

INFECCIÓN POR PAPOVAVIRUS: DE VERRUGA VENÉREA SUBCLÍNICA A CARCINOMA ESPINOCELULAR EN GENITALES MASCULINOS

Papovavirus infection: From subclinic venereal wart to squamous cell carcinoma of male genitals

Gonzalo Calero-Hidalgo¹, Roberto Zúñiga-Chérrez²

RESUMEN

Los papovavirus o virus del papiloma humano (PV), que pertenecen a la familia Papovaviridae, son los causantes de múltiples lesiones incluyendo las verrugas vulgar y venérea. Actualmente, se ha identificado alrededor de 100 genotipos. A través de la biología molecular (PCR) se ha demostrado la relación de algunos genotipos de PV con un grupo de neoplasias genitales masculinas conocidas como neoplasia intraepitelial peneana (PIN), entre las que están la papulosis bowenoide (PB), eritroplasia de Queyrat (EQ) y enfermedad de Bowen (EB). En el Servicio de Dermatología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IEES de Guayaquil se realizó un estudio retrospectivo clínico histopatológico (18 años) de los varones con patologías relacionadas con PV. Se registró 28 pacientes con los siguientes diagnósticos histopatológicos: verruga venérea subclínica, 8; verruga venérea gigante, 4; PB, 2; EB, 6; EQ, 2; carcinoma verrucoso, 1; verruga venérea y carcinoma espinocelular simultáneas, 1; y carcinoma espinocelular, 4. De estos casos estudiados, 12 presentaron cuadros histopatológicos de atipia celular e infección por PV; 10 de ellos tenían PIN (PB, 2; EB, 6; EQ, 2), un carcinoma verrucoso y uno carcinoma espinocelular y verruga venérea simultáneas. Tres pacientes de los estudiados evolucionaron de verruga venérea subclínica a PB, de PB a EQ y de EQ a carcinoma espinocelular, un caso de cada uno, respectivamente. Otro paciente presentó simultáneamente verruga venérea y carcinoma espinocelular. Planteamos la hipótesis en algunas infecciones por PV de una progresión clínica oncogénica que iría desde verruga venérea subclínica hasta algún tipo de carcinoma espinocelular, progresión que dependería por un lado del genotipo del PV infectante y por otro, de diversos factores relacionados como huésped y/o ambiente, y otros factores aún no bien determinados.

Palabras claves: Neoplasia intraepitelial peneana; Papovavirus; Enfermedad de Bowen; Eritroplasia de Queyrat; Papulosis bowenoide.

Dermatol Peru. 2005;15(3): 190-195

ABSTRACT

The papovavirus or human papilloma virus (HPV) belongs to the Papovaviridae family, and they are the cause of multiple lesions like vulgar wart and venereal wart. At present around 100 genotypes have been identified. Technics of molecular biology (PCR) are demonstrating the relationships of some genotypes of HPV with a well-known group of masculine genital neoplasias named PIN (penile intraepithelial neoplasia); inside this group we find papulosis

bowenoide (PB), erythroplasia of Queyrat (EQ) and Bowen's disease (BD). At the Dermatology Service 'Wenceslao Ollague' of the IEES Teodoro Maldonado Carbo Hospital of Guayaquil, was carried out a retrospective clinical histopathologic study (18 years) of masculine patients with pathologies related with HPV. Twenty eight patients were registered with the following histopathologic diagnoses: eight had clinic venereal wart; four, giant venereal wart; two, BP; six, BD; two, EQ; one, warty carcinoma; one, venereal wart and squamous cell carcinoma (SCC) simultaneously; and four had SCC. Twelve of these patients displayed histopathologic pictures of cellular atypia and infection by HPV; 10 of them had PIN; one had verrucous carcinoma and one had SCC and simultaneously a venereal wart. Three patients showed transition from subclinical venereal wart to BP in one case, from BP to EQ in another and from EQ to SCC the third; and another patient presented venereal wart and spinocellular

1. Coordinador del Servicio de Dermatología 'Dr. Wenceslao Ollague' del Hospital Teodoro Maldonado Carbo del IEES de Guayaquil, Ecuador

2. Médico Residente del Postgrado de Dermatología de la Universidad de Guayaquil

Fecha de recepción: 3 de agosto de 2005

Fecha de aceptación: 6 de setiembre de 2005



carcinoma simultaneously. Based on this we propose the hypothesis of the existence, in some infections by HPV, of an oncogenic clinical progression that would go from subclinical venereal wart to some type of carcinoma, progression that would depend of the genotype of infectant HPV and of diverse related factors like host or environmental factors and others not yet well determined.

Keywords: Penile intraepithelial neoplasia; Papovavirus; Bowen's disease; Erythroplasia of Queyrat; Papulosis bowenoide.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la infección por papovavirus ha adquirido una gran importancia, no sólo por el aumento de su frecuencia sino también por la gran variedad de manifestaciones clínicas con que se presentan y sobre todo por su cada vez más comprobado rol oncogénico^(1,2).

Los virus del papiloma humano (VPH) comprenden una gran variedad de genespecies con genoma ADN, que necesitan una célula hospedera para reproducirse⁽³⁾. La infección por el VPH se asocia con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas así como también con procesos malignos de piel y mucosas. En la actualidad, se han descrito alrededor de 100 genotipos de VPH⁽⁴⁾, algunos de ellos frecuentemente involucrados con la formación de dichas neoplasias epiteliales malignas⁽⁵⁾. En cuanto al cuadro clínico, los VPH clásicamente son considerados responsables de dos tipos de lesiones: las verrugas vulgares y las venéreas.

Las verrugas vulgares asientan principalmente en la piel y el contagio es directo de persona a persona. En el sitio de la inoculación, después de un período de incubación muy variable, se presenta en cualquier parte de la piel una pápula dura que tiende a crecer, siendo su aspecto bastante característico, oscura y de superficie rugosa⁽⁶⁾; el genotipo HPV-2 es el más frecuentemente implicado, pero también pueden ser originados por otros como: HPV-1, HPV-4 y HPV-7 principalmente. La histopatología muestra marcada hiperqueratosis, acantosis, cierta papilomatosis y columnas de paraqueratosis sobre dichas proyecciones papilomatosas. Algo característico es la existencia de grandes células vacuoladas y núcleos picnóticos desplazados (coilocitosis)⁽⁷⁾.

Las verrugas venéreas se localizan a nivel de los genitales. La típica lesión vegetante o verrugosa denominada condiloma venéreo sigue siendo frecuente, pero ya no en forma predominante. Con los nuevos criterios diagnósticos de la biología molecular (PCR), se está descubriendo una serie de lesiones particulares no vegetantes, pudiendo ser máculas eritematosas o pigmentadas, erosiones y/o fisuras, también causadas por algunos genotipos de VPH.

El acetoblanqueamiento ayuda al diagnóstico en estos casos, para ello se aplica soluciones de ácido acético al 4% por pocos minutos en las áreas sospechosas, las que blanquean cuan-

do están infectadas con HPV. Como toda prueba diagnóstica puede dar reacciones falsas positivas y falsas negativas por diversas causas. Todas estas formas aparentemente inespecíficas son consideradas como verrugas venéreas subclínicas, las que actualmente han adquirido una gran importancia, ya que en ellas se han detectado genotipos de HPV de alto riesgo oncogénico, que pueden, junto a otros cofactores, evolucionar a procesos malignos *in situ* o invasivos⁽⁸⁾. En cuanto a su histopatología, presentan acantosis, discreta papilomatosis e hiperqueratosis y una capa granulosa ligeramente engrosada, la presencia de las células coilocíticas descritas anteriormente es muy demostrativa.

VPH Y RIESGO ONCOGÉNICO

A nivel de la piel, la relación existente entre el VPH y carcinoma espinocelular ha sido descrita desde hace mucho tiempo en un cuadro clínico dermatológico conocido con el nombre de epidermodisplasia verruciforme de Lewandowsky^(9,10), caracterizado por la presencia, en piel y mucosas de menores, genéticamente predispuestos, de lesiones verrugosas planas o papulosas causadas por VPH 4 y 5 principalmente. En estos pacientes las verrugas ubicadas en áreas expuestas al sol desarrollan con el tiempo carcinomas espinocelulares, siendo entonces, en estos casos, la radiación ultravioleta el cofactor oncogénico desencadenante⁽¹¹⁾.

Actualmente, se ha demostrado que la infección genital por VPH 16 y 18 representa la causa principal del cáncer cervicouterino^(12,13). Aunque la infección genital por VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente^(14,15), no todas evolucionan a cáncer. De igual manera, a nivel de mucosas, en especial de las áreas genitanales, con las nuevas técnicas de PCR se está demostrando la gran participación que los VPH tienen en diversos procesos malignos *in situ* e invasivos⁽¹⁶⁾. Por ese motivo los VPH mucosotrópicos se clasifican en virus de alto y de bajo riesgo oncogénico (Tabla 1).

Tabla 1. VPH mucosotrópicos

Bajo	Alto
• VPH 6	• VPH 16
• VPH 11	• VPH 18
• VPH 34	• VPH 30
• VPH 40	• VPH 31
• VPH 42	• VPH 33
• VPH 43	• VPH 35
• VPH 44	• VPH 37
• VPH 53	• VPH 51
• VPH 54	• VPH 52
• VPH 55	• VPH 56
• VPH 57	• VPH 58
• VPH 59	• VPH 66
• VPH 61	• VPH 69



CUADROS CLÍNICOS CON HISTOPATOLOGÍA DE ATIPIA CELULAR RELACIONADOS CON HPV

En las áreas genitales, tanto masculinas como femeninas, se describen una serie de procesos epiteliales atípicos que permanecen mucho tiempo localizados en la epidermis, pero que pueden en algún momento determinado tornarse invasivos, procesos que parecen estar fuertemente relacionadas con HPV oncogénicos, por lo cual bien podrían ser estadios de transición entre verruga venérea y carcinoma espinocelular. Estos cuadros clínicos localizados en los genitales masculinos se conocen en la actualidad con el nombre de neoplasias intraepiteliales de pene (PIN) y comprende las 3 siguientes entidades clínicas: papulosis bowenoide, enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat, todas ellas relacionadas con diferentes tipos de HPV^(17,18). El carcinoma verrucoso también se inicia con un cuadro de atipia localizado, pero luego se desplaza y profundiza como veremos más adelante.

Los cuadros clínicos con atipia celular histopatológica en relación a HPV en genitales masculinos son: (Tabla 2)

Papulosis bowenoide

Son máculas pigmentadas o eritematosas de variados tamaños, de aspecto clínico aparentemente inofensivo, pero muestran al examen histopatológico una marcada atipia celular con pérdida de la arquitectura epidérmica normal, lo que corresponde a un cuadro histopatológico de *carcinoma in situ*. Se presentan más en jóvenes y su evolución es relativamente benigna ya que en la mayoría de los casos se mantiene estable durante mucho tiempo y luego involucionan espontáneamente; sin embargo, en un pequeño número de pacientes, estas lesiones se hacen persistentes y bajo la influencia de otros cofactores como falta de circuncisión, mala higiene genital, promiscuidad sexual, inmunodepresión, etc., evolucionan a procesos malignos (enfermedad de Bowen o eritroplasia de Queyrat)^(19,20).

Enfermedad de Bowen

Es una expresión clínica del carcinoma *in situ* de las células escamosas de la piel. Es una lesión maculosa o papulosa bien definida, asintomática que se extiende centrífugamente, per-

manece como un carcinoma *in situ* por mucho tiempo, pero no involuciona en forma espontánea y más bien va hacia un carcinoma invasivo bajo la influencia de otros factores, como los indicados anteriormente.

Los mismos VPH del caso anterior han sido encontrados en estas lesiones, así como el VPH-34. Su histopatología es la de un carcinoma *in situ*; hay maduración desordenada de la epidermis, células disqueratóticas y queratinocitos atípicos multinucleados⁽²¹⁾.

Eritroplasia de Queyrat

Se caracteriza por máculas y/o placas eritematosas ubicadas en las mucosas del glande y/o surco balanoprepucial. Es algo semejante a la enfermedad de Bowen pero localizado en la mucosa (no en piel), tampoco involuciona y va con más rapidez a un carcinoma invasivo metastizante. Histológicamente se ha propuesto que sus células son menos multinucleadas y menos disqueratóticas que en la enfermedad de Bowen⁽²²⁾.

Carcinoma verrugoso

Los términos verruga venérea gigante y carcinoma verrugoso son motivo de discusión. Hay quienes sostienen que son sinónimos, lo más probable es que el llamado anteriormente condiloma gigante de Buschke haya evolucionado a un carcinoma de poca agresividad. Histopatológicamente muestra gran atipia celular con desplazamiento e invasión profunda. Este es un proceso lento pero puede también en algunos pacientes por diversos factores no bien conocidos, llegar a ser invasivo y/o metastizante. La radioterapia ha sido señalada como uno de esos factores.

Hay verrugas venéreas de gran tamaño, en especial en las embarazadas, que se comportan siempre como verrugas, sin degenerar a carcinomas, y que disminuyen de tamaño después del embarazo. Por lo cual el término de verruga venérea gigante debe estar reservado para esos casos (de gran tamaño) y el de carcinoma verrugoso para los que han degenerado en un proceso maligno de menor agresividad, ya que al parecer estos procesos malignos provenientes de una infección por VPH, son menos infiltrantes y menos metastizantes que los clásicos carcinomas espinocelulares⁽²³⁾. En estos casos se ha detectado los VPH 6-11 y 16-18.

Hipótesis

La infección por VPH de riesgo oncogénico puede evolucionar de una infección subclínica (verruga venérea subclínica) a un carcinoma espinocelular o a una variedad especial denominado carcinoma verrugoso, lo que dependería por una parte del HPV implicado y por otra de diversos factores relacionados con el huésped y al ambiente (falta de circuncisión, mala higiene, inmunodeficiencia, etc.).

Tabla 2. Cuadros clínicos con atipia celular histopatológica en relación a HPV en genitales masculinos

Cuadros clínicos	HPV
• P Papulosis bowenoide	16 - 18
• I Enfermedad de Bowen	16 - 18
• N Eritroplasia de Queyrat	16 - 18
• Carcinoma verrugoso	6 -11 16 -18



Objetivo

Determinar la existencia de procesos de atipia celular en pacientes varones con patologías genitales relacionadas con HPV, en el Servicio de Dermatología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo (TMC) del IESS de Guayaquil/Ecuador y la probable evolución de casos, inicialmente benignos, hacia carcinomas *in situ* y/o invasivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el Servicio de Dermatología del Hospital TMC del IESS de Guayaquil, se realizó una revisión retrospectiva de los registros clínicos e histopatológicos de los pacientes masculinos que han presentado cuadros clínicos de infección por HPV y/o atipia celular a nivel de los genitales, desde el año 1985 hasta el 2003. De acuerdo a esta revisión, se determina la frecuencia de los diferentes cuadros clínicos existentes: verruga venérea subclínica, verruga venérea gigante, neoplasia intraepitelial del pene (PIN), carcinoma verrugoso y carcinoma espinocelular, y la posible progresión clínica de algunos de ellos.

RESULTADOS

De la revisión realizada de los informes histopatológicos e historias clínicas correspondientes, se detectaron y estudiaron 12 pacientes que presentaron patologías relacionadas con los VPH y atipia celular y las diferentes patologías encontradas se aprecian en el Tabla 3.

Además es importante destacar que también se detectaron y estudiaron 8 casos con verruga venérea subclínica y 4 con verruga venérea gigante, procesos que están relacionados con los VPH pero no tienen atipia celular. Figura 1.

De esta casuística es importante destacar la presentación de tres pacientes que en su evolución presentaron dos cuadros clínicos diversos y un cuarto paciente que al mismo tiempo reveló dos cuadros clínicos distintos.



Figura 1. Verruga venérea gigante y carcinoma verrugoso

Así tenemos un paciente que en su primera consulta presentó verruga venérea subclínica y en la segunda papulosis Bowenoides, un segundo paciente se presentó con lesiones iniciales de papulosis bowenoides y después eritroplasia de Queyrat y un tercero con eritroplasia de Queyrat primero y luego carcinoma espinocelular. El cuarto caso presentó en la misma muestra histológica verruga venérea en un sector y carcinoma *in situ* en otra.

Caso 1

Paciente de 45 años de edad, casado procedente de Guayaquil, no circuncidado, que presentaba en el surco balanoprepucial varias fisuras que confluyen entre sí formando líneas a su alrededor (Figura 2). En la primera consulta, con la prueba de acetoblanqueamiento y luego con la biopsia se estableció el diagnóstico de verruga venérea subclínica y en la segunda las lesiones resultaron ser al estudio histopatológico papulosis bowenoides (Figura 2).

Tabla 3. Patologías relacionadas con HPV y atipia celular

Neoplasia intraepitelial peneana (PIN)	Casos
• Papulosis bowenoides	2
• Enfermedad de Bowen	6
• Eritroplasia de Queyrat	2
• Carcinoma verrugoso	1
• Verruga venérea y carcinoma espinocelular	1
Total	12

Servicio de Dermatología IESS
Guayaquil, Ecuador. 1985-2003



Figura 2. Verruga subclínica y papulosis bowenoide

Caso 2

Paciente de 63 años, soltero, procedente de Pascuales, con antecedentes de psoriasis de 28 años de evolución (corticostropeado). Al examen presentó en glande y prepucio varias pápulas y placas oscuras, unas eritematosas, otras se superficie áspera y bordes delimitados. Unos 6 meses después, en una nueva consulta, presentó en el mismo lugar, algunas placas circunscritas eritematosas, erosivas y brillantes. El diagnóstico inicial clínico e histológico fue de papulosis bowenoide y el de la segunda, eritroplasia de Queyrat (Figura 3). Al respecto es importante recalcar que el paciente por su psoriasis había sido tratado con corticoides tanto tópicos como sistémicos.



Figura 3. Papulosis bowenoide y eritroplasia de Queyrat



Figura 4. Eritroplasia de Queyrat y carcinoma espinocelular

Caso 3

Paciente de 52 años, casado, procedente de Salitre, presentaba máculas y placas eritematosas, de algunos meses de evolución en glande y surco balanoprepucial, tres años después presentó en el mismo sector una gran placa eritematosa de superficie erosionada y bordes difusos.

En la primera consulta el diagnóstico clínico e histopatológico fue de eritroplasia de Queyrat, y en la segunda, de carcinoma espinocelular (Figura 4).

Caso 4

Paciente de 50 años, casado, procedente de Guayaquil, presentaba una gran placa dura, exofítica, de superficie verrugosa de cuatro meses de evolución, en un amplio sector del surco balanoprepucial y del glande. Los últimos veinte días la superficie se había tornado más vegetante y erosiva, el estudio histológico mostró en la misma placa lesiones de verruga venérea en un sector y de carcinoma espinocelular en otro.

COMENTARIOS

Los nuevos procedimientos diagnósticos de la Biología Molecular están poniendo en evidencia el papel oncogénico que tienen algunos HPV en lesiones de mucosas genitales, tanto femeninas como masculinas. El PCR está identificando algunas genoespecies de HPV en carcinomas tanto localizados (preferentemente) como invasivos.

Los diversos estudios internacionales han demostrado que los HPV 16-18, principalmente, pueden permanecer latentes en mucosas genital y oral⁽⁸⁾, o hacer manifestaciones subclínicas y evolucionar después a procesos malignos in situ e incluso invasivos, tanto en el afectado como, con mayor frecuencia en su pareja sexual. El cáncer de cuello uterino tiene una alta incidencia mundial y está asociado a dichos HPV oncogénicos.



En genitales masculinos, la mayoría de infecciones por HPV está relacionada con genoespecies de bajo riesgo oncogénico como VPH 6-11, las que, sin embargo, pueden evolucionar a procesos malignos como el carcinoma verrucoso, en especial cuando se trata de lesiones crónicas o persistentes. En la presente revisión casuística hemos comprobado con estudios histopatológicos, la presencia en nuestra consulta de pacientes con diversas patologías relacionadas con VPH y atipias celulares como papulosis bowenoide, eritroplasia de Queyrat, enfermedad de Bowen (PIN) y carcinoma verrucoso, tal como lo señalan diferentes referencias bibliográficas^(16,18).

Finalmente en esta casuística hemos demostrado la secuencia clínica e histopatológica de algunos pacientes infectados con VPH, evolucionando desde formas de verruga venérea subclínicas a carcinomas espinocelulares inicialmente localizados.

CONCLUSIONES

La mucosa genital masculina puede ser reservorio de VPH oncogénico a través de portadores asintomáticos con verruga venérea subclínica o papulosis bowenoide, las que pueden evolucionar hacia procesos malignos como enfermedad de Bowen, eritroplasia de Queyrat, y, en la mujer hacia cáncer de cuello uterino. Por ello la importancia de detectarlos y controlarlos a tiempo.

Es necesario investigar a todas las parejas sexuales de pacientes masculinos con infección de VPH a fin de prevenir el cáncer de cuello uterino.

Para concluir es necesario recalcar la importancia de determinar los genotipos de VPH existentes en toda lesión genital, a fin de medir el riesgo oncogénico tanto para él como para su pareja sexual y tomar las medidas terapéuticas más adecuadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Androphy EJ. Molecular biology of human papillomavirus infection and oncogenesis. *Int J Dermatol.* 1994;103:248-56.
2. Zur Hausen H. Papillomaviruses in anogenital cancer: a model to understand the role of viruses in human cancers. *Cancer Res.* 1989;49:4677-81.
3. Crawford LV. A study of human papilloma virus DNA. *J Mol Biol.* 1965;13:362-5
4. Chan S-Y, Delius H, et al. Analysis of genomic sequences of 95 papillomavirus types: uniting typing, phylogeny, and taxonomy. *J Virol.* 1995; 69:3074-83.
5. Orth G, Faure M, Croissant O. Characterization of a new type of human papillomavirus that causes skin warts. *J Virol* 1977;24:108-20.
6. Rowson KEK, Mahy BWJ. Human papova (Wart) virus. *Bacterial Rev* 1967; 31:110-8
7. Weedon D. Histopatología de los Papovavirus. *Piel.* 2002;23:592-7.
8. Olmos L. Condilomas Acuminados (verrugas genitales). *Rev IberoLat Am ETS.* 1990;4:73-9
9. Ostrow RS, et al. Human papillomavirus DNA in cutaneous primary and metastasized squamous cell carcinomas from patients with epidermodysplasia verruciformis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982;79:1634-8
10. Rueda LA. Epidermodisplasia Verruciforme. Un modelo para la investigación del cáncer viral humano. *Rev Mex Dermatol.* 1981;25:424-40.
11. Rodríguez G, Rueda LA. Morfogénesis viral en la epidermodisplasia verruciforme. *Rev Micr Electr.* 1972;1:100-8.
12. Barraso R, et al. High prevalence of HPV-associated PIN in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasm. *N Engl J Med.* 1987;317:916-23.
13. Coppleson M. Colposcopic features of papillomaviral infection and premalignancy in the female lower genital tract: HPV infection. *Dermatol Clin.* 1991;9:251-66.
14. Campion MJ, et al. Subclinical penile HPV infection and dysplasia in consorts of women with cervical neoplasm. *Genitourin Med.* 1988;64:90-9.
15. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al. The role of HPV in the etiology of cervical cancer. *Mutat Res.* 1994;305:293-301.
16. Palefsky JM, Holly EA, et al. Detection of human papillomavirus DNA in intraepithelial neoplasia and anal cancer. *Cancer Res.* 1991;51:1014-9.
17. Zabbo A, Stein BS. Penile Intraepithelial neoplasia en patients examined for exposure to human papilloma virus. *Urology.* 1993;41:24-6.
18. Porter WM, Francis N, Hawkins D. PIN: clinical spectrum and treatment of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2002;147:1159-65.
19. Park KC, Kim KH, Youn SW, et al. Heterogeneity of HPV DNA in a patient with bowenoide papulosis that progressed to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 1998;139:1087-91.
20. Obalek S, Jablonska S, et al. Bowenoid papulosis of the male and female genitalia: risk of cervical neoplasia. *J Am Acad Dermatol,* 1986;14:433-44.
21. Lloyd KM. Multicentric pigmented Bowen's disease of the groin. *Arch Dermatol.* 1970;101:48-51.
22. Wieland U, Jurk S, Weissenborn S, et al. Erythroplasia of Queyrat coinfection with cutaneous carcinogenic HPV type 8 and genital papillomaviruses in a carcinoma in situ. *J Invest Dermatol.* 2000;115:396-401.
23. Sherman RN, Fung HK, Flynn KJ. Verrucous carcinoma (Buschke-Lowenstein tumor). *Int J Dermatol.* 1991;30:730-3.