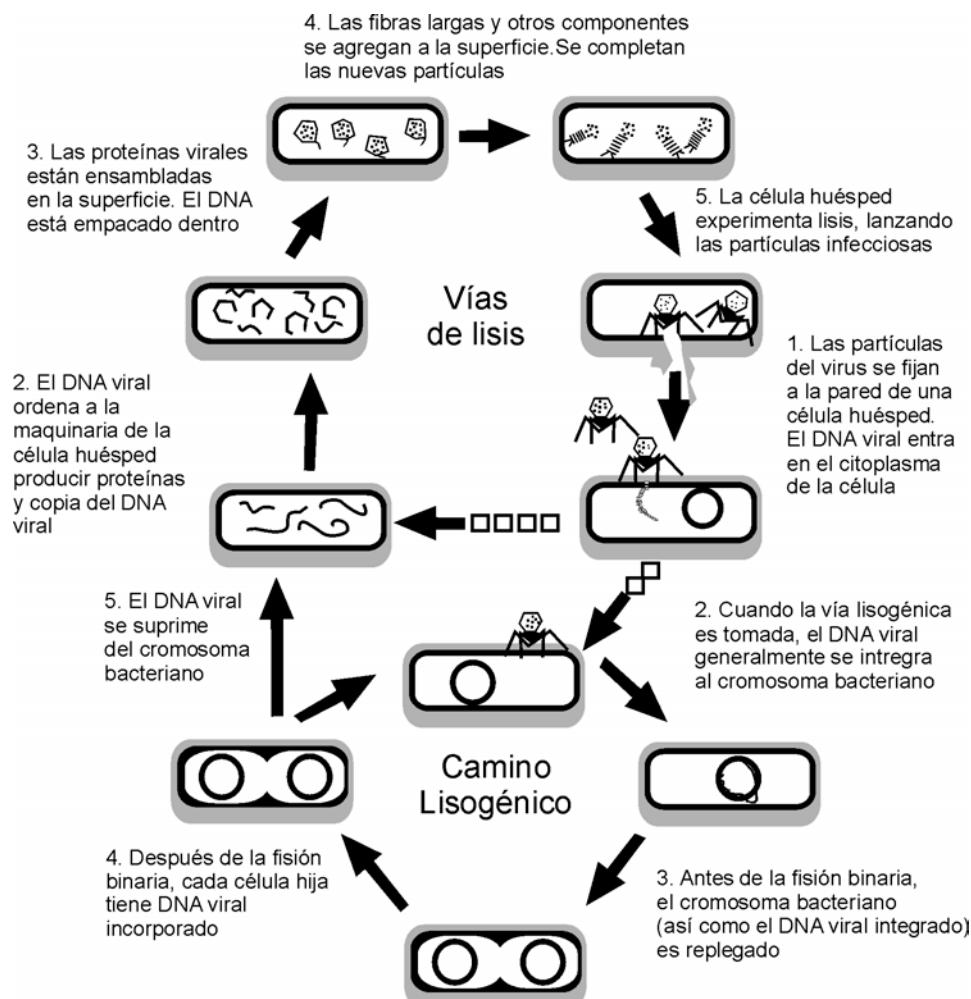
## Virus del papiloma humano y lesiones tumorales

La infección por el virus del papiloma humano se ha asociado con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas y carcinomas verrugosos en la piel y en diferentes tipos de mucosas, incluyendo la nasal, laríngea, de la cavidad bucal, del tracto anogenital, cervicouterino, uretral, traqueobronquial.<sup>15</sup> En la actualidad se han descrito alrededor de 100 tipos de papilomavirus humanos, algunos frecuentemente involucrados con la formación de neoplasias epiteliales benignas y malignas.<sup>18</sup>

Las técnicas utilizadas para la detección del virus del papiloma humano van desde la hibridación *in situ*, Southern Blot, hasta la técnica de reacción en cadena de la polimerasa, la más sensible de todas.<sup>18,19</sup>

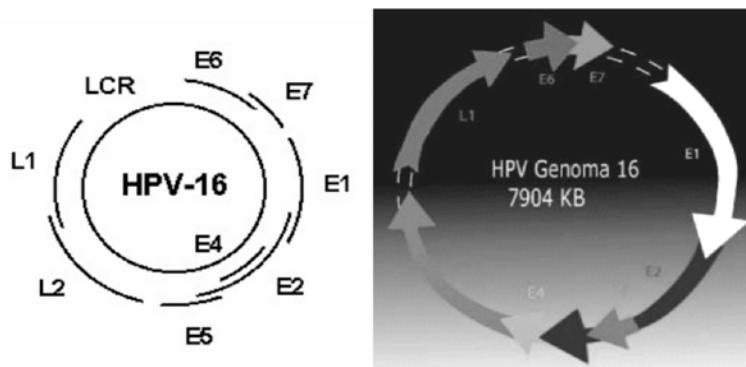
La presencia del virus del papiloma humano en la cavidad bucal ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas y lesiones premalignas o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal (también llamada enfermedad de Heck); las lesiones premalignas o malignas incluyen la leucoplasia y el carcinoma

**Ronell E.  
Bologna-Molina et al.  
Virus del papiloma  
humano y cáncer bucal**



**Figura 2. Pasos de la replicación viral**

escamocelular.<sup>14,19</sup> El DNA del virus del papiloma humano ha sido demostrado en algunos carcinomas de células escamosas,<sup>20,21</sup> sin embargo, hay poca información de la prevalencia en la mucosa bucal clínicamente sana.<sup>22,23</sup>



**Figura 3. Mapa genético del papiloma virus humano. La E designa a los genes que se expresan al inicio de la infección y la L, a los que lo hacen en estudios más avanzados**

De los más de 100 genotipos del papiloma virus humano, se han encontrados 16 en lesiones bucales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57); el 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal.<sup>23-25</sup> La mayoría de esos virus son de bajo riesgo (no oncovírgenes) asociados a lesiones papilomatosas benignas: el 6 y 11 están asociados a papiloma bucal, 6 y 4 a verruga vulgar, 11 al condiloma acuminado, 13 y 32 a la hiperplasia epitelial focal, y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncovírgenes) como el 16, 18, 31, 33 y 35, están asociados con leucoplasia y carcinoma escamocelular.<sup>14,26</sup>

#### *Virus del papiloma humano y cáncer bucal*

En el plano celular, la boca es de estructura muy semejante a la vagina y el cuello uterino; dichos órganos tienen el mismo tipo de células epiteliales, que son los objetivos de VPH-16 y VPH-18.<sup>21,27,28</sup> La mayor parte de los cánceres bucales son cánceres de células epiteliales, sobre todo carcinomas de células escamosas (figura 4), si-

tuación no distinta a los cánceres que afectan el cuello uterino.

El aspecto más peligroso del papilomavirus humano es su potencial para causar cáncer. Tema muy estudiado es su capacidad para provocar el cervicouterino. Dos genes, Rb y p53, regulan la división celular normal. El primero produce los factores de transcripción necesarios para el avance a través del ciclo celular. Esto denota que Rb impide que la célula se divida hasta que haya aislado suficientes proteínas para la división celular. E2F es la proteína que produce Rb, lo que convierte a Rb en un gen/proteína supresor de tumores que impide continuar el ciclo celular hasta que se hayan acumulado suficientes proteínas, en especial la E2F. Cuando el virus del papiloma humano infecta una célula, el gen E7 se fija a Rb de tal modo que Rb libera E2F y las otras proteínas. Ésta es una señal para que el ciclo celular avance. En tanto E7 permanezca fijo a Rb, el ciclo celular continuará, causando un ciclo de reproducción celular incontrolada, característica que define a una célula maligna.<sup>19,26,29</sup>

P53 es el otro gen que el virus del papiloma humano ataca. En una célula, p53 actúa en respuesta al DNA dañado. Cuando se deteriora el DNA de una célula, p53 detiene la división celular y dirige a los genes comprendidos en la reparación de DNA a fin de corregir el daño. Si no es posible reparar el DNA, p53 causa entonces apoptosis (muerte celular programada), garantizando así que la célula dañada muera y no se reproduzca. En las células cancerosas, p53 a menudo aparece deteriorado o no funcional. Esto favorece que las células con DNA dañado o alterado sigan viviendo en vez de ser destruidas. La proteína E6 viral puede fijarse a p53 e inactivarlo. Lo anterior permite que el virus se apropie de la célula y se reproduzca, dado que el gen p53 inhibido por el virus no puede detenerlo o comenzar el proceso de la muerte celular. La replicación repetida de células con información DNA incorrecta es el inicio de la formación de un tumor maligno. Además de bloquear el gen p53 celular, la proteína E6 viral activa la telomerasa, enzima que sintetiza las secuencias repetitivas del telómero. La activación de esta enzima conserva un ciclo celular repetido que continúa produciendo células virales. Esto deriva en cáncer a medida que las células mutantes siguen reproduciéndose sin control.<sup>29,30</sup>

Los virus del papiloma humano 16 y 18 son los dos papilomavirus humanos más dañinos, poseen proteínas E6 y E7 con capacidades de fijación muy fuertes, lo que permite que VPH-16 y VPH-18 se reproduzcan con rapidez y en grandes cantidades, hecho que deriva en la reproducción sin control de las células con virus y, finalmente, en cáncer. Está bien establecido que VPH-16 y VPH-18 son causas del cáncer cervicouterino.<sup>21,31-33</sup>

Las bebidas alcohólicas contienen etanol, el cual inhibe la producción de la proteína p53. Otros investigadores comprobaron que carcinógenos presentes en el tabaco dañan el DNA celular, evento precursor de cáncer.<sup>29,30</sup>

Combinar el tabaco y alcohol con virus del papiloma humano y las células epiteliales presentes en la boca puede generar la fórmula ideal para producir un cáncer oral.<sup>29</sup>

## Discusión

Para evaluar el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo del cáncer bucal es importante conocer la prevalencia del mismo en la mucosa bucal sana, tarea nada fácil si se considera que este rango de detección varía enormemente dependiendo del autor (de 0 a 81 %);<sup>19,21,32,34</sup> lo mismo sucede con la prevalencia del virus del papiloma humano en cáncer bucal, que va de 30 a 80 %. Estas diferencias se deben a factores como la toma del espécimen, el método de detección, diferencias poblacionales de hábitos y costumbres, riesgo genético y geográfico, exposición a diferentes agentes infecciosos que pueden afectar el desarrollo maligno de la mucosa bucal y errores técnicos asociados a los propios investigadores.

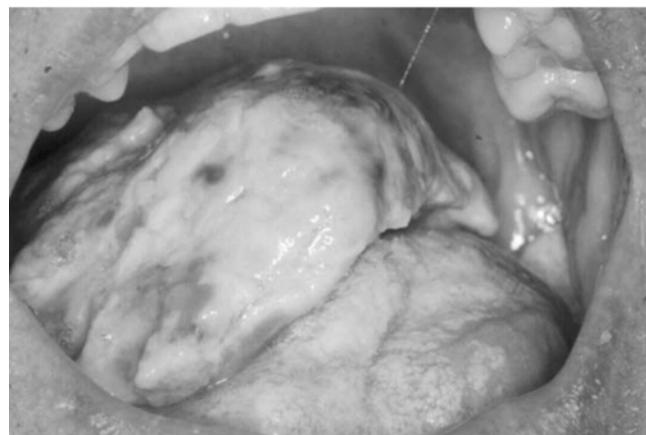
También influyen las técnicas para identificar los tipos virales:<sup>14</sup> la hibridación *in situ* (considerada prueba de bajo rango de sensibilidad) detecta más de 10 copias del DNA viral por célula; la prueba de Southern blot (rango moderado) detecta menos de 1 a 10 copias del DNA viral por célula; por último, la técnica de reacción de polimerasa en cadena (alto rango de sensibilidad) puede detectar menos de una copia de DNA viral por célula.

La mayor parte de los investigadores concuerdan que la presencia de virus del papiloma

humano se incrementa conforme la progresión displásica, ya que en los pacientes afectados es dos veces mayor que en pacientes con mucosa normal y 11 veces más frecuente en el tejido tumoral que en la mucosa oral normal distante del mismo paciente.<sup>14,19,21,27</sup>

VPH-16 y VPH-18 se encuentran en la mayoría de los carcinomas escamocelulares bucales (80 %), mientras que los genotipos VPH 31, 33, 35 son menos frecuentes (3 %).<sup>14,19,21,25,35-37</sup>

**Ronell E.  
Bologna-Molina et al.  
Virus del papiloma  
humano y cáncer bucal**



**Figura 4. Cáncer bucal (carcinoma escamocelular)**

Muchos estudios mostraron que el alcohol y el tabaco son los factores asociados al cáncer bucal.<sup>14,34,37</sup> Se encontró que 87 % de los casos de carcinoma escamocelular bucal se asoció a consumo de tabaco y alcohol. En la mitad de estos casos hubo asociación con virus del papiloma humano. Estudios con polimerasa mostraron la asociación con carcinoma escamocelular bucal en 69 % de los pacientes que consumían tabaco y alcohol, comparado con 29 % de los individuos que no los consumían.<sup>14,24,25,38</sup>

## Conclusión

La asociación del virus del papiloma humano y cáncer bucal está confirmada y sustentada por la amplia bibliografía existente, aunque los datos y rangos de esta relación son muy variables dependiendo del autor y de la prueba utilizada.

De los estudios revisados surgen muchas interrogantes:

- ¿La presencia del virus es por si sola suficiente para que la lesión bucal progrese hacia la malignidad?
- ¿La correlación entre el virus del papiloma humano, alcohol y tabaco es un iniciador fundamental del cáncer bucal?
- ¿Es más rápida la transformación maligna de las lesiones precancerosas que contienen virus del papiloma humano de las que no lo contiene?

Estas dudas abren un campo muy importante hacia la investigación de la asociación del virus del papiloma humano y el cáncer.

También es conveniente aclarar que la detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas a virus del papiloma humano es muy importante para el tratamiento oportuno del paciente.

Por lo antes mencionado, es necesario destacar la importancia que ocupa la cavidad bucal para el establecimiento oportuno de cáncer o como primera manifestación clínica de algunos tumores en otros órganos. Esto le da al odontólogo y al especialista en patología y medicina bucal una función muy importante en el diagnóstico, y permite que el paciente pueda ser canalizado oportunamente con el médico o institución especializada, evitando la progresión hacia otras estructuras corporales, logrando así una interacción y colaboración profesional que conducirá al manejo integral del paciente, a una mejor atención médica y un pronóstico más adecuado.

## Referencias

1. Mignogna MD, Duraccio R, Carbone R, Mignogna RE. La presenza dell'human papilloma virus (HPV) nel carcinoma spinocellulare in situ e microinvasivo del cavo orale. *Minerva Stomatol* 1997;46:287-291.
2. van Oijen MG, Leppers VD, Straat FG. The origins of multiple squamous cell carcinoma in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000;88:884-893.
3. Carr J, Gyorfi T. Human papilloma virus. Epidemiology, transmission and pathogenesis. *Clin Lab Med* 2000;20:235-255.
4. Smith EM, Johnson SR, Cripe TP, Perlman S, McGuiness G. Perinatal transmission and maternal risk of human papillomavirus infection. *Cancer* 1995;19:196-205.
5. Chatterjee R, Mukhopadhyay D, Murmu N, Mitra PK. Correlation between human papillomavirus DNA detection in maternal cervical smears and buccal swabs of infants. *Indian J Exp Biol* 1998; 36:199-202.
6. Tanti P, Zapparore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999;93: 475-479.
7. Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM, et al. Human papillomavirus type 16 in infants: use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. *J Gen Virol* 1996; 77:1139-1143.
8. Teseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, et al. Possible transplacental transmission of human papillomaviruses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:35-40.
9. Yoshpe NS. Oral and laryngeal papilloma: a pediatric manifestation of sexually transmitted disease? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1995;31: 77-83.
10. Scully C. Oral squamous cell carcinoma; from a hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission. *Oral Oncol* 2002;38:227-234.
11. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 2. Chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 2000;36(4):311-327.
12. Summersgill KF, Smith ME, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:62-69.
13. Gutman LT, Herman ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993;91:31-38.
14. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68.
15. zur Hausen H. Papilloma viruses in human cancers. *Proc Assoc Am Phys* 1999;111(6):581-587.
16. Scully C. Oncogenes, tumour suppressors and viruses in oral squamous carcinoma. *J Oral Pathol Med* 1993;22(8):337-347.
17. Scully C. New aspects of oral viral diseases. *Curr Top Pathol* 1996;90:29-96.
18. Lorincz A. Molecular methods for detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:707-715.
19. Zeuss M, Miller CS, White DK. In situ hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;71:714-720.

20. Niv A, Sion-Vardi N, Gatot A, Nash M, Fliss DM. Identification and typing of human papillomavirus (HPV) in squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *J Laryngol Otol* 2000;114 (1):41-46.
21. Sugiyama M, Bhawal 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; 85:594-600.
22. de Villers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989;63:4898-903.
23. Manos MM, Ting Y, Wright DK, Lewis AJ, Broker TR, Wolinsky SM. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus. *Cancer Cell* 1989;209-214.
24. Kansky AA, Poljak M, Seme K, Kocjan BJ, Gale N, Luzar B, Golouh R. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal oral mucosa. *Acta Virol* 2003;47(1):11-16.
25. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EF, Lin SJ, Yang CC. Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34(4):176-83.
26. Shillitoe EJ. Relationship of viral infection to malignancies. *Curr Opin Dent* 1991;1:398-403.
27. Badaracco G, Venutti A, di Lonardo A, Scambia G, Mozetti S, Benedetti Panici P, Mancuso S, Marcante ML. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med* 2003;27:130-134.
28. Jalal H, Sanders CM, Prime SS, Scully V, Maitland NJ. Detection of human papillomavirus type 16 DNA in oral squamous from normal young adults. *J Oral Pathol Med* 1992;21:465-470.
29. Boyd NM, Reade PC. Mechanism of carcinogenesis with particular reference to the oral mucosa. *J Oral Pathol* 1988;17:193-201.
30. Lo Muzio L, Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Greco I, Staibano S, Pannone G, De Rosa G, Di Liberto C, D'Angelo M. HPV DNA and surviving expression in epithelial oral carcinogenesis: a relationship? *Oral Oncol* 2004;40(7):736-741.
31. Lambropoulos AF, Dimitrapoulos J, Framgouldes E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6,11,16,18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci* 1997;105:294-297.
32. Zhang ZY, Sdek P, Cao J, Chen WT. Human papillomavirus type 16 and 18 DNA in oral squamous cell carcinoma and normal mucosa. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33(1):71-74.
33. Mant C, Kell B, Rice P, Best JM, Bible JM, Cason J. Buccal exposure to human papillomavirus type 16 is a common yet transitory event of childhood. *J Med Virol* 2003;71(4):593-598.
34. Miller CS. Herpes simplex virus and human papillomavirus infections of the oral cavity. *Semin Dermatol* 1994;13:108-117.
35. Miller CS, Zeuss MS, White DK. Detection of HPV DNA in oral carcinoma using polymerase chain reaction together with in situ hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994;77:480-486.
36. Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, Schmidt W, Gundlach K, Barten M. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions. *Med Microbiol Immunol* 2003;192(3):145-148.
37. Lazzari CM, Krug LP, Quadros OF, Baldi CB, Bozzetti MC. Human papillomavirus frequency in oral epithelial lesions. *J Oral Pathol Med* 2004; 33(5):260-263.
38. Correnti M, Rivera H, Cavazza ME. Detection of human papillomaviruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. *Oral Dis* 2004;10(3):163-166. **rm**

**Ronell E.  
Bologna-Molina et al.  
Virus del papiloma  
humano y cáncer bucal**