

# Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: Una revisión

## *Role of human papillomavirus in the development of oral carcinoma: A review*

Rebolledo Cobos M\*, Arango Fernández H\*\*, Rebolledo Cobos R\*\*\*, Alonso Brujes I\*\*\*\*

### RESUMEN

El carcinoma escamocelular (CEC) representa la entidad patológica maligna de mayor prevalencia en la cavidad bucal. Aunque múltiples estudios respaldan que la aparición de esta enfermedad es de carácter idiopático, factores de riesgo como el alcohol y la exposición al tabaco son elementos directamente desencadenantes de la aparición de esta entidad oncológica, sin dejar a un lado la predisposición a padecer cáncer oral (CO) por parte de la codificación genética entre otros aspectos hereditarios. En la actualidad, se ha evidenciado que la infección por virus del papiloma humano (VPH) y las lesiones que lo relacionan, están profundamente asociados como etiología potencial del CO y suelen tener relación con hábitos sexuales modificados. La profundización de conceptos, efectos y medios de diagnóstico eficaces para establecer relaciones existentes del VPH con el CO, biología del virus y comportamiento cancerígeno, fueron los objetivos de la presente publicación así mismo determinar factores de riesgo predisponentes a la malignización de las lesiones propias del VPH, su incidencia y prevalencia en la comunidad. La identificación clínica oportuna de las lesiones originadas por el VPH, permiten establecer de manera certera el comportamiento, evolución de la lesión y a su vez determinar la presencia de actividad displásica y/o anaplásica propiamente dicha. Cabe resaltar la importancia del empleo de exámenes auxiliares a la clínica, como lo es la citología exfoliativa, la biopsia, los análisis moleculares y genéticos, para establecer mancomunadamente y de manera certera el comportamiento, evolución y pronóstico de una afección por VPH.

**Palabras clave:** Virus, papiloma, cáncer oral, neoplasias, carcinoma de células escamosas. (DECS).

### SUMMARY

*Introduction:* Squamous cell carcinoma (SCC) represents the malignant disease entity most prevalent in the oral cavity. Although multiple studies support that the appearance of this disease is idiopathic nature, risk factors such as alcohol and exposure to snuff are directly triggers the onset of this cancer entity, leaving aside the predisposition to oral cancer (CO) by the hereditary genetic coding among other aspects. Today it has been demonstrated that infection with human papillomavirus (HPV) and related injuries that are deeply associated CO as a potential etiology and are usually related to changed sexual habits.

- 
- \* Estomatóloga y Cirujana Oral, Universidad de Cartagena. Docente investigador de Patología, Semiología, Cirugía Oral. Director de grupo GIOUMEB. Universidad Metropolitana de Barranquilla. Colombia.
  - \*\* Cirujano Oral y Maxilofacial. Docente investigador de Patología, Semiología, Cirugía Oral y Maxilofacial. Universidad Metropolitana de Barranquilla.
  - \*\*\* Fisioterapeuta, Kinesiólogo. Candidato M.S.C en Actividad Física y Salud. Docente Universidad Metropolitana.
  - \*\*\*\* Estudiante de último año de Odontología. Universidad Metropolitana de Barranquilla.

*Objectives:* The deepening of concepts, effects and effective means of diagnosis to establish relationships with the CO HPV, the virus biology and carcinogenic behavior, were the objectives of this publication likewise determine predisposing risk factors for malignant lesions own HPV incidence and prevalence in the community.

*Methods:* A search of scientific papers was conducted in Spanish and English in the last 15 years in the database PubMed to do relationship, oral cancer, HPV and SCC.

*Conclusions:* Timely clinical lesions caused by HPV, accurate identification can be established from the behavior, evolution of the injury and in turn the presence of dysplastic activity and/or anaplastic itself. It should highlight the importance of using auxiliary to clinical examinations, such as the exfoliative cytology, biopsy, genetic and molecular analyzes to establish jointly and accurate way the behavior, evolution and prognosis of a condition HPV.

**Key words:** Virus, papilloma, oral cancer, cancers, squamous cell carcinoma. (MESH BIREME).

**Fecha de recepción:** 16 de noviembre de 2015.

**Aceptado para publicación:** 8 de febrero de 2016.

Rebolledo Cobos M, Arango Fernández H, Rebolledo Cobos R, Alonso Brujes I. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: Una revisión *Av. Odontostomatol* 2016; 32 (3): 135-144.

## INTRODUCCIÓN

Para las ciencias biológicas y el estudio de los virus en la comunidad, es relevante destacar que casi en su totalidad, poseen relación directa con la cavidad bucal, más aún cuando se muestran múltiples investigaciones que lo relacionan directamente con la aparición de lesiones neoplásicas potencialmente malignas propiamente dichas (1-4). Los virus como el del papiloma (VPH), Epstein-Barr y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre otros, tienen la capacidad de producir inestabilidad genética, generando la aparición de lesiones que pueden transformarse en futuras neoplasias malignas como el CO y específicamente CEC, pero surge una pregunta muy importante (3) ¿Cuál es el rol que juega la presencia del VPH en el desarrollo de CO?

Para la presente revisión narrativa de la literatura, se seleccionó la base de datos global PubMed, donde se obtuvieron 50 artículos científicos en idioma inglés de los últimos 15 años, que hicieran relación entre el VPH, CO, CEC, así como otros que explicaran exhaustivamente el comportamiento viral, oncológico, epidemiología a nivel internacional y nacional, biología del virus y métodos diagnósticos clínicos y moleculares.

## CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH

El estudio de la asociación entre el VPH con CO, se basa en la alta evidencia de asociación de este tipo viral con cáncer de cuello uterino y pene, considerándose una infección de transmisión sexual (ETS), por lo que las prácticas sexuales modificadas podrían contaminar directamente la mucosa bucal, encontrándose una asociación con la prácticas de sexo oral y el número de compañeros/as sexuales (5). El VPH es un virus con ADN responsables también de cánceres del tracto anogenital causando un estimado de 5,2% de la carga mundial del cáncer. Cuando la Infección por el VPH es sexualmente transmitida, la mayoría de los individuos tendrán una infección con manifestaciones por VPH anogenital en algún momento de sus vidas, como la mayoría de las infecciones su inicio es de forma espontánea (56 actualidad más de 150 tipos de VPH, clasificados por la Agencia Internacional de investigación del cáncer (IARC), la mayoría de estos son de bajo potencial carcinogénico, datos obtenidos de conclusiones basadas en los primeros estudios sobre el cáncer de cuello uterino (5,7). Estos virus son conocidos como "tipos de bajo riesgo", los tipos de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) se consideran como potencialmente carcinógenos, con va-

rios tipos adicionales clasificados como carcinógenos probables o posibles, el VPH 16 es responsable de al menos el 90% de CO, mientras que VPH 16 combinado con el tipo 18 causa más del 70% de los casos de cáncer cervical (5,8).

El virus del VPH posee una frecuencia significativa en mujeres, en una revisión del comportamiento a nivel mundial de la prevalencia del VPH en muestras de cuello uterino se estableció que la infección por VPH es adquirida en la adolescencia y que la mayor prevalencia es observada en edades  $\leq 25$  años la cual va disminuyendo con la edad (9). Aunque la prevalencia de VPH parece ser distinta entre las diferentes regiones geográficas, la prevalencia de genotipos de alto riesgo a carcinogénesis como el VPH 16 y 18 no parece ser diferentes entre las regiones (9).

Existe un aumento significativo en la última década de CO y faríngeo asociado al VPH, más en pacientes jóvenes que no fuman, reflejándose una creciente prevalencia de la infección oral por VPH como un factor causal de tumores, posiblemente debido a los comportamientos sexuales modificados (3-5,9). Investigaciones realizadas a nivel global, han demostrado una prevalencia variable de la infección por VPH en los diversos grupos de población, en diferentes regiones geográficas, es decir: 0,6% en Japón (4/662 personas de distintas edades desde Miyako Island); 6,9% en los Estados Unidos (385/5.579 individuos de edad 14-69); 9,3% en Suecia (45/483 individuos de 15-23) y el 2,3% en Australia (7/307 individuos de edad 18-35) (2,10).

Otras investigaciones también aportan que la incidencia de cánceres por VPH-positivo en la actualidad va en aumento, con un estimado de 22.000 casos de VPH positivos, de 85.000 casos reportados en todo el mundo. Entre 1988 y 2004 (2) hubo un 225% de aumento en la incidencia de CO y faríngeo por VPH-positivo, y una disminución simultánea del 50% en los mismos tumores por VPH negativo solo en los Estados Unidos, con tendencias similares registrados en Europa y Australia (2,4). Se ha estimado que 25,6% de CO en todo el mundo están relacionadas con el VPH y esto puede variar según las regiones geográficas. La proporción de VPH-positivo fue del 56% en América del norte; 52%, en Japón; 45% en Australia; 39% en el norte y oeste de Europa;

38% en Europa del este; 17% en el sur de Europa y 13%, en el resto del mundo (2-4,10). La incidencia es más alta entre los hombres blancos de mediana edad, no fumadores (40-59 años de edad), con nivel socioeconómico alto y con hábitos de múltiples parejas sexuales (5).

A nivel nacional se reportan datos importantes de incidencia de CO y faríngeo, de acuerdo al estudio de incidencia de cáncer en Colombia realizado por el Instituto Nacional de cancerología y la Agencia Internacional de control del cáncer (IARC) publicado en 2005, el cáncer bucal y de faringe representó la quinta tasa de incidencia de cáncer en hombres con una tasa anual de 4,8 casos por 100.000 habitantes y es novena en mujeres. En este estudio, se observó una variabilidad entre las regiones con unas tasas aumentadas en los departamentos de la Costa Atlántica y Chocó, tanto para hombres como para mujeres que pueden llegar a una incidencia de 12 casos/100.000 y 10 casos/100.000 respectivamente (1,6). Sin embargo, aunque estas tasas están aumentadas en hombres es muy marcada la presencia de la infección en las mujeres de estas regiones. Bogotá, Arauca y Antioquia mostraron índices importantes, mientras que regiones como Nariño, Meta y otros territorios Nacionales mostraron tasas mínimas. Para 2010, en el anuario estadístico de cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, el cáncer de cabeza y cuello se ubica en la séptima causa de cáncer del instituto. El diagnóstico temprano del cáncer oral a nivel mundial no supera el 34% de todos los casos y el 66% son diagnosticados en estadios tardíos. La sobrevida a 5 años oscila entre el 22% para cáncer oro faríngeo y 60% para cáncer oral en los estadios I y II, sin embargo, cuando el diagnóstico se hace en estadios III y IV, la sobrevida a 5 años no supera al 25% (1,8,9).

Los pacientes con VPH-positivo y CO o faríngeo son menos propensos a consumir tabaco y alcohol en comparación con los pacientes con VPH negativo que poseen los mismos tumores (4). Así mismo, los pacientes que padecen de CO por VPH-positivo tienen en promedio más de 8 a 10 parejas sexuales con una historia de más de cuatro parejas sexuales solo para práctica de sexo oral (4). El VPH adquirido sexualmente por lo general, se elimina por sí solo, pero en pocos casos el ADN viral se integra en el

genoma del huésped, que es un paso clave en HPV-inducida por la carcinogénesis (1-10).

## CLÍNICA E HISTOLOGÍA

Cada tipo de VPH se encuentra asociado con el desarrollo de lesiones específicas que se localizan en lugares anatómicos definidos del epitelio escamoso cutáneo y mucoso. De las patologías producidas por el VPH, el papiloma bucal es la lesión epitelial más frecuente (seguida de condiloma acuminado, verruga vulgar e hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck), no tiene predilección por sexo, puede presentarse a cualquier edad y clínicamente se manifiesta como una verruga con aspecto moriforme (11). (Figura 1). Su color varía del rosado al blanquecino dependiendo del grado de queratinización de la mucosa, el tamaño no supera el centímetro de diámetro, la base puede ser sésil o pediculada y en cavidad bucal afecta con mayor frecuencia a mucosa labial, lengua, encía, úvula y paladar blando. Histológica-



Fig. 1. Apariencia clínica del papiloma oral en un paciente adulto mayor. Fuente: Propia de los autores.

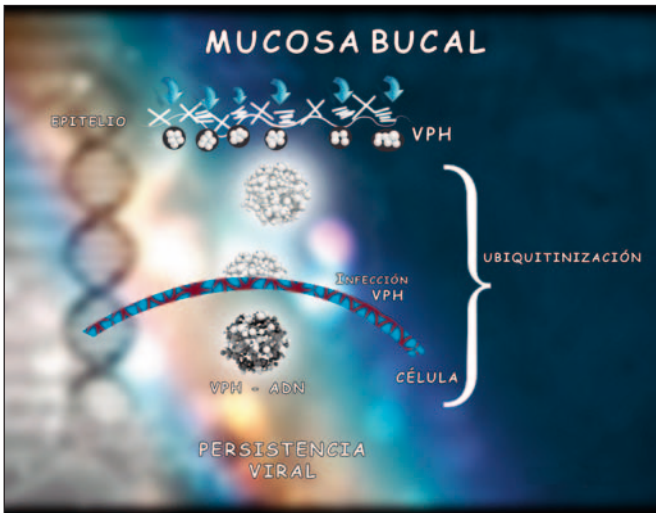
mente el papiloma bucal se caracteriza por presentar crecimiento excesivo del epitelio escamoso y estroma vascularizado. Se muestran con frecuencia núcleos picnóticos con una zona clara circundante formando las llamadas células coilocíticas y algunos muestran hiperqueratosis (11).

## BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA INFECCIÓN POR VPH

El epitelio está compuesto por una amplia proliferación celular y diferenciación de queratinocitos, que son los elementos celulares anfitriones para la infección por VPH y su replicación (9,12). Los queratinocitos son encargados de la transición de células malignas a través de la inmortalización y transformación, iniciada por la presencia de VPH de alto riesgo que con frecuencia resultará en CEC (10).

La transmisión del VPH penetra las microheridas o abrasiones en la epidermis para acceder y/o detener la proliferación de células en el epitelio basal. Una vez ahí, utilizará el anfitrión como maquinaria de replicación celular para iniciar la replicación del ADN viral (10), así mismo, conduce a la expresión de las seis proteínas virales no estructurales (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) (13-20). Las proteínas E5, E6 y E7 corresponden a los oncogenes virales y su expresión induce a la mencionada inmortalización y transformación. E6 y E7 inactivan p53 y Rb, respectivamente, mientras que E5 contribuye a la progresión del tumor y si se expresa por sí sola, E5 también aporta con los mecanismos de inmunoescape y en la vía de receptores para los factores de crecimiento EGFR y KGFR (13). Una lesión persiste si se logra vincular el ADN del VPH en el genoma del huésped, seguido de una interrupción del gen E2, la pérdida del gen E5 y aumento de las proteínas E6 y E7 (21-28) (Gráfico 1).

El VPH penetra la membrana basal del epitelio escamoso estratificado que poseen todas las mucosas; esta lámina se compone de estas células en constante actividad mitótica, el ciclo de vida del VPH y su expresión proteica se relaciona directamente con la diferenciación de la célula infectada (22). Esto ocurre mediante la unión entre receptores celulares y el virus, principalmente heparán sulfato para VPH 16



Gráf. 1. Representación esquemática de la infección por VPH y Ubiquitinización. Fuente: Propia de los autores.

y  $\alpha 6$ -integrina para VPH 6 (29). El heparán sulfato actúa como mediador inicial del virus en la célula, permitiendo a las partículas virales entrar a través de endocitosis, una vez dentro de la célula hospedera, el ADN viral se replica a medida que la capa basal se diferencia y migra a la superficie del epitelio. Mientras el virus se encuentra en la capa basal se mantiene en estado episomal con pocas copias de ADN utilizando la maquinaria celular para la replicación de su genoma. Cuando la célula se va diferenciando y el virus aumenta su tasa de replicación (10,30-32).

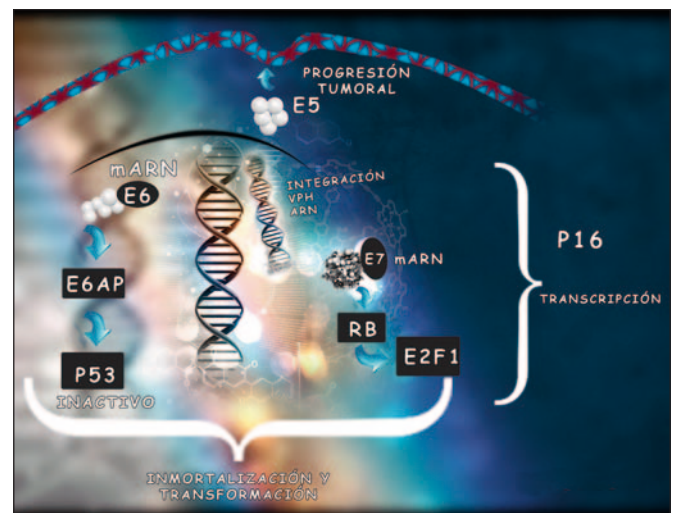
La replicación del ADN viral comienza con la interacción de los factores de transcripción de la célula con la región LCR del virus y los genes virales E6 y E7 son los primeros en ser transcritos. La proteína E6 se une con una proteína celular denominada proteína asociada a E6 (E6AP) que cumple una función de ubiquitina ligasa, E6 aumenta la afinidad de E6AP por p53 promoviendo la rápida degradación de p53, mediante un complejo enzimático de ubiquitinización, este es conocido por ser un proceso esencial en numerosos ciclos celulares como el acortamiento y degradación de proteínas por medio del proteasoma, la reparación del ARN o la inflamación (16,31,33).

Por otra parte, la proteína E7 viral se puede unir a la forma hipofosforilada de la proteína retinoblastoma

(RB). Esta unión rompe el complejo entre RB y el factor de transcripción E2F-1, por lo que E2F-1 queda libre y se une a promotores de genes necesarios para que la célula entre en fase S del ciclo celular y así comenzar su transcripción. Sin duda, el principal factor para el desarrollo de las lesiones cancerosas es la sobreexpresión de las oncoproteínas virales E6 y E7 las cuales dan como resultado final la sobreexpresión del gen supresor de tumor P16 (18,31-35) (Gráfico 2).

## DETECCIÓN DEL VPH EN FLUIDOS ORALES

La mayoría de los protocolos clínicos actuales, están diseñados para tejidos tumorales extirpados y obtenidos en el momento de la biopsia quirúrgica o resección. Recientemente el uso de los marcadores biológicos en los fluidos orales para la detección de HPV asociados a CO, ha reunido mucha atención debido a la naturaleza no invasiva y rentable, así como la proximidad a los tumores orales, lo que permite la detección temprana del cáncer, el seguimiento y progresión de la enfermedad (19). Los fluidos orales o fragmentos mucosos de la boca han demostrado que contienen diferentes elementos importantes a



Gráf. 2. Representación esquemática de los cambios progresivos de la tumorigénesis por VPH, integración viral en el genoma huésped, transcripción de viral E6/E7 mRNA, traducción en oncoproteínas virales, y expresión alterada de las proteínas celulares que incluyen la sobreexpresión del producto del gen supresor de tumores p16.

Fuente: Propia de los autores.

analizar tales como: hormonas, esteroides, anticuerpos, factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas entre otros, que pueden reflejar estados de enfermedad sistémica (19,21). También contiene abundantes células con materiales genéticos, así como proteínas que pueden permitir la detección de VPH y alteraciones en las células infectadas, lo que puede ayudar en la detección temprana de HPV clasificado para formación de CO (35). He aquí la importancia de la obtención de muestras de fluido en pacientes presuntivos de VPH, como lo es la citología exfoliativa (36,37) (Figura 2).

En este punto, la/s técnica/s a ser empleada/s para determinar HPV y la relación con cánceres de cabeza y cuello es controvertido, debido a las variaciones en los métodos disponibles en términos de costo, la sensibilidad, tecnicismo, especificidad y fiabilidad; consiste en la exfoliación de elemento celulares de las superficies epiteliales de las mucosas orales pero, en realidad, existen tres métodos comunes de detección un poco más fiables que se utilizan actualmente (23,38).

- Reacción en cadena de polimerasa (PCR).
- Hibridación in situ (ISH).
- Inmunohistoquímica (IHC) (38,39).



Fig. 2. Procedimiento de citología exfoliativa en cavidad oral.  
Fuente: Propia de los autores.

La PCR es altamente sensible, detectando tan poco ADN viral, como 0,001 copia por genoma a partir de muestras tumorales, plasma o colecciones salivales, también se puede evaluar la carga viral e identificar el subtipo viral sondeando para la región L1 del genoma del VPH (26,39).

Dado que el VPH no puede ser propagado en cultivo, su identificación se basa en estas técnicas de biología molecular. Con un genoma bicatenario de aproximadamente 8.000 pares de bases, las pruebas de elección para detectar el VPH en muestras clínicas se basan en la utilización de sondas de ácidos nucleicos (27). El único procedimiento que es capaz de detectar todos los tipos de VPH y sus variantes presentes en una muestra biológica es la secuenciación del ADN del genoma viral por secuenciación directa o PCR (27,28). Tanto el ADN viral como el ARN pueden ser detectados por una serie de métodos basados en PCR dando un aumento exponencial y reproducible de las secuencias de nucleótidos de VPH presentes en las muestras biológicas. En la actualidad, los 2 métodos más ampliamente utilizados para la detección de tipos virales de VPH son los Digene híbridos de captura versión hc262 y PCR con cebadores genéricos. Ambos son adecuados para la ejecución automatizada y la lectura de pruebas de alto rendimiento necesarias en entornos clínicos, así como en estudios epidemiológicos, la utilidad clínica de las pruebas basadas en ADN del VPH se fundamenta en la capacidad para detectar los tipos virales que se asocian clínicamente con patologías relevantes (13,17,40).

El método de híbrido de captura hc2 se basa en la detección de 13 tipos virales de VPH de alto riesgo que son (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59 y 68) y 5 de bajo riesgo (6, 11, 42, 43, 44) por medio de métodos de combinación de sondas cinéticas de ARN complementarias a las secuencias genómicas de los virus mencionados anteriormente (41). Es una técnica que se caracteriza por su alta sensibilidad y especificidad además es de bajo costo. Los métodos basados en PCR utilizan cebadores consenso que identifican todos los tipos virales de VPH de mucosas. Los pares de cebadores consenso más utilizados son GP5/6 (42,43).

Recientemente, los protocolos de PCR basados en una prueba de actividad 5'-exonucleasa y detec-

ción en tiempo real de la acumulación de fluorescencia se han desarrollado y llamado PCR en tiempo real (42). En comparación con otros ensayos tales como híbridos de captura, la PCR, en tiempo real, es considerada ser un método con mayor exactitud para calcular la carga viral, mientras que se controla la variación del contenido en la muestra celular mediante la cuantificación de un gen nuclear (43,44).

La evaluación de la presencia de más de un tipo viral de VPH en las muestras biológicas es realizado en el entorno clínico preferencialmente por métodos basados en PCR, donde el método de hibridación de captura hc2 no discrimina entre tipos virales (40-45). En general, los sistemas de PCR utilizando múltiples cebadores son más robustos para detectar múltiples infecciones que los sistemas usando solo cebadores consenso como GP5+/6. Lo anterior afirma que dependiendo del tipo de virus, las condiciones dadas, además de la calidad de muestra; así será el tipo de detección viral a escoger ya que los mencionados anteriormente presentan característi-

cas y finalidades completamente marcadas y distintas, cada una de ellas con fortalezas y/o debilidades diferentes pero de gran utilidad para el clínico (45-50) (Tabla 1).

## CONCLUSIONES

La relación del VPH con el CO, específicamente el CEC, ya están establecidas como lo muestra la presente revisión; dicha relación se puede evidenciar en estudios realizados por diversos autores a nivel mundial, muchos de ellos afirman que la incidencia de la enfermedad va en aumento en la sociedad y que los subtipos de VPH 16 y 18 tienen genotípicamente, mayor potencial oncológico, aunque todavía existen dudas sobre cuál es papel específico del VPH como agente de potencialización en la malignización de una lesión tumoral en cavidad bucal.

La mayoría de pacientes que sobreviven al CO son diagnosticados oportunamente mediante diversos métodos, partiendo de la obtención clínica de mues-

**TABLA 1.- COMPARACIÓN DE TÉCNICAS POR PCR E HIBRIDACIÓN PARA LA DETECCIÓN DE ADN-VPH EN MUESTRAS CLÍNICAS**

| Detección del VPH                  | PCR   | Hibridación  |
|------------------------------------|---|--|
| Biopsia de los tejidos             | Tejido sometido a congelación, más eficiente            | Tejido embebido en parafina y fijado en formol. Óptimo |
| Sensibilidad                       | Muy alta (< 1 copia por genoma viral de acogido)        | Alta (hasta 1 copia por genoma viral)                  |
| Especificidad                      | Posible contaminación de la muestra (virus transitorio) | Alta   |
| Tejido                             | No perceptible  | Visualización y distribución del virus en los tejidos. |
| Transferibilidad                   | Restricción para análisis molecular en el laboratorio   | Disponibile en el laboratorio de patología             |
| Confirmación clínica de relevancia | Escasa  | Magnífica  |

Fuente: Westra WHI. Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral Oncol.* 2014 Sep;50(9):771-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.05.004. Epub 2014 Jun 2.

tras de la mucosa bucal (como la citología y la biopsia) para el posterior análisis patológico y molecular.

Tipificar genotípicamente el VPH con técnicas de hibridación y/o PCR, es esencial para la identificación del patrón tumoral de la infección cuando se tienen lesiones presentes en boca con características clínicas de VPH y más aún porque funciona como herramienta cada vez más indispensable para determinar el potencial oncológico, mejorando el pronóstico de la afección. Por lo anterior es evidente destacar la importancia de tener claro conocimientos fundamentados en las manifestaciones clínicas producidas por VPH como primera manifestación clínica de muchos tumores.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). Bogotá; 2012. <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Lineamientos%20VPH.pdf>.
2. Salas D, Peiró R. Evidence on the prevention of cancer. *Rev Esp Sanid Penit* 2013;15(2):66-75.
3. Smith JS, Melendy A, Rana RK, Pimenta JM. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health* 2008;43 Supl 4:S5-25.
4. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, Sanchez GI. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79(3):375-81.
5. International Agency for Research on Cancer. Working Group on the human papillomaviruses. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2007;90:1-636.
6. Tota JE, Chevarie-Davis M, Richardson LA, Devries M, Franco EL. Epidemiology and burden of HPV infection and related diseases: implications for prevention strategies. *Prev Med* 2011;53 Supl 1:S12-21.
7. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772-83.
8. Rettig E, Kiess AP, Fakhry C. The role of sexual behavior in head and neck cancer: implications for prevention and therapy. *Expert Rev Anticancer Ther* 2015;15(1):35-49.
9. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(3):439-44.
10. Schiller JT, Day PM, Kines RC. Current understanding of the mechanism of HPV infection. *Gynecol Oncol* 2010;118 Supl 1:12-7.
11. Harris J, Rebolledo M, Fortich N. Papiloma bucal en pacientes pediátricos; potencial transmisión materna. *Rev Clin Med Fam* 2012; 5(1):46-50.
12. Cruz L, Meyers C. Differential dependence on host cell glycosaminoglycan for infection of epithelial cells by high-risk HPV types. *PLoS One* 2013;8(7):e68379.
13. Aksoy P, Abban CY, Kiyashka E, Qiang W, Meneses PI. HPV16 infection of HaCaTs is dependent on  $\beta$ 4 integrin, and  $\alpha$ 6 integrin processing. *Virology* 2014; 449:45-52.
14. Kumar A, Jacob T, Abban CY, Meneses PI. Intermediate Heparan Sulfate Binding During HPV-16 Infection in HaCaTs. *Am J Ther* 2014; 21(5):331-42.
15. Abban CY, Meneses PI. Usage of heparan sulfate, integrins, and FAK in HPV16 infection. *Virology* 2010;403(1):1-16.
16. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2011;11(1):9-22.
17. Adams AK, Wise-Draper TM, Wells SI. Human papillomavirus induced transformation in cervical and head and neck cancers. *Cancers (Basel)* 2014; 6(3):1793-820.
18. Cortés-Malagón EM, Bonilla-Delgado J, Díaz-Chávez J, Hidalgo-Miranda A, Romero-Córdoba S, Uren A, et al. Gene expression profile regulated by the HPV16 E7 oncoprotein and estradiol in cervical tissue. *Virology* 2013;447(1-2):155-65.
19. Chai RC, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med* 2015;4(4):596-607.
20. Lima DP, Diniz DG, Moimaz SA, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. *Int J Infect Dis* 2014;14(3):e184-8.
21. Smith EM, Ritchie JM, Summersgill KF, Hoffman HT, Wang DH, Haugen TH, et al. Human papillomavirus



- in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(6):449-55.
22. Giovannelli L, Campisi G, Lama A, Giambalvo O, Osborn J, Margiotta V, Ammatuna P. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *J Infect Dis* 2002;185(6): 833-6.
  23. Bishop JA, Lewis J, Rocco JW, Faquin WC. HPV-related squamous cell carcinoma of the head and neck: An update on testing in routine pathology practice. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(5):344-51.
  24. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: Roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci* 2007;98(10):1505-11.
  25. Janicek MF, Averette HE. Cervical cancer: prevention, diagnosis, and therapeutics. *CA Cancer J for Clin* 2001; 51(2):92-114.
  26. Sritipptho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6193-200.
  27. Kerr DA, Arora KS, Mahadevan KK, Hornick JL, Krane JF, Rivera MN, et al. Performance of a branch chain rna in situ hybridization assay for the detection of high-risk human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2015;39 (12):1643-52.
  28. Liu JC, Parajuli S, Blackman E, Gibbs D, Ellis A, Hull A, et al. High prevalence of discordant human papillomavirus and p16 oropharyngeal squamous cell carcinomas in an African American cohort. *Head Neck* 2015. doi: 10.1002/hed.24117.
  29. El-Mofty SK. Human papillomavirus-related head and neck squamous cell carcinoma variants. *Semin Diagn Pathol* 2015;32(1):23-31.
  30. Westra WH. Detection of human papillomavirus (HPV) in clinical samples: evolving methods and strategies for the accurate determination of HPV status of head and neck carcinomas. *Oral Oncol* 2014;50 (9):771-9.
  31. Jitani AK, Raphael V, Mishra J, Shunyu NB, Khonglah Y, Medhi J. Analysis of Human Papilloma Virus 16/18 DNA and its Correlation with p16 Expression in Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma in North-Eastern India: A Chromogenic in-situ Hybridization Based Study. *J Clin Diagn Res* 2015;9(8):4-7.
  32. Wittekindt C, Wagner S, Mayer CS, Klubmann JP. Basics of tumor development and importance of human papilloma virus (HPV) for head and neck cancer. *Laryngorhinootologie* 2012;91 Supl 1:S1-26.
  33. Chocolatewala NM, Chaturvedi P. Role of human papilloma virus in the oral carcinogenesis: an Indian perspective. *J Cancer Res Ther* 2009; 5(2): 71-7.
  34. Sritipptho T, Chotjumlong P, Iamaroon A. Roles of Human Papillomaviruses and p16 in Oral Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015;16(15):6193-200.
  35. Linxweiler M, Bochen F, Wemmert S, Lerner C, Hasenfus A, Bohle RM, et al. Combination of p16 (INK4a)/Ki67 immunocytology and HPV polymerase chain reaction for the noninvasive analysis of HPV involvement in head and neck cancer. *Cancer Cytopathol* 2015;123(4):219-29.
  36. Whang SN, Filippova M, Duerksen-Hughes P. Recent Progress in Therapeutic Treatments and Screening Strategies for the Prevention and Treatment of HPV-Associated Head and Neck Cancer. *Viruses*. 2015;7 (9):5040-65.
  37. Jayaprakash V, Reidb M, Hattona E, Merzianuc M, Riguald N, Marshalle J, et al. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: A meta-analysis, 1985-2010. *Oral Oncol* 2011;47(11):1048-54.
  38. Aderhold C, Faber A, Umbreit C, Chakraborty A, Bockmayer A, Birk R, et al. Small molecules alter vegfr and pten expression in HPV-positive and -negative scc: New hope for targeted-therapy. *Anticancer Res* 2015; 35(3):1389-99.
  39. Shaikh MH, McMillan NA, Johnson NW. HPV-associated head and neck cancers in the Asia Pacific: A critical literaturra review & meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2015;39(6):923-38.
  40. Capone RB, Pai SI, Koch WM, Gillison ML, Danish HN, Westra WH, et al. Detection and quantitation of human papillomavirus (hpv) dna in the sera of patients with hpv-associated head and neck squamous cell carcinoma. University School of Medicine, Baltimore, Maryland. *Clin Cancer Res* 2000;6(11):4171-5.
  41. Lebelo RL, Bogers JJ, Thys S, Depuydt C, Benoy I, Selabe SG, et al. Detection, genotyping and quantitation of multiple HPV infections in south African women with cervical squamous cell carcinoma. *J Med Virol* 2015;87(9):1594-600.
  42. Broccolo F. A multiplex real-time PCR-platform integrated into automated extraction method for the rapid detection and measurement of oncogenic HPV type-specific viral DNA load from cervical samples. *Methods Mol Biol* 2014;1160:87-97.
  43. Hafed L, Farag H, Shaker O, El-Rouby D. Is human papilloma virus associated with salivary gland

- neoplasms? An in situ-hybridization study. *Arch Oral Biol* 2012;57(9):1194-9.
44. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED Jr, Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol* 2012;19(2):261-7.
45. Matsushita K, Sasagawa T, Miyashita M, Ishizaki A, Morishita A, Hosaka N, et al. Oral and cervical human papillomavirus infection among female sex workers in Japan. *Jpn J Infect Dis* 2011;64(1):34-9.
46. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health* 2010;7(3):244-52.
47. Rivero ER, Nunes FD. HPV in oral squamous cell carcinomas of a Brazilian population: amplification by PCR. *Braz Oral Res* 2006;20(1):21-4.
48. Grønhoj-Larsen C, Gyldenløve M, Jensen DH, Therkildsen MH, Kiss K, Norrild B, et al. Correlation between human papillomavirus and p16 overexpression in oropharyngeal tumours: a systematic review. *Br J Cancer*. 2014;110(6):1587-94.
49. Masand RP, El-Mofty SK, Ma XJ, Luo Y, Flanagan JJ, Lewis JS Jr. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: relationship to human papillomavirus and review of the literature. *Head Neck Pathol* 2011;5(2):108-16.
50. Misiukiewicz K, Camille N, Gupta V, Bakst R, Teng M, Miles B, et al. The role of HPV status in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014;12(12):812-9.

## CORRESPONDENCIA

Profesora Martha Rebolledo Cobos  
Calle 76 No 42-78  
Universidad Metropolitana.  
Piso 3, Oficina de Investigaciones Programa de  
Odontología  
Barranquilla. Colombia

Correos electrónicos: [malereco18@gmail.com](mailto:malereco18@gmail.com)  
[malereco18@hotmail.com](mailto:malereco18@hotmail.com)