

REVISIÓN

Carcinoma espinocelular cutáneo y papilomavirus (VPH)

R. Corbalán-Vélez^a, J.A. Ruiz-Maciá^b, C. Brufau^c y F.J. Carapeto^d

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario Virgen Arrixaca. Murcia. España. ^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Vega Baja. Orihuela (Alicante). España. ^cServicio de Dermatología. Hospital General Reina Sofía. Murcia. España. ^dServicio de Dermatología. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

Resumen. La relación entre los virus papilomas humanos (VPH) de tipo mucoso (VPH-muc) y el carcinoma de cérvix o los carcinomas espinocelulares (CE) de la región ano-genital es cada vez más evidente. Sin embargo, la relación del VPH con el resto de los CE cutáneos es más controvertida. Recientes publicaciones relacionan los VPH tipo epidermodisplasia verruciforme (VPH-EV) con los CE cutáneos extra-genitales, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos, aunque también en los inmunocompetentes. Los VPH-muc también se podrían relacionar con algunas enfermedades de Bowen y determinados CE: dedos de manos, mucosa oro-faríngea, etc.

Revisamos los posibles mecanismos oncogénicos de los VPH-muc y los VPH-EV. La mayoría de los CE podrían explicarse por la acción conjunta de los VPH, la inmunodepresión y los efectos oncogénicos e inmunosupresores de las radiaciones ultravioleta. Los VPH podrían implicar un peor pronóstico de los CE, con más posibilidades de producir metástasis, entre otras implicaciones en la práctica clínica.

Palabras clave: virus papiloma humano (VPH), epidermodisplasia verruciforme, carcinoma espinocelular, piel.

CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND HUMAN PAPILOMAVIRUS

Abstract. The relationship between mucosal human papillomavirus (HPV) and cervical carcinoma or anogenital squamous cell carcinoma (SCC) is becoming increasingly evident. Whereas a link between HPV and other cutaneous SCC is less clear. Recent studies have reported links between epidermodysplasia-*verruciformis*-associated HPV and extragenital cutaneous SCC, particularly in immunosuppressed patients, although immunocompetent patients have also been affected. Mucosal HPV could also be linked to some types of Bowen disease and certain SCC of the fingers, oropharyngeal mucosa, etc.

We review the possible oncogenic mechanisms involving mucosal HPV and epidermodysplasia-*verruciformis*-associated HPV. Most SCC could be explained by the combined action of HPV, immunosuppression, and the oncogenic and immunosuppressive effect of UV radiation. HPV might be associated with worse prognosis of SCC, with implications for clinical practice including greater risk of metastasis.

Key words: human papillomavirus, HPV, epidermodysplasia *verruciformis*, squamous cell carcinoma, skin.

Introducción

Los virus del papiloma humano (VPH) son virus ADN que pertenecen a la familia Papovaviridae y de los que se han aislado más de 95 genotipos distintos en seres humanos. Los VPH se podrían clasificar fundamentalmente en tres grupos^{1,2}:

1. *VPH cutáneos (VPH-cut)*. Este grupo incluye, entre otros muchos, los subtipos de VPH 1, 2, 3, 4, 7, 10, 26 a 29, 41, 49, 57, 60, 63, 65, 75 a 77...

2. *VPH mucosos (VPH-muc)*. Están clasificados a su vez según su capacidad oncogénica en VPH de alto riesgo (subtipos 16 y 18), riesgo intermedio (subtipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82, 83), y bajo riesgo de malignidad (subtipos 6, 11, 26, 30, 32, 40, 42 a 44, 53 a 55, 62, 66, 70, 72, 81).

3. *VPH asociados a la epidermodisplasia verruciforme (VPH-EV)*. Sobre todo los subtipos de VPH 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19 a 25, 36 a 38, 47, 50... En este grupo también suelen incluirse determinados VPH-cut muy frecuentes en la EV como los subtipos 3 y 10. Se han descrito nuevos VPH-EV, con lo que esta lista de VPH-EV es cada vez más amplia^{3,4}.

Algunos estudios correlacionan los signos histológicos atribuibles a efectos citopáticos del VPH con los distintos

Correspondencia:

Aceptado el 5 de junio de 2007.

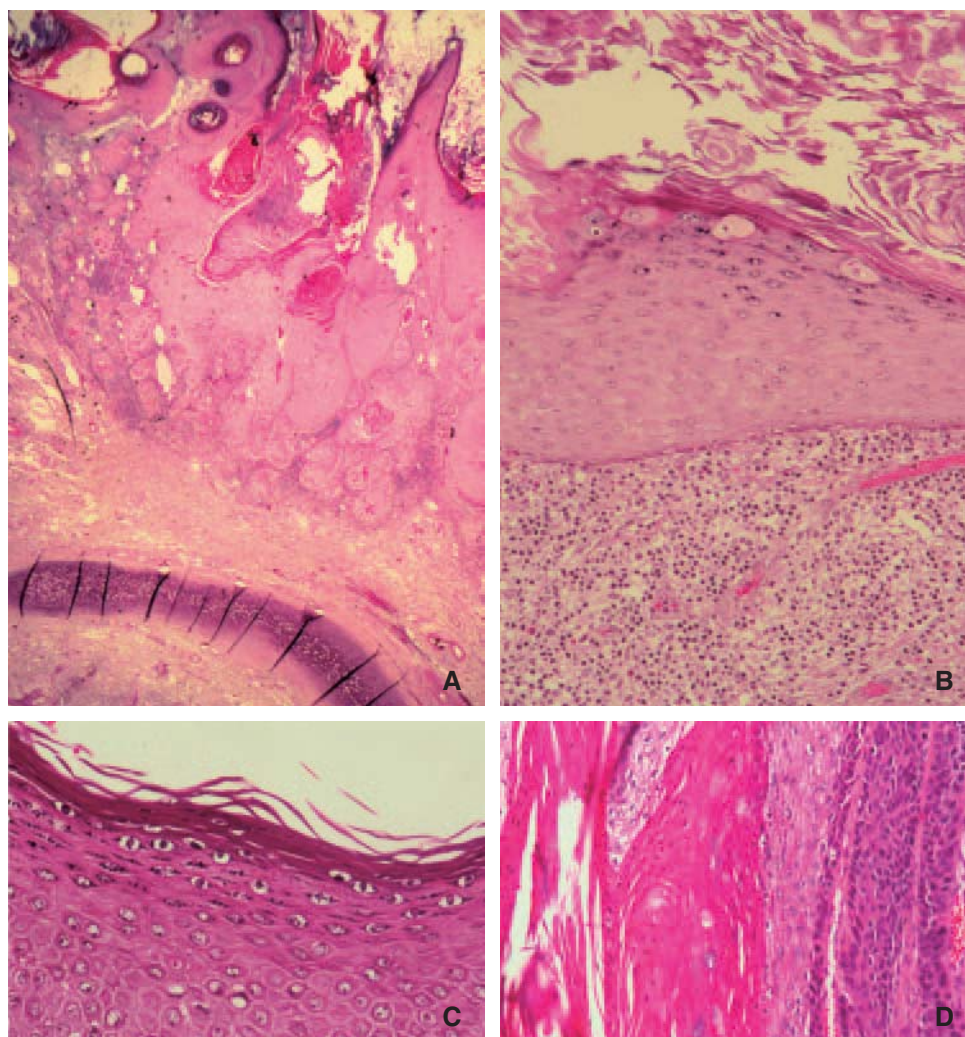


Figura 1. (A) Lesión tipo verruga vulgar en superficie y carcinoma espinocelular subyacente. H/E $\times 100$. (B) Células tipo epidermodisplasia verruciforme (células EV) en capa granulosa de la epidermis. H/E $\times 100$. (C) Detalle de la epidermis adyacente a un carcinoma espinocelular. Aumento del tamaño y cantidad de los granos de queratohialina, «ojos de pajarito» y otros signos indirectos de virus papiloma humano (VPH). H/E $\times 400$. (D) seudoparaqueratosis entre otros signos atribuibles al VPH. H/E $\times 200$.

subtipos de VPH (detectados mediante reacción en cadena de polimerasa [PCR]), con lo cual sería posible establecer el subtipo de VPH de cada lesión según los signos histológicos indirectos que observemos, al menos de una forma aproximada⁵⁻⁸. Algunos de estos signos histológicos atribuibles a infección por VPH serían los siguientes: los granos de queratohialina son más numerosos y grandes, de distintas formas y tamaños y se pueden ver no sólo en el citoplasma sino también en el núcleo, coilocitos, papilomatosis; en ocasiones se observa seudoparaqueratosis (núcleos redondeados en vez de aplanados en la capa córnea), células como las que se ven en la epidermodisplasia verruciforme (EV) (grandes, globulosas y con microgranulos citoplasmáticos, células EV), entre otros^{9,10} (fig. 1).

VPH-cut

Los VPH-cut se detectan habitualmente en lesiones benignas como verrugas vulgares, verrugas planas, verrugas

plantares, algunos quistes epidérmicos, etc.¹¹ Las altas tasas de prevalencia de verrugas vulgares, planas y plantares en la población sana (sobre todo durante la infancia y adolescencia), y los mecanismos de contagio del VPH (por contacto personal y tras pequeños traumatismos o heridas cutáneas), son datos epidemiológicos que inducen a suponer que el VPH está presente de forma asintomática, y probablemente saprofítica, en las superficies mucocutáneas de la mayoría de los individuos inmunocompetentes, tanto adultos como niños^{11,12}.

En las lesiones benignas, el ADN de los VPH se localiza en el núcleo celular, aunque fuera de los cromosomas. Por el contrario, en las displasias graves y en los carcinomas debidos al VPH, el ADN viral está plenamente integrado en el genoma celular de los queratinocitos¹³. Por otra parte, han sido descritos casos de carcinoma espinocelular (CE) desarrollados a partir de verrugas vulgares¹⁴⁻¹⁹ o plantares¹¹, lo que sugiere que VPH no oncogénicos, como los VPH-cut, en presencia de otros factores como la inmuno-

depresión, podrían favorecer el desarrollo de procesos malignos.

VPH-muc

Los VPH-muc se detectan habitualmente en condilomas acuminados y en lesiones premalignas y malignas de la región ano-genital, e incluso en algunos pacientes (infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] por ejemplo) que aparentemente no presentan lesiones clínicas²⁰. También se han detectado VPH-muc en lesiones de liquen esclero-atrófico genital, aunque se desconoce con certeza la posible implicación etiopatogénica del VPH en este proceso²¹.

El papel oncogénico de los VPH-muc (sobre todo algunos subtipos como 16, 18, 31, 33 y 35) ha sido bien documentado en el carcinoma de cérvix uterino; asimismo, el posible papel oncogénico de estos VPH-muc en los CE cutáneos de la región ano-genital (incluyendo los CE de vulva, pene, ano o periné) cada vez es más evidente²²⁻²⁴.

Por otra parte, también se ha relacionado a los VPH-muc con:

1. Lesiones benignas como papilomas orales^{25,26} (sobre todo los subtipos 6 y 11) o en algunas queratosis seborreicas²⁷.
2. En algunos estudios se ha detectado la presencia de VPH-muc clásicamente oncogénicos (como el subtipo 16), de forma casi saprofítica en piel y mucosas de niños y adultos inmunocompetentes^{12,28}.
3. Enfermedad de Bowen extragenital. Clavel CE et al²⁹ (1999) detectan VPH-muc en un 83 % de enfermedad de Bowen (78 de 94 casos). Otros estudios encuentran unos porcentajes similares de VPH-muc en enfermedades de Bowen localizadas en las manos^{30,31}. Sin embargo, otros trabajos detectan porcentajes bastante más bajos³²⁻³⁸, o predominan los VPH de tipo EV^{3,39,40}. Algunas publicaciones más recientes apoyarían la posible relación entre los VPH-muc y algunas enfermedades de Bowen^{41,42}.
4. CE de regiones periungueales y dedos de las manos⁴³⁻⁴⁵ (una posible explicación sería la autoinoculación o transmisión mano-genital).
5. CE de mucosa oro-faríngea, como sinérgicos o potenciadores de otros factores oncogénicos como el tabaco^{25,26,46-48}. Según algunos estudios recientes, los VPH-muc también podrían estar implicados en carcinomas de laringe, esófago, zona amigdalal, etc.⁴⁹⁻⁵⁴.

En resumen, los VPH-muc podrían estar implicados en los CE de la región ano-genital²²⁻²⁴, en CE de dedos de las manos⁴³⁻⁴⁵, en algunas enfermedades de Bowen²⁹⁻⁴² y en carcinomas de mucosa orofaríngea^{25,26,46-48} (según varios es-

tudios también en carcinomas de laringe, esófago, zona amigdalal, etc.)⁴⁹⁻⁵⁴.

VPH-EV

Los VPH-EV podrían ser un importante factor oncogénico en la mayoría de CE cutáneos, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos aunque también en inmunocompetentes⁵⁵.

CE cutáneos y VPH-EV. Pacientes inmunodeprimidos

El incremento en la incidencia de CE en los pacientes inmunodeprimidos (infectados por VIH, trasplantados tratados con inmunosupresores, pacientes oncológicos, etc.), es un hecho constatado en numerosos estudios^{18,56-59}. En algunos se detectan VPH-EV en aproximadamente un 80 % de los CE de pacientes inmunodeprimidos^{4,60}, lo que apoyaría la posible relación oncogénica entre los VPH-EV y los CE de estos pacientes. Hay que destacar que estas cifras serían similares a las descritas en el carcinoma de cérvix, en el que se detectan VPH (aunque de tipo mucoso) en aproximadamente un 90 % de los casos^{23,61,62}.

Como opinan algunos autores⁵⁵, existe un gran paralelismo entre los pacientes inmunodeprimidos y los enfermos afectos de EV: Por un lado, a menudo los pacientes inmunodeprimidos desarrollan múltiples queratosis actínicas, enfermedad de Bowen y CE, sobre todo en zonas fotoexpuestas¹⁸, de forma similar a lo que ocurre en los enfermos con EV¹¹. Por otro lado, se han descrito pacientes inmunodeprimidos con lesiones clínicas e histológicamente indistinguibles de las que aparecen en la EV^{25,26,28,30}. Por último, en los pacientes inmunodeprimidos a menudo se detectan algunos subtipos de VPH-EV como el VPH 5 y 8, subtipos que suelen detectarse en los tumores de enfermos con EV^{26,29,55,56,63}.

Es decir, los VPH-EV podrían desempeñar un importante papel en la oncogénesis de estos pacientes inmunodeprimidos, actuando de forma sinérgica y potenciadora de otros factores oncogénicos como las radiaciones ultravioleta^{55,63,64}.

CE cutáneos y VPH-EV. Pacientes inmunocompetentes

En los pacientes inmunocompetentes el posible papel oncogénico de los VPH-EV está mucho más discutido. En ellos se detectan VPH (con predominio de VPH-EV) en un 35-45 % de los casos aproximadamente^{29,34,56,60,65-67}, porcentajes similares a los de la población sana; basándose en

Tabla 1. Efectos inmunosupresores de la radiación ultravioleta

↓ Presentación de antígenos (↓ número y función de células de Langerhans, entre otros)
↑ Mediadores inmunosupresores y ↑ actividad linfocitaria Th2 (inducen tolerancia cutánea y ausencia de respuesta celular frente a antígenos): <ul style="list-style-type: none"> • Aumento de IL-10, IL-6, IL-15, TNF alfa
↓ Actividad linfocitaria Th1 (vehiculizan la activación inmunológica mediada por células): <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de IL-12, IL-1, IL-7, IFN gamma
Número y función de células <i>natural-killer</i>
Inducción de apoptosis de linfocitos T
Otros efectos inmunosupresores con inhibición respuesta citotóxica e inmune: <ul style="list-style-type: none"> • Ácido urocánico pasa de forma trans a forma cis • Formación de radicales libres • Alteraciones del ADN de queratinocitos • Alteraciones en receptores superficie y en moléculas adhesión

IFN: interferón; IL: interleucina; TNF: factor de necrosis tumoral.

estos datos, algunos autores opinan que los VPH-EV sólo serían saprofitos habituales de la piel^{3,12}.

Ahora bien, es posible que no existan tantas diferencias entre los pacientes inmunodeprimidos y los inmunocompetentes; nuestra opinión es que podríamos considerar a casi todos los pacientes que presentan CE como inmunodeprimidos: diversos estudios hablan de la inmunodepresión local y/o sistémica que provoca la exposición a radiaciones ultravioleta (UV) de forma crónica^{11,20,21,68}. Estas últimas desencadenarían una cascada de alteraciones bioquímicas y celulares, interrelacionadas entre sí, cuyo resultado final sería la inducción de efectos inmunosupresores^{11,20,21,68} (tabla 1). A esto habría que añadir que otros estudios²⁴ demuestran que la edad avanzada es, por sí sola, un importante factor de inmunodepresión. Es decir, si considerásemos los efectos inmunosupresores de las radiaciones UV y de la edad avanzada, y puesto que la mayoría de los pacientes con CE también presentan una exposición crónica a radiaciones solares, una edad avanzada o ambas, podríamos considerar a estos pacientes como inmunodeprimidos, al menos con inmunodepresión localizada o cutánea.

Por otra parte, diversos estudios describen un aumento en la cantidad de VPH de tipo EV que se detectan en: los folículos pilosos respecto al resto de la piel^{69,70}, en zonas fotoexpuestas^{3,63} en pacientes con psoriasis que reciben PUVA^{63,71-74} o en pacientes ancianos^{3,63}, lo que nos podría indicar lo que ocurre en la población general tras exposiciones solares crónicas, por ejemplo.

A pesar de estos estudios, diversos autores dudan de la posible implicación de los VPH en los CE extragenitales,

sobre todo en los pacientes IC^{3,12}. Esto podría deberse a varios motivos:

1. Por un lado, como desarrollaremos más adelante, los mecanismos oncogénicos de los VPH-EV no están tan bien definidos como los de los VPH-muc. Los VPH-EV tienen un bajo potencial oncogénico *in vitro*, y precisarían de la acción sinérgica de las radiaciones solares para provocar oncogenicidad. Es decir, a diferencia del carcinoma de cérvix (en que el VPH podría ser el principal factor oncogénico)^{23,62}, en los carcinomas cutáneos los VPH precisarían de otros factores oncogénicos, como las radiaciones UV o la inmunosupresión⁶⁴.
2. Por otro lado, en muchos casos no es posible demostrar la existencia de VPH mediante hibridación *in situ* o mediante PCR. Si revisamos las publicaciones de los últimos años, existe una gran variabilidad respecto a las cifras de prevalencia de VPH que se detectan o respecto a los subtipos de VPH que predominan (tipo cutáneo, EV o mucoso)⁵⁵, sobre todo en los estudios realizados con pacientes inmunocompetentes, tanto aquellos que estudian CE^{29,33-35,56,60,65-67,75} como los que estudian queratosis actínicas (QAct) o enfermedad de Bowen^{33,35-40,56,65,66,75}. Algunos estudian las mismas lesiones utilizando diferentes técnicas de PCR (con el objetivo de compararlas entre sí) y obtienen unos resultados totalmente distintos según la técnica de PCR utilizada⁷⁶⁻⁷⁸. Es decir, en muchas ocasiones, detectar una mayor o menor cantidad de VPH dependería de la técnica de PCR empleada^{56,78}. Por otra parte, algunos trabajos estudian únicamente los VPH de tipo mucoso o sólo algunos serotipos concretos de VPH^{35,36,38,40,75}. Además, el ADN viral podría degradarse y no detectarse cuando las lesiones están mucho tiempo incluidas en parafina o si la lesión permanece más de 24 horas en formol, que es lo que suele ocurrir en la mayoría de las lesiones cutáneas^{41,42}. Únicamente añadir que en los últimos años se ha comenzado a utilizar un tipo modificado de hibridación *in situ*, que podría tener mayor sensibilidad y especificidad^{79,80}.
3. Por último, los VPH podrían ser eliminados (con lo que su ADN no se detectaría), una vez iniciado o promovido el proceso de oncogénesis; es decir, los VPH podrían desaparecer pero una vez que han dejado «su huella»^{81,82}.

Asociación entre CE cutáneos y VPH-EV

Diversos estudios relativamente recientes sí que encuentran relación estadísticamente significativa entre la existencia de VPH-EV y un mayor riesgo de padecer CE, tanto en pacientes inmunodeprimidos como en pacientes inmunocompetentes:

1. Stark et al⁶³ encuentran asociación (estadísticamente significativa), entre serologías positivas frente a VPH-8 y la existencia de cáncer cutáneo no melanoma (CCNM) en pacientes inmunocompetentes. En pacientes inmunocompetentes con CCNM la serología frente a VPH-8 fue positiva en un 45,6 % (36 de 79), mientras que en personas sin CCNM fue menor: un 7,6 % (16 de 210) en inmunocompetentes y 21 % (39 de 185) en inmunodeprimidos.
2. Posteriormente, Masini et al⁸³ encuentran unos hallazgos similares, con asociación estadísticamente significativa entre la positividad serológica frente a VPH-8 y la existencia de CE (pacientes inmunocompetentes).
3. Feltkamp et al⁸⁴ también hallan relación entre la seropositividad frente a VPH-EV (sobre todo frente a VPH-8 y VPH-38) y un mayor riesgo de padecer CE.
4. En un estudio australiano (Boxman et al, 2000)³² se relacionó la existencia de VPH-EV en los folículos pilosos con el riesgo de padecer CCNM (asociación sin significación estadística).
5. Harwood et al⁸⁵ realizan un estudio con PCR y comparan dos grupos, uno con CE y otro sin CE: encuentran relación estadísticamente significativa entre la existencia de VPH-EV en la piel normal con el riesgo de padecer CE (tanto pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos).
6. Karagas et al⁸⁶ llegan a conclusiones similares, pues encuentran relación entre la seropositividad frente a VPH-EV, particularmente frente a VPH-5, y un mayor riesgo de CE.
7. Con respecto a lesiones precursoras, Bouwes Bavinck et al⁸⁷ encuentran relación entre la positividad en las serologías frente a VPH-8 y la existencia de QAct. Boxman et al⁸⁸ también hallan asociación entre la existencia de VPH-EV en los folículos pilosos y la de QAct, aunque esta asociación fue significativa únicamente en hombres.

En resumen, los VPH de tipo EV estarían implicados en los CE cutáneos, no sólo en pacientes inmunodeprimidos sino también en inmunocompetentes^{55,83,85,89}, tal como comprueban en un estudio Purdie et al⁸⁹.

Oncogénesis y VPH

1. La proteína p16 es una proteína supresora tumoral, que inhibe la progresión tumoral de células cuyo ADN ha sido dañado, mediante la inhibición del gen retinoblastoma (Rb)^{90,91}. Se ha descrito una mayor expresión de p16 inducida por radiaciones UV⁹²⁻⁹⁴ y por VPH oncogénicos^{91,95}. Determinados VPH oncogénicos, mediante la proteína E7, inducen alteraciones en el gen Rb y consecuentemente se pone en marcha el mecanismo supresor de la proteína p16^{91,95,96}. Además, estos VPH on-

cogénicos, mediante la proteína E6, provocan alteraciones en el gen p53^{55,91}. lo que explicaría (al menos en parte), las alteraciones encontradas en la p53 en zonas no fotoexpuestas⁹⁷.

2. Los mecanismos oncogénicos de los VPH-muc en los CE de piel (por ejemplo en algunos CE de dedos de las manos)⁴⁴ son comparables a lo que ocurre en la cérvix y en los carcinomas de la región ano-genital: los VPH-muc, mediante las proteínas E6 y E7 producirían alteraciones en el gen p53 y en el gen Rb, respectivamente, provocando la inmortalidad celular y/o la progresión tumoral^{55,91}. A esto habría que añadir el polimorfismo del gen p53; determinados individuos con cambios de aminoácidos (arginina en vez de prolina) en el codón 72 del gen p53, sobre todo los homocigóticos, serían más susceptibles a la acción oncogénica de esta proteína E6 de los VPH-muc⁹⁸⁻¹⁰⁰.
3. Los mecanismos oncogénicos de los VPH-EV no están tan claros. Por un lado, las proteínas E6 y E7 de los VPH-EV, a diferencia de los VPH-muc, no tienen la misma afinidad por los genes p53 y Rb, respectivamente^{55,101}. Por otro lado, el potencial oncogénico *in vitro* de estos VPH-EV es bajo¹⁰² y necesitarían actuar conjuntamente con las radiaciones UV para ser oncogénicos, igual que ocurre en los enfermos de EV¹⁰¹.

Un posible mecanismo oncogénico de estos VPH-EV sería la inhibición de la proteína pro-apoptótica Back^{101,103}. Las radiaciones UV inducen la activación de esta proteína Back y ésta a su vez induce la apoptosis celular, independientemente del mecanismo de la p53. Pues bien, la proteína E6 de estos VPH-EV (y de otros VPH-cut como el VPH-10 y el VPH-77) produce la degradación de esta proteína Back, inhibiendo así la apoptosis celular provocada por las radiaciones UV, de forma independiente al estado de la p53^{101,103}. Jackson et al¹⁰³ demostraron que los CE sin VPH tenían altos niveles de proteína apoptótica Back, mientras que en los CE con VPH esta proteína Back era prácticamente indetectable.

Akgul et al¹⁰⁴, en un modelo *in vitro*, demuestran cómo la proteína E7 del VPH-EV tipo 8 podría provocar proliferación de los queratinocitos y, lo que sería más importante, favorecer la migración y la invasión de estos queratinocitos hacia dermis. No obstante, serían necesarios más estudios, *in vivo*, que demostraran este hecho.

4. Además, los VPH ponen en marcha mecanismos de tipo inmunosupresor con el objeto de «escapar» al sistema inmunitario, mecanismos que a su vez, de forma indirecta, podrían favorecer el «escape» de células tumorales^{81,105,106}.

Como conclusión de todo lo anterior, el VPH podría ejercer un importante papel como iniciador y promotor en la oncogénesis de los CE. (fig. 2).

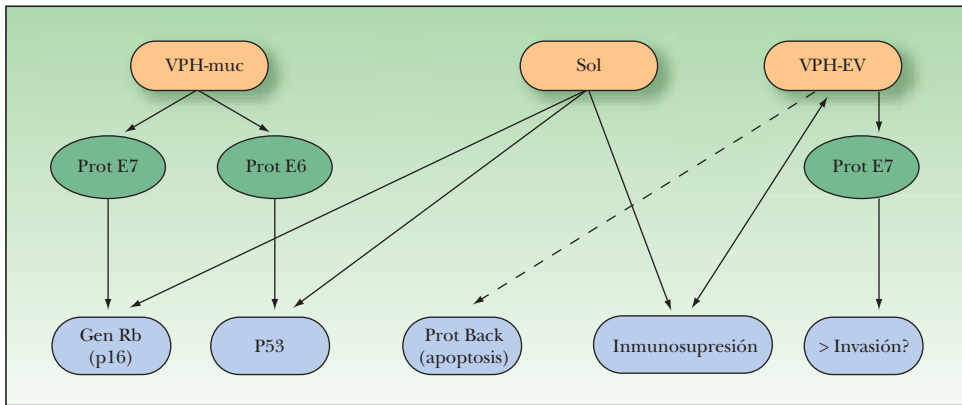


Figura 2. Mecanismos oncogénicos de los papilomas humanos de tipo mucoso (VPH-muc) y los VPH tipo epidermodisplasia verruciforme (VPH-EV).

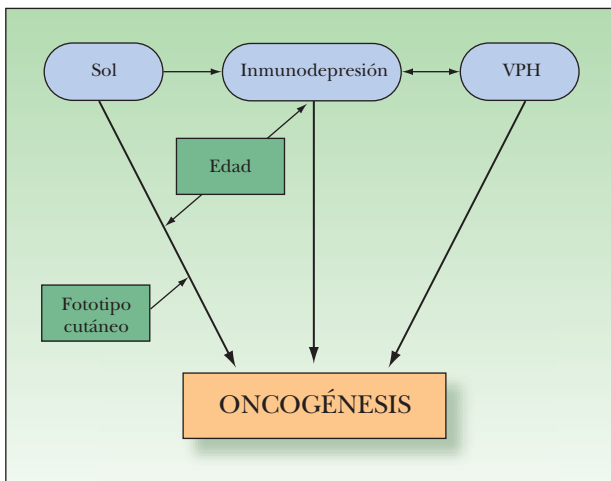


Figura 3. Resumen de la oncogénesis del carcinoma espinocelular.

En resumen, en la oncogénesis del CE, el principal factor etiopatogénico parecen ser las radiaciones solares, sobre todo la exposición a éstas de forma crónica y/o continuada^{107,108}. Otros factores individuales (como serían el fototipo cutáneo, la edad o cambios en el gen supresor p53), aumentarían la susceptibilidad individual de padecer un CE⁵⁵.

Determinados VPH, como los VPH-EV, podrían constituir además otro factor etiopatogénico sinérgico o potenciador en la oncogénesis epitelial, sobre todo en los pacientes inmunodeprimidos, aunque también en los pacientes inmunocompetentes^{55,83,85}; los importantes efectos inmunosupresores causados por las radiaciones UV^{20,21,68}, la edad²⁴ o los mismos VPH^{81,105,106}, provocarían inmunodepresión (localizada, sistémica o ambas) en pacientes inmunocompetentes y agravarían la inmunodepresión de los pacientes inmunodeprimidos. Las alteraciones del sistema inmune (sobre todo en sus funciones de control y eliminación de células cuyo ADN ha sido dañado), podrían desempeñar un papel tan importante como las radiaciones UV⁶⁴.

La interacción de estos tres factores etiopatogénicos (radiaciones UV, alteraciones del sistema inmune y VPH), junto con otros factores que actuarían sobre estos tres (edad, fototipo cutáneo, predisposición individual, etc.) podrían explicar la mayoría de los casos de oncogénesis del CE (fig. 3).

Implicaciones prácticas y clínicas

El posible papel del VPH en la oncogénesis del CE podría tener importantes repercusiones en la clínica y terapéutica dermatológica:

1. Por ejemplo, la reciente administración de vacunas frente a VPH-muc^{110,111} tiene una gran utilidad en la profilaxis del carcinoma de cérvix, pero también en los CE de la región ano-genital, determinados CE cutáneos y algunas enfermedades de Bowen e incluso otros CE como los de la región oro-faríngea; posiblemente estas vacunas sean muy útiles también en hombres, con lo que su administración no debería limitarse a mujeres jóvenes. Quizá se podría desarrollar en el futuro una vacuna contra los VPH de tipo EV (sería de gran utilidad en pacientes inmunodeprimidos, así como en pacientes con un fototipo cutáneo claro o con una gran exposición solar crónica, etc.).
2. Desarrollo de campañas de prevención precoz similares a las del carcinoma de cérvix (en algunos lugares se realiza en el CE de ano, en pacientes de riesgo)^{111,112}.
3. El tratamiento con imiquimod tópico de condilomas acuminados¹¹³ podría ser útil (de forma indirecta) como profilaxis de determinados CE (por ejemplo, en el área ano-genital).
4. Recientemente han aparecido diversas publicaciones que afirman que la existencia de VPH en los CE indicaría un peor pronóstico, con una mayor probabilidad de diseminación y más prevalencia de metástasis ganglionares, por ejemplo¹¹⁴⁻¹¹⁷; Algunos autores atribuyen este

peor pronóstico a los cambios que producirían los VPH-muc, mediante la proteína E6, en el gen regulador p53, entre otros¹¹⁸⁻¹²⁰. Otra posible explicación sería que la proteína E7 podría inducir una mayor invasividad hacia dermis¹⁰⁴ (sobre todo si nos referimos a los VPH-muc, ya que en los VPH-EV sólo se ha comprobado en un estudio *in vitro*¹⁰⁴), favoreciendo por tanto el desarrollo de metástasis o una mayor agresividad en estos tumores. No obstante, serán necesarios muchos más estudios que confirmen o desmientan estas hipótesis.

5. Algunos autores¹²¹ comprobaron que el empleo de poli-podium leucotomos es útil en la prevención del desarrollo de CE en pacientes que reciben tratamiento con PUVA¹²¹. Puesto que la etiopatogenia del CE es muy similar en los pacientes que reciben PUVA y en los pacientes inmunodeprimidos, este tratamiento podría ser también muy útil en la prevención de CE en estos pacientes inmunodeprimidos (nos consta que se está realizando un estudio multicéntrico a este respecto).
6. En cualquier caso, al igual que ocurre en la enfermedad de la EV, los VPH-EV precisan la acción sinérgica de la radiación UV para provocar oncogénesis⁵⁵ (mediante la inhibición de la proteína apoptótica Bax¹⁰³, por ejemplo). Es decir, la mejor prevención para el CE cutáneo sigue siendo una menor exposición solar y/o el uso de protectores solares, tópicos o sistémicos.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lutzner MA, Blancet-Bardon C, Orth G. Clinical observations, virologic studies, and treatment trials in patients with epidermodysplasia verruciformis, a disease induced by specific human papillomaviruses. *J Invest Dermatol.* 1984;83:18-25.
2. Majewski S, Jablonska S. Epidermodysplasia verruciformis as a model of human papillomavirus-induced genetic cancer of the skin. *Arch Dermatol.* 1995;131:1312-8.
3. Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG. The ubiquity and impressive genomic diversity of human skin papillomaviruses suggest a commensal nature of these viruses. *J Virol.* 2000;74:11636-41.
4. de Jong-Tieben LM, Berkhout RJ, ter Schegget J, Vermeer BJ, de Fijter JW, Bruijn JA et al. The prevalence of human papillomavirus DNA in benign keratotic skin lesions of renal transplant recipients with and without a history of a skin cancers is equally high: a clinical study to assess risk factors for keratotic skin lesions and skin cancer. *Transplantation.* 2000;69:44-9.
5. Berkhout RJ, Bouwes Bavinck JN, ter Schegget J. Persistence of human papillomavirus DNA in benign and (pre)malignant skin lesions from renal transplant recipients. *J Clin Microbiol.* 2000;38:2087-96.
6. Jablonska S. Wart viruses: human papillomaviruses. *Semin Dermatol.* 1984;3:120-9.
7. De Villiers EM. Taxonomic classification of papillomaviruses. *Papillomavirus Report.* 2001;12:57-63.
8. Majewski S, Skipinska-Rozewska E, Jablonska S, Wasik M, Misiewicz J, Orth G. Partial defects of cell-mediated immunity in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* 1986;15:966-73.
9. Majewski S, Malejczyk J, Jablonska S, Misiewicz J, Rudnicka L, Obalek S, et al. Natural cell-mediated cytotoxicity against various target cells in patients with epidermodysplasia verruciformis. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22:423-7.
10. Androphy EJ, Dvoretzky I, Lowy DR. X-linked inheritance of epidermodysplasia verruciformis. Genetic and virologic studies of a kindred. *Arch Dermatol.* 1985;121:864-8.
11. Sánchez-García VP, Sanz A, Eloy C, Vera A, Martín T, Sánchez-Fajardo F. Epidermodysplasia verruciforme. *Actas Dermosifiliogr.* 2005;96:531-3.
12. Jablonska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. *Clin Dermatol.* 1985;3:83-96.
13. De Oliveira WR, Festa Neto C, Rady PL, Tying SK. Clinical aspects of epidermodysplasia verruciformis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17:394-8.
14. Majewski S, Jablonska S, Orth G. Epidermodysplasia verruciformis. Immunological and nonimmunological surveillance mechanisms: role in tumor progression. *Clin Dermatol.* 1997;16:72-80.
15. Jacyk WK, de Villiers EM. Epidermodysplasia verruciformis in africans. *Int J Dermatol.* 1993;32:806-10.
16. Nuovo GJ, Ishag M. The histologic spectrum of epidermodysplasia verruciformis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24:1400-6.
17. Weedon D. Viral diseases. En: Weedon D, editor. *Skin Pathology.* New York: Churchill Livingstone Ed; 1998. p. 583-603.
18. Berg D, Otley CC. Skin cancer in organ transplant recipients: epidemiology, pathogenesis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:1-17.
19. Villarrubia VG, Costa LA, Pérez M, Vidal S, Jaen P. Epidemiología e inmunopatogenia del cáncer cutáneo no melanoma. El papel iniciador y promotor del VPH. *Piel.* 2001;16:428-38.
20. Aubin F. Mechanism involved in ultraviolet light-induced immunosuppression. *Eur J Dermatol.* 2003;13:515-23.
21. Carrascosa JM. Efectos de la radiación ultravioleta sobre el sistema inmunitario. Implicaciones terapéuticas. *Piel.* 2004;19:303-12.
22. Kelly DA, Young AR, McGregor JM, Seed PT, Potten CS, Walker SL. Sensitivity to sunburn is associated with susceptibility to ultraviolet radiation-induced suppression of cutaneous cell-mediated immunity. *J Exp Med.* 2000;191:561-6.
23. Vink AA, Moodycliffe AM, Shreedhar V, Ullrich SE, Roza L, Yarosh DB, et al. The inhibition of antigen-presenting activity of dendritic cells resulting from UV irradiation of murine skin is restored by in vitro photorepair of cyclobutane pyrimidine dimers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:5255-60.
24. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8+ T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000;95:2860-8.

25. Berger TG, Sawchuk WS, Leonardi C, Langenberg A, Tappero J, Leboit PE. Epidermodysplasia verruciformis-associated papillomavirus infection complicating human immunodeficiency virus disease. *Br J Dermatol.* 1991;124:79-83.
26. Tieben LM, Berkhout RJM, Smits HL, Bouves Bavinck JN, Vermeer BJ, Bruijn JA, et al. Detection of epidermodysplasia verruciformis-like human papillomavirus types in malignant and premalignant skin lesions of renal transplant recipients. *Br J Dermatol.* 1994;131:226-30.
27. Gross G, Ellinger K, Roussaki A, Fuchs PG, Peter HH, Pfister H. Epidermodysplasia verruciformis in a patient with Hodgkin's disease: characterization of a new papilloma virus type and interferon treatment. *J Invest Dermatol.* 1989;91:43-8.
28. Slawsky LD, Gilson RT, Hockley AJ, Libow LF. Epidermodysplasia verruciformis associated with severe immunodeficiency, lymphoma, and disseminated molluscum contagiosum. *J Am Acad Dermatol.* 1992;27:448-50.
29. Lutzner MA, Orth G, Dutronquay V, Ducasse MF, Kreis H, Crosnier J. Detection of human papillomavirus type 5 DNA in skin cancers of an immunosuppressed renal allograft recipient. *Lancet.* 1983;2:422-4.
30. Obalek S, Favre M, Szymanczyk J, Misiewicz J, Jablonska S, Orth G. Human papillomavirus (HPV) types specific of epidermodysplasia verruciformis detected in warts induced by HPV3 or HPV3-related types in immunosuppressed patients. *J Invest Dermatol.* 1992;98:936-41.
31. Penneys NS, Friend A, Zhu WY, Leonardi C. Swollen keratinocytes: a histologic marker of unusual human papillomavirus-type infection and immunosuppression. *J Cutan Pathol.* 1992;12:217-20.
32. Heilman ER, Friedman RJ. Enfermedades degenerativas y perforantes. En: Elder D, et al, editores. *Lever. Histopatología de la piel.* 8ª ed. Buenos Aires: Intermédica Ed; 1999. p. 309-11.
33. Ackerman AB, Guo Y, Jacobson M, Vitale P, Vossaert K. Clues to diagnosis in dermatopathology. Chicago: ASCP Press; 1991-1993.
34. Unamuno P, González Sarmiento R, Mallo S. Métodos moleculares de detección de mutaciones en dermatología. *Piel.* 2004;19:107-14.
35. Castaño L, Bilbao JR, Calvo B. Enzimas de restricción. Reacción en cadena de la polimerasa. Formas de estudio de mutaciones. *An Esp Pediatr.* 1997;46:87-92.
36. Doménech Massons JM. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder Ed; 1982.
37. Martínez González M, Irala Estévez J, Guillén Grima F. ¿Qué es una odds ratio? *Med Clin (Barc).* 1999;112:416-22.
38. Boxman IL, Mulder LH, Russell A, Bouwes Bavinck JN, Green A, Ter Schegget J. Human papillomavirus type 5 is commonly present in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *Br J Dermatol.* 1999;141:246-9.
39. Favre M, Orth G, Majewski S, Baloul S, Pura A, Jablonska S. Psoriasis, a possible reservoir for human papillomavirus type 5, the virus associated with skin carcinomas of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol.* 1998;110:311-7.
40. Orth G. Human papillomaviruses associated with epidermodysplasia verruciformis in non melanoma skin cancers: guilty or innocent? *J Invest Dermatol.* 2005.
41. Manos MM, Ting Y, Wright DK. Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomavirus. *Cancer Cel.* 1989;7:209-14.
42. Martínez A, Nás R, LaCruz C, Hellín T, Tercero JC, Valverde E, et al. Detección y tipado de papilomavirus humano por amplificación genómica en biopsias, frotis y orina. *Acta Ginecol (Madr).* 1995;52:51-6.
43. Yáñez-Díaz S. Carcinomas espinocelulares. En: Herrera Ceballos E, editor. *Tumores Cutáneos.* Madrid: Grupo Aula Médica Ed; 1999. p. 97-116.
44. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus-associated digital squamous cell carcinoma: Literature review and report of 21 new cases. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:385-93.
45. Zabawski EJ jr, Washak RV, Cohen JB, Cockerell CJ, Brown SM. Squamous cell carcinoma of the nail bed: is finger predominance a clue to etiology? A report of 5 cases. *Cutis.* 2001;67:59-64.
46. Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity. *Semin Oncol.* 2004;31:744-54.
47. Koppikar P, de Villiers EM, Mulherkar R. Identification of human papillomaviruses in tumors of the oral cavity in an Indian community. *Int J Cancer.* 2005;113:946-50.
48. Syrjanen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol.* 2005;32 Suppl 1:S59-66.
49. Castillo A, Aguayo F, Koriyama C, Torres M, Carrascal E, Corvalan A, et al. Human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma in Colombia and Chile. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6188-92.
50. Farhadi M, Tahmasebi Z, Merat S, Kamangar F, Nasrollahzadeh D, Malekzadeh R. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of esophagus in a high-risk population. *World J Gastroenterol.* 2005;11:1200-3.
51. Brouchet L, Valmary S, Dahan M, Didier A, Galateau-Salle F, Brousset P, et al. Detection of oncogenic virus genomes and gene products in lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2005;92:743-6.
52. Coissard CJ, Besson G, Polette MC, Monteau M, Birembaut PL, Clavel CE. Prevalence of human papillomaviruses in lung carcinomas: a study of 218 cases. *Mod Pathol.* 2005;18:1606-9.
53. Torrente MC, Ampuero S, Abud M, Ojeda JM. Molecular detection and typing of human papillomavirus in laryngeal carcinoma specimens. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:888-93.
54. Dahlstrand HM, Dalianis T. Presence and influence of human papillomaviruses (HPV) in tonsillar cancer. *Adv Cancer Res.* 2005;93:59-89.
55. Harwood CA, Proby CM. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:101-14.
56. Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM, Spink PJ, Leigh IM, Breuer J, et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol.* 2000;61:289-97.
57. Fuente MJ, Sabat M, Roca J, Lauzurica R, Fernández-Figueras MT, Ferrandiz C. A prospective study of the incidence of skin cancer and its risk factors in a Spanish Mediterranean population of kidney transplant recipients. *Br J Dermatol.* 2003;149:1221-6.

58. Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, Abeni D, Alaibac M, Angelini A, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2004;140:1079-85.
59. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Gabel H, Stern RS. Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2000;143:614-8.
60. O'Connor DP, Kay EW, Leader M, Murphy GM, Atkins GJ, Mabruk MJ. Altered p53 expression in benign and malignant skin lesions from renal transplant recipients and immunocompetent patients with skin cancer: correlation with human papillomaviruses? *Diagn Mol Pathol.* 2001;10:190-9.
61. Melo A, Roa I, Montenegro S, Capurro I, Roa JC. Detection of human papillomavirus in cytologic samples or biopsies of the cervix. *Rev Med Chil.* 2005;133:639-44.
62. Bertelsen BI, Kugarajh K, Skar R, Laerum OD. HPV subtypes in cervical cancer biopsies between 1930 and 2004: detection using general primer pair PCR and sequencing. *Virchows Arch.* 2006;449:141-7.
63. Stark S, Petridis AK, Ghim SJ, Jenson AB, Bouwes Bavincck JN, Gross G et al. Prevalence of antibodies against virus-like particles of epidermodysplasia verruciformis-associated HPV 8 in patients at risk of skin cancer. *J Invest Dermatol.* 1998;111:696-701.
64. Aubin F, Laurent R. Human papillomavirus-associated cutaneous lesions. *Rev Prat.* 2006;56:1905-13.
65. Pfister H, Fuchs PG, Majewski S, Jablonska S, Pniewska I, Malejczyk M. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res.* 2003;295:273-9.
66. Forslund O, Lindelof B, Hradil E, Nordin P, Stenquist B, Kirnbauer R, et al. High prevalence of cutaneous human papillomavirus DNA on the top of skin tumors but not in «Stripped» biopsies from the same tumors. *J Invest Dermatol.* 2004;123:388-94.
67. Stockfleth E, Nindl I, Sterry W, Ulrich C, Schmook T, Meyer T. Human papillomaviruses in transplant-associated skin cancers. *Dermatol Surg.* 2004;30:604-9.
68. Hanneman KK, Cooper KD, Baron ED. Ultraviolet immunosuppression: mechanisms and consequences. *Dermatol Clin.* 2006;24:19-25.
69. Bouwes Bavincck JN, Feltkamp M, Struijk L, ter Schegget J. Human papillomavirus infection and skin cancer risk in organ transplant recipient. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001;6:207-11.
70. Jenson AB, Geyer S, Sundberg JP, Ghim S. Human papillomavirus and skin cancer. *J Invest Dermatol Symp Proc.* 2001; 7:203-6.
71. Weissenborn SJ, Hopfl R, Weber F, Smola H, Pfister HJ, Fuchs PG. High prevalence of a variety of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomaviruses in psoriatic skin of patients treated or not treated with PUVA. *J Invest Dermatol.* 1999;113:122-6.
72. Wolf P, Seidl H, Bäck B, Binder B, Hofler G, Quehenberger F, et al. Increased prevalence of human papillomavirus in hairs plucked from patients with psoriasis treated with psoralen-UVA. *Arch Dermatol.* 2004;140:317-24.
73. Harwood CA, Spink PJ, Suretheran T, Leigh IM, Hawke JL, Proby CM, et al. Detection of human papillomavirus DNA in PUVA-associated non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol.* 1998;111:123-7.
74. Zumtobel U, Schwarze HP, Favre M, Taieb A, Delaunay M. Widespread cutaneous carcinomas associated with human papillomavirus 5, 14 and 20 after introduction of methotrexate in two long-term PUVA-treated patients. *Dermatology.* 2001;202:127-30.
75. Biliaris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN, Sourvinos G, Spandidos DA. Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. *Cancer Lett.* 2000;161:83-8.
76. Harwood CA, Spink PJ, Suretheran T, Leigh IM, de Villiers EM, Mc Gregor JM, et al. Degenerate and nested PCR: a highly sensitive and specific method for detection of human papillomavirus infection in cutaneous warts. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3545-55.
77. Forslund O, Antonsson A, Nordin P, Stenquist B, Hansson BG. A broad range of human papillomavirus types detected with a general PCR method suitable for analysis of cutaneous tumours and normal skin. *J Gen Virol.* 1999;80:2437-43.
78. Forslund O, Ly H, Higgins G. Improved detection of cutaneous human papillomavirus DNA by single tube nested «hanging droplet» PCR. *J Virol Methods.* 2003;110:129-36.
79. Dabic MM, Hlupic L, Babic D, Jukic S, Seiwerth S. Comparison of polymerase chain reaction and catalyzed signal amplification in situ hybridization methods for human papillomavirus detection in paraffin-embedded cervical preneoplastic and neoplastic lesions. *Arch Med Res.* 2004;35:511-6.
80. Biedermann K, Dandachi N, Trattner M, Vogl G, Doppelmayr H, More E, et al. Comparison of real-time PCR signal amplified in situ hybridization and conventional PCR for detection and quantification of human papillomavirus in archival cervical cancer tissue. *J Clin Microbiol.* 2004;42:3758-65.
81. Aubin F, Humbey O, Guérrini JS, Mouglin C, Laurent R. Cancers cutanés non mélaniques et papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venerol.* 2003;130:1131-8.
82. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta.* 1996;1288:55-78.
83. Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F, Stark S, Sera F, Ploner M, et al. Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. *Arch Dermatol.* 2003;139:890-4.
84. Feltkamp MC, Broer R, di Summa FM, Struijk L, van der Meijden E, Verlaan BP, et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with nonmelanoma skin cancer. *Cancer Res.* 2003;63:2695-700.
85. Harwood CA, Suretheran T, Sasieni P, Proby CM, Bordea C, Leigh IM, et al. Increased risk of skin cancer associated with the presence of epidermodysplasia verruciformis human papillomavirus types in normal skin. *Br J Dermatol.* 2004;150:949-57.
86. Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Struikel TA, Andrew A, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:389-95.
87. Bouwes Bavincck JN, Stark S, Petridis AK, Maruqq ME, ter Schegget J, Westendorp RG, et al. The presence of antibo-

- dies against virus-like particles of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus type 8 in patients with actinic keratoses. *Br J Dermatol.* 2000;42:103-9.
88. Boxman IL, Russell A, Mulder LH, Bavinck JN, ter Schegget J, Green A, et al. Association between epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in plucked eyebrow hair and solar keratoses. *J Invest Dermatol.* 2001;117:1108-12.
 89. Purdie KJ, Suretheran T, Sterling JC, Bell L, McGregor JM, Proby CM, et al. Human papillomavirus gene expression in cutaneous squamous cell carcinomas from immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol.* 2005;125:98-107.
 90. Hodges A, Smoller BR. Immunohistochemical comparison of p16 expression in actinic keratoses and squamous cell carcinomas of the skin. *Mod Pathol.* 2002;15:1121-5.
 91. Ruas M, Peters G. The p16INK4a/CDKN2A tumor suppressor and its relatives (review). *Biochim Biophys Acta.* 1998;1378:115-77.
 92. Pavey S, Conroy S, Russel T, Gabrielli B. Ultraviolet radiation induces p16 expression in human skin. *Cancer Res.* 1999;59:4185-9.
 93. Soufir N, Moles JP, Vilmer C, Moch C, Verola O, Rivet J, et al. P16 UV mutations in human skin epithelial tumors. *Oncogene.* 1999;18:5477-81.
 94. Conscience I, Jovenin N, Coissard C, Lorenzato M, Durlach A, Grange F, et al. P16 is overexpressed in cutaneous carcinomas located on sun-exposed areas. *Eur J Dermatol.* 2006;16:518-22.
 95. Nuovo GJ, Plaia TW, Belinsky SA, Baylin SB, Herman JG. In situ detection of the hypermethylation induced inactivation of the p16 gene as an early event in oncogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:12754-9.
 96. Masumoto N, Fujii T, Ishikawa M, Saito M, Iwata T, Fukuchi T, et al. P16 overexpression and human papillomavirus infection in small cell carcinoma of the uterine cervix. *Human Pathol.* 2003;34:778-83.
 97. Hayashi M, Tamura G, Kato N, Ansai S, Kondo S, Motoyama T. Genetic analysis of cutaneous squamous cell carcinomas arising from different areas. *Pathol Int.* 2003;53:602-7.
 98. Dokianakis DN, Koumantaki E, Billiri K, Spandidos DA. P53 codon 72 polymorphism as a risk factor in the development of HPV-associated non-melanoma skin cancers in immunocompetent host. *Int J Mol Med.* 2000;5:405-9.
 99. Quenneville LA, Trotter MJ, Maeda T, Tron VA. P53-dependent regulation of heat shock protein 72. *Br J Dermatol.* 2002;146:786-91.
 100. Padlewska K, Ramoz N, Cassonet P, Riou G, Barrois M, Majewski S, et al. Mutation and abnormal expression of the p53 gene in the viral skin carcinogenesis of epidermodysplasia verruciformis. *J Invest Dermatol.* 2001;117:935-42.
 101. Jackson S, Storey A. E6 proteins from diverse cutaneous HPV types inhibit apoptosis in response to UV damage. *Oncogene.* 2000;19:592-8.
 102. Pfister H, ter Schegget J. Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumours. *Clin Dermatol.* 1997;15:335-47.
 103. Jackson S, Harwood CA, Thomas M, Banks L, Storey A. Role of Bak in UV-induced apoptosis in skin cancer and abrogation by HPV E6 proteins. *Genes Devel.* 2000;14:3065-73.
 104. Akgul B, García-Escudero R, Ghali L, Pfister HJ, Fuchs PG, Navsaria H, et al. The E7 protein of cutaneous human papillomavirus type 8 causes invasion of human keratinocytes into the dermis in organotypic cultures of skin. *Cancer Res.* 2005;65:2216-23.
 105. Frazer IH, Thomas R, Zhou J, Leggett GR, Dunn L, McMillan N, et al. Potential strategies utilised by papillomavirus to evade host immunity. *Immunol Rev.* 1999;168:131-42.
 106. Zur Hausen H. Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:690-8.
 107. Zanetti R, Rosso S, Martínez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study «Helios» I: skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1440-6.
 108. Rosso S, Zanetti R, Martínez C, Torno MJ, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study «Helios» II: different sun exposure patterns in the aetiology of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1447-54.
 109. Rodríguez-Cerdeira C, Alba Menéndez A, Dilata Corell JJ. Desarrollo de nuevas vacunas frente al virus del papiloma humano. *Piel.* 2007;22:51-3.
 110. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Aula KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
 111. Papaconstantinou HT, Lee AJ, Simmang CL, Ashfaq R, Gokaslan ST, Sokol S, et al. Screening methods for high-grade dysplasia in patients with anal condyloma. *J Surg Res.* 2005;127:8-13.
 112. Chin-Hong PV, Vittinghoff E, Cranston RD, Browne L, Buchbinder S, Colfax G, et al. Age-related prevalence of anal cancer precursors in homosexual men: the explore study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:896-905.
 113. Arican O, Guneri F, Bilgic K, Karaoglu A. Topical imiquimod 5% cream in external anogenital warts: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol.* 2004;31:627-31.
 114. Umudum H, Rezano T, Dag F, Dogruluk T. Human papillomavirus genome detection by in situ hybridization in fine-needle aspirates of metastatic lesions from head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer.* 2005;105:171-7.
 115. Hoffmann M, Gottschlich S, Gorogh T, Lohrey C, Schwarz E, Ambrosch P, et al. Human papillomaviruses in lymph node neck metastases of head and neck cancers. *Acta Otolaryngol.* 2005;125:415-21.
 116. Licitra L, Perrone F, Bossi P, Suardi S, Mariani L, Artusi R, et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:5623-5.
 117. Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, Stulzer H, Preuss SF, Hoffmann TK, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. *Int J Cancer.* 2007;120:1731-8.
 118. Bahnassy AA, Zekri AR, Abdallah S, El-Shehaby AM, Sherif GM. Human papillomavirus infection in Egyptian

- esophageal carcinoma: correlation with p53, p21, mdm2, C-erbB2 and impact on survival. *Pathol Int.* 2005;55:53-62.
119. Schlecht NF. Prognostic value of human papillomavirus in the survival of head and neck cancer patients: An overview of the evidence. *Oncol Rep.* 2005;14:1239-47.
 120. Kozomara R, Jovic N, Magic Z, Brankovic-Magic M, Minic V. p53 mutations and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinomas: correlation with overall survival. *J Craniomaxillofac Surg.* 2005;33:342-8.
 121. Middelkamp-Hup MA, Pathak MA, Parrado C, Garcia-Caballero T, Rius-Díaz F, Fitzpatrick TB, et al. Orally administered Polypodium leucotomos extract decreases psoralen-UVA-induced phototoxicity, pigmentation, and damage of human skin. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:41-9.