

Carcinoma escamocelular de la piel y las mucosas

Squamous cell carcinoma of skin and mucous membranes

Gloria Sanclemente Mesa

Recibido: Octubre 20 de 2006
Aceptado: Noviembre 15 de 2006

RESUMEN

EL CARCINOMA escamocelular (CEC) es un tumor metastatizante de los queratinocitos epiteliales tanto de la piel como de las mucosas.

De acuerdo con estudios longitudinales realizados en Canadá y Estados Unidos la incidencia del CEC ajustada para la edad ha crecido entre un 50-200 % durante los pasados 10-30 años. En diferentes instituciones de Medellín este tumor se encuentra entre una de las principales causas de consulta dermatológica. Los factores de riesgo asociados al carcinoma escamocelular incluyen tanto los ambientales como los del hospedero. Entre los factores ambientales se destacan la alta exposición a la radiación ultravioleta, la radiación ionizante, el cigarrillo, y una posible relación con algunos virus del papiloma humano. Entre los factores del hospedero son determinantes tanto el color de la piel como el estado inmunológico.

Ya que este es uno de los tumores cutáneos más prevenibles, se hace necesario conocer todos los factores de riesgo relacionados con el mismo, sus diferentes manifestaciones clínicas, su tratamiento y su prevención.

Palabras clave: Carcinoma escamocelular, piel, papillomavirus, prevención.

SUMMARY

Squamous Cell Carcinoma (SCC) is metastasizing tumor of epithelial keratinocytes of skin and mucous mem-

branes. According to longitudinal studies carried out in Canada and United States the incidence of SCC adjusted for the age has grown 50-200% during the past 10-30 years. In different health institutions of Medellín this tumor is one of the main causes of dermatological consultation. The risk factors associated with SCC include environmental and host factors. The main environmental factors are a high exposure to ultraviolet radiation, ionizing radiation, tobacco and a possible relation with some papillomaviruses. Among host factors the most important are skin phototype and the immune status. Since this is one of the cutaneous tumors more prone to prevention is necessary to know all the risk factors associated with it, its clinical manifestations as well as its treatment and prevention strategies.

Keywords: Squamous cell carcinoma, skin, papillomaviruses, prevention

DEFINICIÓN

El carcinoma escamocelular (CEC) es un tumor metastatizante de los queratinocitos epiteliales tanto de la piel como de las mucosas, pero que también puede originarse del epitelio de los anexos cutáneos. Adicionalmente, existen algunas lesiones pre-malignas o localizadas de cáncer escamocelular donde se agrupan las queratosis actínicas, la enfermedad de Bowen y la eritroplasia de Queyrat, respectivamente

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer no melanoma es el cáncer más común en los Estados Unidos con 1.3 millones de casos reportados en el 2001.^{1,2} Aproximadamente un 80% de ellos corresponden al carcinoma basocelular y el 20% al carcinoma escamocelular. De hecho, el carcinoma escamocelular es la segunda causa más común de cáncer en individuos de raza blanca.^{1,2}

En el mundo el área que presenta mayor incidencia de este tipo de cáncer es Australia con cifras cercanas al

Sección de Dermatología – Grupo de Investigación Dermatológica - GRID. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Dirección Correspondencia: Carrera 20 No. 2 Sur 185, of. 714. Clínica El Rosario, El Tesoro Medellín, Colombia. Tel/fax: 4-3269214
E mail: gsanclemente@une.net.co

Artículo de revisión

2%.^{1,2} De acuerdo con estudios longitudinales realizados en Canadá y Estados Unidos la incidencia del CEC ajustada para la edad ha crecido entre un 50-200 % durante los pasados 10-30 años.³ La incidencia también se dobla con cada disminución de 8-10 grados en la latitud geográfica, siendo esta mayor en la zona ecuatorial.^{1,2}

En nuestro medio no existen estadísticas poblacionales de este tipo de neoplasia. Esto se debe no sólo a la falta de registro de los tumores cutáneos por su mal denominado carácter benigno, sino porque los códigos actuales de registro no individualizan este tipo de neoplasia ni sus lesiones pre-malignas. No obstante, este tipo de tumor implicó el 25.7% de las causas de consulta al Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá en 1998,⁴ el 7% de las causas de consulta en los usuarios de una IPS de amplia cobertura en Medellín entre mayo-junio de 2000,⁵ y afectó al 2% de los pacientes que acudieron a la consulta dermatológica del Hospital San Vicente de Paúl de Medellín durante 1999.⁶

Otro dato importante en lo referente a la radiación solar en nuestro país es que se ha comprobado que nuestro territorio está expuesto a una alta radiación ultravioleta durante todo el año,⁷ aunque las implicaciones de este factor en nuestra población están aún por determinarse.

PATOGÉNESIS

Los factores de riesgo asociados al carcinoma escamo-celular incluyen tanto factores ambientales como factores del hospedero.^{1,2} Entre los factores ambientales se incluyen la alta exposición a la radiación ultravioleta, la radiación ionizante, la exposición al arsénico o a hidrocarburos aromáticos policíclicos, la utilización crónica de fotosensibilizantes, el cigarrillo, la presencia de quemaduras o ciertas dermatitis crónicas previas y la infección por algunos virus del papiloma humano.^{1,2}

Entre los factores del hospedero se incluyen la edad (media y tardía), el color de la piel, el estado inmunológico y la presencia de ciertos defectos genéticos como la epidermodisplasia verruciforme, el xeroderma pigmentoso y el albinismo óculo cutáneo.^{1,2}

Exposición solar

La carcinogénesis de la alta exposición solar ya ha sido demostrada. La latitud geográfica y el grado de exposición solar laboral y/o recreacional constituyen factores de riesgo altos para el desarrollo de cáncer cutáneo.^{1,2}

La radiación ultravioleta B (UVB) (320-400 nm) es la principal responsable del daño, aun cuando en años recientes se ha encontrado un papel aditivo de la radiación ultravioleta A (UVA: 320-400 nm). Se sabe que la radiación ultravioleta produce mutaciones en el ADN con formación de dímeros de timidina que alteran la función del gen supresor p53. La incapacidad para reparar estas mutaciones resulta en la transformación carcinomatosa.^{1,2}

Los cambios en el estilo de vida de los individuos en los últimos cincuenta años han incrementado la exposición voluntaria al sol o a fuentes exógenas de radiación ultravioleta (cámaras bronceadoras). Esto, sumado a la exposición laboral, contribuye al aumento en la incidencia de estas neoplasias.

Radiación ionizante

El uso en el pasado de la radiación ionizante con fines terapéuticos en patologías dermatológicas como el acné, algunas dermatitis, hemangiomas y queloides aumenta el riesgo de incidencia del CEC, sobre todo en pacientes expuestos a altas dosis acumulativas de radiación. El tipo de radiación asociada con el desarrollo de estos tumores corresponde a los rayos X, aunque los rayos gamma y los greinz pudieran aumentar dicho riesgo.^{1,2}

Exposición a carcinógenos químicos

El arsénico encontrado tanto en el humo de las chimeneas como en algunos medicamentos de uso en el pasado se ha asociado al desarrollo de CEC. No obstante, el agua no procesada de pozos, las minas de metal y los pesticidas son fuentes actuales de arsénico. En este tipo de neoplasias relacionadas con lo anterior al parecer no es necesario el efecto coadyuvante de la exposición solar, ya que dichas lesiones frecuentemente se localizan en áreas no expuestas al sol (palmas y plantas). Adicionalmente la exposición a hidrocarburos como el alquitrán de hulla, el aceite de esquistos (pizarra), los aceites sin refinar, el aceite de crotón y algunas resinas y derivados del petróleo, también se ha relacionado con la inducción de CEC.^{1,2} Los efectos carcinogénicos de estos químicos son dosis-dependientes.

Fotosensibilizantes

Pacientes con psoriasis sometidos a fotosensibilizantes como los psoralenos (PUVA) presentan un mayor riesgo para desarrollar este tipo de neoplasias.^{1,2} No obstante, en pacientes con vitiligo aún no se ha podido establecer esta asociación.

Carcinoma escamocelular de la piel y las mucosas

Cigarrillo

Hasta 1985 se había reportado un alto riesgo de desarrollar CEC en fumadores además de un riesgo incrementado en desarrollar otro CEC en personas fumadoras con antecedente de CEC. Un estudio hospitalario reciente de casos y controles⁸ demostró la asociación entre ser fumador y CEC (RR, 2.3%; intervalo de confianza, 95%, 1.5-3.6 $p=0.0001$) y encontró un mayor riesgo para actuales fumadores (RR, 3.3%; IC, 95%, 1.9-5.5) que para fumadores en el pasado (RR, 1.9; IC, 95%, 1.2-3). El riesgo relativo para desarrollar CEC ajustado por edad, sexo y exposición solar fue de 2.0 (IC, 95%, 1.2-3.2, $p=0.008$). Posibles mecanismos por los cuales pudiera estar relacionado el cigarrillo con el desarrollo de CEC son el inherente efecto carcinogénico del cigarrillo (benzo[a]pirenos) por ser inductor de mutaciones en el gen p53, o una disminución en la vigilancia inmunológica inducida por el cigarrillo.⁸

Quemaduras o dermatosis previas

Los pacientes con antecedentes de quemaduras, úlceras crónicas, fístulas y osteomielitis crónicas presentan un mayor riesgo para desarrollar CEC (úlceras de Marjolin). Asimismo otras enfermedades inflamatorias crónicas de la piel tales como el lupus tegumentario, el liquen escleroso y atrófico, el liquen plano, la epidermolisis ampollosa distrófica y el lupus vulgar parecen predisponer a estos pacientes a desarrollar CEC.^{1,2}

El virus del papiloma humano

Estos virus y especialmente el genotipo del papiloma virus humano (PVH-16) se ha relacionado con CEC del área genital y de la región periungueal. Por otra parte, en la epidermodisplasia verruciforme, entidad íntimamente relacionada con la formación de verrugas especialmente en áreas expuestas al sol, se ha encontrado una predisposición a desarrollar CEC en estas lesiones, las cuales se asocian principalmente con los genotipos PVH-5 y PVH-8.¹⁴ Asimismo se ha encontrado que los pacientes trasplantados presentan una mayor incidencia tanto de verrugas como de cáncer no melanoma, el cual se localiza principalmente en áreas expuestas al sol.

Hasta el momento existen reportes de detección del PVH en un 0-55% de CEC en pacientes inmunocompetentes, pero aumenta hasta un 88% en pacientes trasplantados.^{1,2} Aunque hasta el momento no se ha podido demostrar que el PVH sea el agente etiológico del cáncer no melanoma, estos virus posiblemente actúan como cofactor necesario para la inducción de estos tipos de cáncer.

Edad

La incidencia en individuos entre 55-75 años es 4-8 veces mayor que los individuos entre los 35-55 años; asimismo, es dos veces mayor en hombres que en mujeres.^{1,2} Esta incidencia posiblemente se vea alterada en los años venideros por el incremento de la exposición voluntaria de adultos jóvenes a la radiación ultravioleta.

El color de la piel

Individuos con piel clara (fototipos I-II según clasificación de Fitzpatrick) y con ojos azules o avellana y cabello rubio o pelirrojo tienen mayor riesgo de desarrollar CEC.^{1,2} Característicamente estas personas presentan incapacidad para broncearse y por lo general responden a la exposición solar con enrojecimiento e incluso en ocasiones con quemaduras.

Estado inmunológico

Tal como ya se ha mencionado, los pacientes sometidos a terapias inmunosupresoras tienen un riesgo incrementado de presentar CEC. A pesar de que la evidencia acumulada hasta el momento muestra que este fenómeno se debe a la inmunosupresión *per se*, independientemente del medicamento inmunosupresor que se utiliza, se han sugerido otros mecanismos tales como la carcinogenicidad inherente de los metabolitos de la azatioprina, así como la promoción de cáncer por la ciclosporina por su efecto tanto en las células inmunológicas del hospedero como en la inducción de la producción del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β).^{1,2}

Por otra parte, en los pacientes trasplantados existe una disminución de la función de las células asesinas y de la cantidad de CD4+. Adicionalmente se ha encontrado la asociación entre antígenos de histocompatibilidad clase II (HLA-DR7) y clase I (HLA-B27) con la ocurrencia de cáncer no melanoma.^{1,2}

Enfermedades genéticas

En el xeroderma pigmentoso existe una incapacidad de los individuos para reparar el ADN dañado, lo cual explica la mayor incidencia en ellos de CEC. En el albinismo oculocutáneo existe un mayor efecto dañino e inmunosupresor de la radiación ultravioleta por la falta del efecto protector del pigmento cutáneo.^{1,2}

En la epidermodisplasia verruciforme al parecer existe una alteración en la inmunidad celular local que predispone

Artículo de revisión

a la infección por papilomavirus y a la ulterior transformación de estas lesiones hacia CEC en áreas expuestas al sol.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El CEC se puede observar como una pápula, nódulo o placa eritematosa o del color de la piel con una superficie hiperqueratósica o verrucosa. En ocasiones estas lesiones se ulceran. Las lesiones se localizan principalmente en zonas expuestas al sol y por lo general se acompañan de cambios actínicos en la piel. De acuerdo con la localización de la lesión, con su extensión en profundidad y con el grado de queratinización de estos tumores existen diversas variedades clínicas como la enfermedad de Bowen, la eritroplasia de Queyrat, el queratoacantoma y el carcinoma verrucoso, algunos de los cuales se tratarán en capítulos aparte. Asimismo existen variedades clínicas que surgen a partir de queratosis actínicas o en la base de cuernos cutáneos, por lo cual las manifestaciones clínicas corresponden a este tipo de lesiones.

El CEC de las mucosas puede comprometer el glande, los labios (vermillón), la región intraoral (leucoplaquia o eritroplaquia), la región anal y la vulva, siendo este último el más frecuente en esta región. En estas zonas el CEC se suele manifestar como una pápula descamativa que posteriormente se ulcera, o como una placa blanquecina, o como lesiones vegetantes ulceradas.

Las metástasis cutáneas del CEC se localizan en los ganglios regionales en un 80-85%.

Enfermedad de Bowen

Corresponde a un CEC *in situ*. Se manifiesta clínicamente como una placa eritematosa descamativa de crecimiento gradual. La localización más común es la cabeza y el cuello, aunque también puede afectar los miembros inferiores, los superiores y el tronco.

Carcinoma verrucoso

Es un tumor de bajo grado de malignidad que se ha clasificado en cuatro tipos clínicos de acuerdo con su localización:

- Tumor oroarodigestivo (tumor de Ackerman o papilomatosis oral florida)
- Tumor ano-urogenital (condiloma gigante, tumor de Buschke-Lowenstein)
- Tumor plantar (carcinoma cuniculatum)

- Carcinoma verrucoso de otros sitios

En general estos tumores se manifiestan como lesiones exofíticas de aspecto verrucoso y en ocasiones en forma de coliflor; frecuentemente se ulceran y fistulizan e invaden el tejido local.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico, aunque en ocasiones es clínico, se debe confirmar con la histopatología. La muestra debe ser amplia y de gran tamaño. En esta se observa proliferación de células escamosas atípicas que se originan en la epidermis y se extienden hacia la dermis reticular o incluso más profundamente. Es frecuente encontrar mitosis atípicas y múltiples. Existen diversos grados de diferenciación que se manifiestan como zonas individuales de queratinización o como verdaderos cuernos o perlas córneas.

Los subtipos histológicos incluyen variedades fusiformes, acantolíticas y variedades verrucosas en las que se observa hiper y paraqueratosis con células escamocelulares bien diferenciadas o con leve atipia que semejan un condiloma gigante.

Aunque se emplea la clasificación universal de TNM para estadificar el CEC cutáneo, existen algunos inconvenientes al utilizar esta clasificación por el comportamiento individual de estas lesiones. Es así como el T1 incluiría lesiones con riesgo metastásico. Adicionalmente es necesario el análisis histopatológico de los tumores y el grosor tumoral.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe realizarlo idealmente el especialista y es esencialmente quirúrgico. Existen otras modalidades terapéuticas que son de exclusivo manejo del especialista y que se indican o se utilizan según la extensión y los factores de riesgo; estas incluyen la terapia fotodinámica, la radioterapia, la criocirugía, la electrofulguración y el curetaje.

En general cuando la lesión se puede delimitar clínicamente e histopatológicamente se hace resección quirúrgica con márgenes amplios, según el tamaño de la lesión. En los casos en donde es difícil la delimitación tumoral se debe hacer resección amplia y determinación de márgenes por congelación.^{4,9}

Ya que la mayoría de CEC se diagnostican en las fases iniciales, por lo general los pacientes en vez de tratarse de

Carcinoma escamocelular de la piel y las mucosas

acuerdo con la clasificación TNM se tratan con base en los factores de riesgo que se mencionarán más adelante.

La cirugía micrográfica de Mohs (histopatología por congelación) o el Mohs lento (histopatología en parafina) se indica en pacientes con los siguientes factores de riesgo:^{4,9}

- Lesiones mayores de 2 cm
- Localización en el labio inferior o el pabellón auricular
- CEC recurrente o recidivante
- Paciente inmunosuprimido
- Profundidad > o igual a 4 mm (Breslow) o Clark IV
- Localización periorificial
- Mala diferenciación del tumor y borde infiltrante
- Invasión peninsular
- CEC que surge a partir de úlceras crónicas, fístulas o radiación ionizante previa

Las lesiones de gran tamaño con metástasis requieren del manejo multidisciplinario.

PREVENCIÓN

La mejor forma de prevenir el CEC es la fotoprotección con el uso tópico de filtros y pantallas solares. No obstante, se debe tener en cuenta que ninguno de estos productos protege el 100%, además de que el individuo que los utiliza por lo general se expone por más tiempo a la radiación ultravioleta. Por tales razones, se debe motivar tanto la disminución en la exposición como el uso de implementos tales como sombreros y ropa adecuada que no permita el paso de la radiación ultravioleta.

PRONÓSTICO

El riesgo real del CEC para dar metástasis es del 2-6%. Mientras mayor sea el tamaño del tumor, mayor riesgo para las recurrencias y metástasis. Adicionalmente la frecuencia de metástasis se aumenta según el sitio anatómico comprometido y la lesión previa. Es así como tumores del labio inferior y los desarrollados en cicatrices previas presentan metástasis en un 10% y 30% respectivamente.^{4,9}

Las metástasis de un CEC ocurren en los primeros cinco años después del diagnóstico y tratamiento (91% a los 3 años). La supervivencia a cinco años de los pacientes con metástasis regionales o a distancia es de un 23% y un 26%, respectivamente.^{4,9}

A los tres años, el riesgo acumulado de presentarse un segundo CEC en un individuo es de un 18%-30%. Esto se compara con el riesgo de desarrollar un segundo carcinoma basocelular (CBC) con un CBC previo, que es de un 44%, igual al riesgo de desarrollar un CBC con un CEC previo. En contraste, el riesgo de desarrollar un CEC con un CBC previo es bajo (6%).^{10,11}

Por último, recientemente se ha encontrado que individuos con historia previa de cáncer no melanoma presentan un riesgo incrementado de morir por otros tipos de cáncer.^{10,11} Estas neoplasias incluyen melanoma, faringe, pulmón, linfoma no-Hodgkin tanto en hombres como en mujeres. Sólo para hombres se incluyen las neoplasias de glándulas salivares, próstata, testículo, vejiga y leucemia. Para mujeres sólo la de mama.^{10,11} El mecanismo por el cual se produce este fenómeno aún se desconoce; no obstante, esto debe alertar al clínico para interrogar acerca de la posibilidad de estas neoplasias en pacientes con historia previa de cáncer no melanoma.

OTROS TIPOS DE CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE MUCOSAS

Cáncer de pene

La mayoría de estos tumores son carcinomas escamocelulares queratinizantes bien diferenciados que semejan los CEC de la piel, aunque comparado con este último la incidencia del cáncer de pene es menor. No obstante, estudios realizados en otro país suramericano (Paraguay) (IARC, 1992) muestran incidencias 14 veces mayores que en Estados Unidos (4.2 x 100.000 habitantes contra 0.29 x 100.000 habitantes, respectivamente).^{3,12}

Entre los principales factores de riesgo de este tipo de tumores se encuentran la inflamación crónica, la historia de condilomas, la dificultad en la retracción del prepucio, la cantidad de compañeros sexuales y el cigarrillo.¹² En Colombia no se tienen datos estadísticos con respecto a este tipo de tumor. Sin embargo, ya que la incidencia de cáncer de cérvix en nuestro país es de las más altas en el mundo y también se relaciona con el PVH, se podría suponer que las tasas de incidencia del cáncer de pene posiblemente son altas. Más importante aún es el hecho de que el dermatólogo desempeña un papel preponderante en el diagnóstico de este tipo de lesiones tanto en sus etapas iniciales o de bajo grado (CEC *in situ*) como en estadios avanzados.

Artículo de revisión

Clínicamente se observan como placas descamativas que posteriormente se ulceran, o como lesiones vegetantes ulceradas. Algunos de estos tumores en etapas tempranas también son de manejo del dermatólogo, aunque en la mayoría de los casos son de competencia del urólogo o del cirujano oncológico.

Cáncer anal

Aunque este tipo de cáncer es de manejo del cirujano oncológico o proctólogo, merece ser mencionado en este capítulo ya que los pacientes con infección anal o perianal por PVH presentan alto riesgo de displasia y cáncer anal.

El cáncer anal comparte numerosas similitudes biológicas con el cáncer de cérvix, de las cuales la más importante es su asociación con el PVH, el cual se ha detectado en un 88-93% de pacientes con cáncer anal.^{13,14} Aunque la incidencia de este tipo de tumor es baja, los pacientes homosexuales con historia de relaciones sexuales receptivas

anales presentan mayor riesgo y a su vez los pacientes HIV+ tienen de 2 a 6 veces mayor riesgo de presentar infección anogenital por PVH y por ende mayor riesgo de presentar CEC anal.^{15,16} Por otra parte, las mujeres con antecedente de verrugas perianales tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer anal.¹⁶

Las manifestaciones clínicas del cáncer anal comprenden desde placas imperceptibles que se blanquean con el uso de ácido acético, condilomas (un 16% de estas lesiones presentan algún grado histológico de displasia), hasta placas descamativas que posteriormente se ulceran, o como lesiones vegetantes ulceradas.

Por lo anterior, a todo paciente con condilomas perianales debe hacersele, luego de ser tratado, un seguimiento continuo para identificar posibles lesiones malignas o pre-malignas, además de que debe ser evaluado por el cirujano proctólogo o gastroenterólogo para la realización de anoscopia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alam M, Ratner D. Primary care: Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2001;344:975-83.
2. Lapka DV. Skin Cancer. *RN* 2000; 63:32-40.
3. International Agency for Research on cancer, World Health Organization: Cancer incidence in five continents. Age-standardized and cumulative incidence rates, three-digit rubrics. *IARC Sci Publ* 1992;120:871-1011.
4. Guías de práctica clínica en enfermedades neoplásicas. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá 2001.
5. González M, Lotero MC, Quiroz LM, Navarro MP, Jaramillo CM, Gaviria MB, Zuluaga A. Conocimientos y prácticas frente a la exposición solar y tamizaje de cáncer de piel en usuarios de una institución prestadora de salud de Antioquia, Mayo-junio de 2000. *Rev Col Dermatol* 2001;9: 487-94.
6. Sanclemente G, Mahecha M, Guzmán C. Enfermedades de la piel más frecuentes en la consulta externa dermatológica del Hospital Universitario San Vicente de Paúl y del Hospital Infantil, Medellín 1999. *Acta Med Col* 2001;26:240-44.
7. Solórzano L, Hernández G, Jaramillo D. Colombia: 40 million people exposed to extreme ultraviolet radiation During the whole year. Radiation and protection, Nuclear technology publishing 1998; 91: 325-8.
8. De Hertog SAE, Wensveen CAH, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJP, Westendorp RGJ, Vermeer BJ, Bavinck B. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:231-8.
9. Salasche SJ, Cheney ML, Varvares MA. Recognition and management of the high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Prob Dermatol* 1993; 5: 141-92.
10. Marcil I, Stern R. Risk of developing a subsequent non-melanoma skin cancer in patients with history of non-melanoma skin cancer: A critical review of the literature and meta-analysis. *Arch Dermatol* 2000;136:1524-30.
11. Kahn HS, Tatham LM, Patel AV, Thun MJ, Heath CW. Increased cancer mortality following a history of non-melanoma skin cancer. *JAMA* 1998;280:910-2.
12. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM *et al.* History of circumcision, medical conditions and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 19-24.
13. Zaki SR, Judd R, Coffield LM, Greer P, Rolston F, Evatt BL. Human papillomavirus infection and anal carcinoma: retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1992;140:1345-55.
14. Critchlow CW, Surawicz CM, Holmes KK, *et al.* Prospective study of high grade anal squamous intraepithelial neoplasia in a cohort of homosexual men: influence of HIV infection, immunosuppression and human papillomavirus infection. *AIDS* 1995;9:1255-62.
15. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJC *et al.* Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:1350-8.
16. Unger ER, Vernon SD, Lee DR, *et al.* *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:820-824.