



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.elsevier.es/ad



CONTROVERSIAS EN DERMATOLOGÍA

Liquen escleroso y carcinoma escamoso

M. Gutiérrez-Pascual*, F.J. Vicente-Martín y J.L. López-Esteban

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 7 de marzo de 2011; aceptado el 26 de mayo de 2011

Accesible en línea el 9 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Liquen escleroso;
Carcinoma
epidermoide;
Carcinoma verrucoso;
Virus del papiloma
humano;
Neoplasia
Intraepitelial Vulvar
diferenciado;
Neoplasia
Intraepitelial de Pene
diferenciado

KEYWORDS

Lichen sclerosus;
Squamous cell
carcinoma;
Verrucous carcinoma;
Human papilloma
virus;
Vulvar intraepithelial
neoplasia;
Penile intraepithelial
neoplasia

Resumen El liquen escleroso (LE) es una enfermedad inflamatoria crónica con un potencial maligno conocido. En la literatura se recogen datos de su asociación tanto con el carcinoma epidermoide (CE) como con el carcinoma verrucoso de localización anogenital. Recientemente se han descrito dos modalidades de neoplasias intraepiteliales de vulva y pene, el *Vulva Intraepithelial Neoplasia* (Neoplasia Intraepitelial Vulvar, [VIN]) y el *Penile Intraepithelial Neoplasia* (Neoplasia Intraepitelial de Pene, [PIN]) diferenciados, relacionadas con el CE genital. Ambas son entidades altamente ligadas al LE genital e independientes de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Además, se han demostrado alteraciones moleculares oncogénicas independientes de la infección por VPH que podrían explicar el potencial maligno del LE por sí mismo. La posible relación entre el VPH y el LE genital sigue siendo un tema controvertido en el momento actual, y se desconoce la implicación pronóstica cuando coexisten ambas entidades. En el presente artículo revisaremos la relación del LE con el carcinoma epidermoide y el carcinoma verrucoso, los mecanismos oncogénicos implicados, así como su posible asociación con el VPH.

© 2011 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Lichen Sclerosus and Squamous Cell Carcinoma

Abstract Lichen sclerosus is a chronic inflammatory disease that can progress to malignancy. The literature indicates an association with anogenital squamous cell carcinoma and verrucous carcinoma. Two pathogenic pathways, differentiated vulvar and penile intraepithelial neoplasias, which have recently been described in relation to squamous cell carcinoma, are both highly associated with genital lichen sclerosus independently of human papilloma virus (HPV) infection. Furthermore, tumor-promoting molecular changes unrelated to HPV infection have been demonstrated and may explain the malignant potential of lichen sclerosus. The possible relationship between HPV and genital lichen sclerosus currently remains open to discussion, and the prognostic importance of the overlapping of these 2 diseases is still unclear. This review considers the relationship between lichen sclerosus and squamous cell and verrucous carcinomas, the possible oncogenic mechanisms involved, and their possible association with HPV infection.

© 2011 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgutierrezpas@hotmail.com (M. Gutiérrez-Pascual).

Introducción

El liquen escleroso (LE) es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica frecuente en mujeres posmenopáusicas de raza blanca. Su prevalencia en la población general es de 1/300-1000 individuos¹. En un 85-98% de los casos se localiza en la región anogenital, y sólo en un 15-20% en la región extragenital². Su etiología exacta se desconoce, pero factores autoinmunes, genéticos, hormonales e infecciosos se han implicado en su patogénesis. Clínicamente se observan pápulas poligonales que coalescen formando placas de aspecto nacarado, y que en ocasiones asocian telangiectasias, fisuras, ulceraciones y erosiones en su interior. Puede cursar de forma asintomática o con prurito y sensación de escozor local. El estudio histológico muestra hiperqueratosis ortoqueratósica, degeneración hidrópica de la capa basal, edema en la dermis superior y homogenización del colágeno asociado a un infiltrado inflamatorio de predominio linfocitario. Su tratamiento se basa en corticoides de alta potencia (nivel A de evidencia) e inmunomoduladores tópicos (nivel B y C de evidencia)³. Dado su potencial maligno a largo plazo se recomienda el seguimiento periódico de los pacientes con LE anogenital al menos cada 6 meses⁴.

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus ADN perteneciente a la familia *Papovaviridae*. Se han identificado hasta la fecha más de 100 tipos distintos, dentro de los cuales se conocen 5 géneros (alfa, beta, gamma, mu y nu) que afectan exclusivamente a humanos. Los VPH alfa (mucosos) están implicados en el cáncer de cérvix, en los carcinomas genitales y en los carcinomas de cabeza y cuello; los VPH beta en la epidermodisplasia verruciforme y los cánceres cutáneos no melanoma (CCNM), especialmente los carcinomas epidermoides (CE); y los VPH gamma y nu, habitualmente implicados en el desarrollo de lesiones benignas, también se han relacionado con el desarrollo de diversos CCNM⁵. El mecanismo oncogénico exacto del VPH aún está por dilucidar. Se ha observado que alteraciones celulares en el gen p53 y del retinoblastoma provocadas por las proteínas víricas E6 y E7, que contienen los VPH mucosos, intervendrían en la inmortalidad celular. En el caso de los subtipos de menor riesgo oncogénico (beta y gamma) se requerirían otros factores ambientales, como la radiación ultravioleta, que favoreciesen la proliferación celular⁵.

Asociación entre liquen escleroso y carcinoma epidermoide

Liquen escleroso y carcinoma epidermoide en mujeres

La asociación entre LE anogenital y carcinoma epidermoide (CE) está ampliamente documentada en la literatura (figs. 1 y 2). Sólo hemos encontrado publicado un caso aislado de CE sobre LE extragenital, por lo que no podemos descartar que se trate de un proceso casual⁶.

Un 3-7% de los CE de vulva asientan sobre un LE vulvar⁷. Si estudiásemos detenidamente la histología de las pacientes con CE vulvar podríamos llegar a observar datos de LE hasta en un 60% de las muestras⁴. Derrick et al publicaron un estudio observacional retrospectivo que



Figura 1 Carcinoma epidermoide sobre placa de liquen escleroso vulvar.

incluía a 23 mujeres con CE anogenital, 8 de las cuales (34%) asociaban un LE de años de evolución⁸. Chiesa-Vottero et al⁹ observaron la asociación entre LE y CE vulvar en el 31% de sus pacientes (14 de 44 pacientes), Poulsen et al¹⁰ en el 50% de los casos (7 de 14 pacientes) y Leibowitch et al¹¹ en el 61% (47 de los 78 pacientes) de los CE vulvares descritos⁷. Aunque Carli et al¹² en 1995 observaron una incidencia de CE vulvar sobre LE del 1,4% (tres de sus 211 pacientes) tras un seguimiento de 20 meses, el número de estudios prospectivos publicados en la literatura al respecto continúan siendo escasos. Por lo tanto, el LE parece ser un promotor independiente del VPH para la carcinogénesis, lo que corrobora su potencial de degeneración



Figura 2 Carcinoma epidermoide sobre liquen escleroso perianal.

maligna y la necesidad de seguimiento a largo plazo de estas pacientes.

Aunque la vía exacta de carcinogénesis del LE es aún un tema controvertido, en la literatura hemos encontrado varias hipótesis VPH-independientes que podrían explicarlo. En primer lugar, Ueda et al¹³ demostraron monoclonalidad celular en dos de 6 pacientes con LE vulvar, en ausencia de infección por VPH y de datos clínicos que sugiriesen un CE asociado. Esto explicaría el potencial maligno del LE en ausencia de datos clínicos que hiciesen sospechar una proliferación neoplásica. En segundo lugar, Rolfe et al¹⁴ observaron mutaciones en el gen p53 en 10 de 12 pacientes con LE, y en 7 de los 10. Dicha mutación para el gen p53 se localizaba en el mismo codón que el implicado en las lesiones de CE. De esta forma, concluyen que posiblemente se trate de otra vía carcinogénica independiente del VPH para el desarrollo de CE anogenital. También se han observado mutaciones en el gen PTEN en algunos CE vulvares y neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) diferenciados, así como inestabilidad de microsátelites en un 20 y un 12% de VIN diferenciados y de LE respectivamente¹⁵. Finalmente en 2010 se ha publicado un estudio donde se demuestra la hipermetilación de genes como el RASSF2A, el MGMT y el TSP-1 en los CE que asientan sobre un LE y no en los CE sin LE asociado¹⁶. Parece ser que la inflamación crónica típica del LE podría provocar alteraciones moleculares que facilitarían la proliferación neoplásica.

La lesión precursora en el CE es la VIN. Clásicamente en la literatura se describían tres grados: VIN 1, VIN 2 y VIN 3, según la displasia epitelial fuese leve, moderada o grave respectivamente. Se clasificó así para equipararla a la conocida clasificación del carcinoma de cérvix (CIN). Esta terminología fue modificada en el año 2004, donde el término VIN 1 quedó en desuso. Actualmente sólo disponemos de dos categorías, VIN 2 y VIN 3 para referirnos a las displasias moderadas y severas de vulva¹⁷.

Jones et al¹⁸ y Nelly et al¹⁹ establecieron dos modalidades clinicopatológicas de VIN: el VIN usual o clásico (fig. 3) y el VIN diferenciado o simple (fig. 4), que supone entre el 2 y el 10% de todos los VIN diagnosticados. En la figura 5

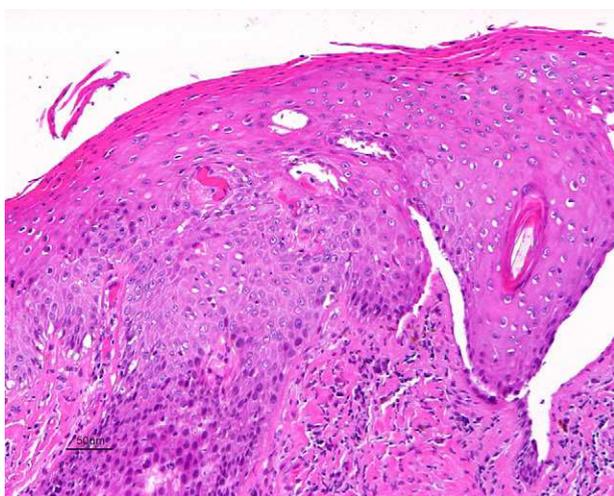


Figura 3 Hematoxilina-eosina x100. VIN usual. Queratinocitos con halo blanco perinuclear y núcleos irregulares en todo el espesor epidérmico que corresponden a coilocitos.

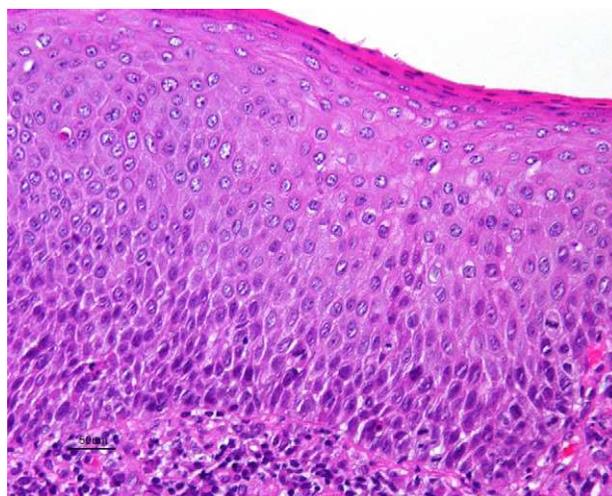


Figura 4 Hematoxilina-eosina x200. VIN diferenciado o simple. Alteración dismaturotica en el tercio inferior de la epidermis. Mitosis aisladas. Paraqueratosis asociada.

se recogen las características clínicas e inmunohistoquímicas de cada subtipo^{17,20}. La VIN diferenciada o simple es la precursora de los CE de vulva asociados a LE (fig. 6).

En 2011 Van de Nieuwenhof et al²¹ publicaron un estudio donde demuestran que un alto porcentaje de los LE que evolucionan a CE de vulva deberían haber sido diagnosticados inicialmente de VIN diferenciada. De un total de 60 casos de LE asociados a CE de vulva, el 42% eran reclasificados en un segundo examen histológico como VIN diferenciadas. La mayoría de estos reclasificados como VIN eran aquellos que inicialmente habían sido diagnosticados de LE asociados a lesiones-VPH dependientes, debido a que mostraban datos de atipia celular o hiperplasia epidérmica. Observaron que el tiempo de evolución a CE de vulva era menor (28 meses de promedio) cuando la patología precursora era una VIN diferenciada que cuando era un LE (promedio de 84 meses). Según estudios previos de estos mismos autores hasta un 33% de las VIN diferenciadas evolucionan a CE, en contraposición con las cifras ya citadas previamente de un 3-7% de los LE. Además, constataron que la presencia histológica de disqueratosis, hiperqueratosis, hiperplasia y atipia en los queratinocitos basales de los pacientes diagnosticados inicialmente de LE se asociaban a un mayor riesgo de CE vulvar²¹.

Liquen escleroso y carcinoma epidermoide en varones

La asociación entre LE y CE de pene está menos documentada en la literatura (fig. 7). Se postula que factores concomitantes como la diabetes mellitus, las balanitis de repetición, la fimosis, la infección por VPH y la mala higiene podrían ser los factores etiopatogénicos implicados en el CE de pene²².

En la literatura los datos de CE de pene sobre LE son variables y no concluyentes, con cifras que oscilan entre un 5,8 y un 30%^{23,24}. Barbagli et al, en su estudio de 130 varones con LE genital, evidenciaron un 8,4% de lesiones malignas (CE, carcinoma verrucoso) o premalignas (eritroplasia

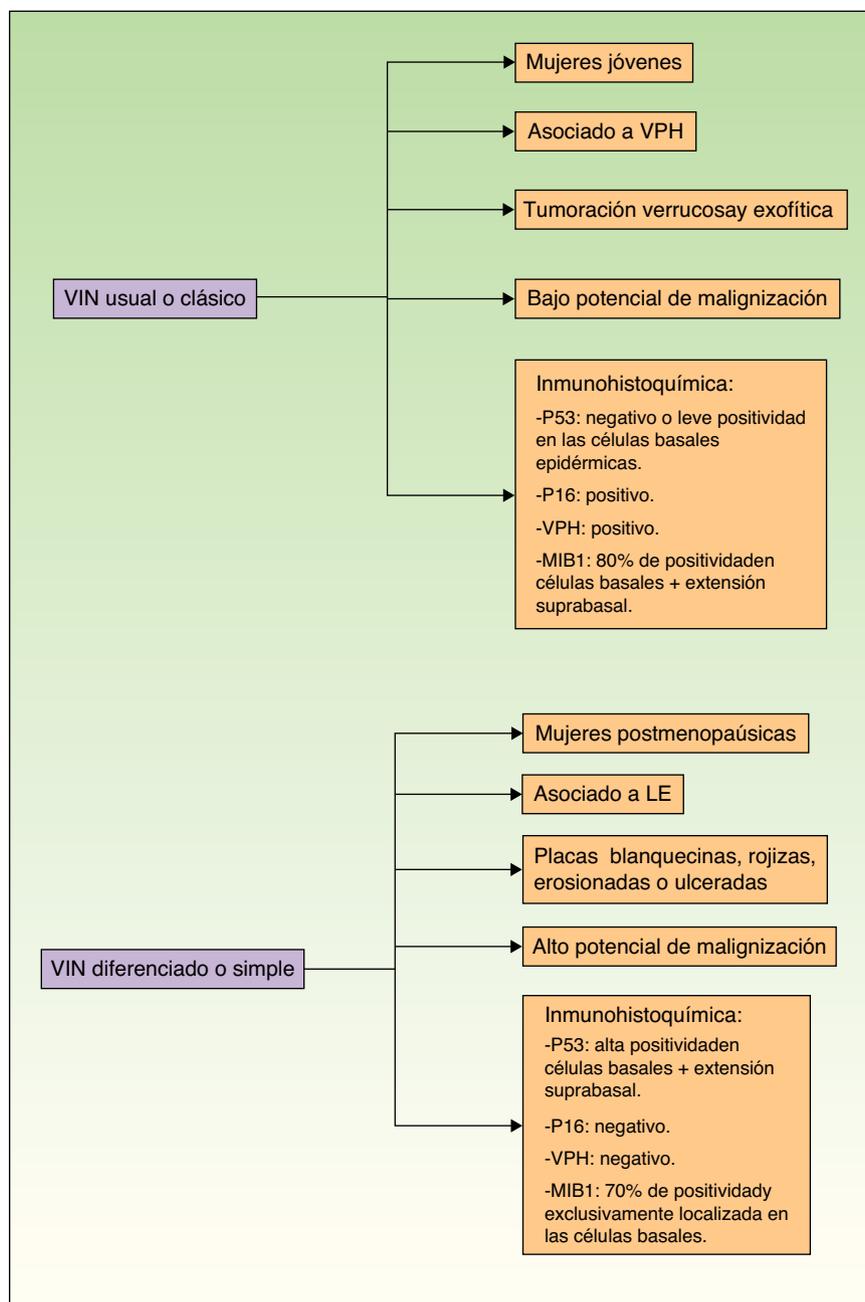


Figura 5 Características epidemiológicas, clínicas, pronósticas e inmunohistoquímicas de la VIN clásica y de la VIN diferenciada. MIB1: anticuerpo monoclonal contra el antígeno nuclear K67; P16: gen protooncogen p16^{INK4A}; P53: gen supresor tumoral p53. VPH: virus del papiloma humano; VIN: vulvar intraepithelial neoplasia (o neoplasia intraepitelial vulvar).

de Queyrat). El intervalo de tiempo entre el diagnóstico de LE y el desarrollo del CE fue de 14-30 años²⁵. Campus et al observaron dos casos de CE de pene (3,7%) en su serie de 54 pacientes con LE²⁶. Wallace et al describieron dos pacientes de sus 44 con LE que desarrollaron un CE de pene (4,5%)²⁷. Teniendo en cuenta estos datos, el riesgo de desarrollar un CE de pene en pacientes que presentan un LE sería de un 4-8%. Por otro lado, si analizamos cuántos pacientes con CE de pene presentan datos histológicos de LE la cifra asciende a un 32-50%. Velázquez et al observaron que un 32,8% de sus pacientes (68 de 207) con CE de pene asociaban un LE histológicamente²⁸. Perceau et al²⁹ describieron

datos histológicos de LE en 8 de sus 18 pacientes (44%) con CE de pene y Powell et al³⁰ en 8 de sus 20 pacientes (40%).

Recientemente, y de forma análoga a las categorías del VIN, se ha introducido la terminología de PIN 2 y PIN 3 para hablar de neoplasia intraepitelial de pene con displasia moderada o severa, respectivamente. Se han descrito dos modalidades de PIN, la PIN diferenciada, equiparable a la VIN diferenciada y frecuentemente asociada al LE de pene, y la PIN usual o bowenoide, equiparable a la VIN usual y relacionada con la infección por VPH (fig. 8). Renaud-Vilmer et al³¹ realizaron un análisis retrospectivo de 53 casos de CE de pene, con el objetivo de evaluar las alteraciones

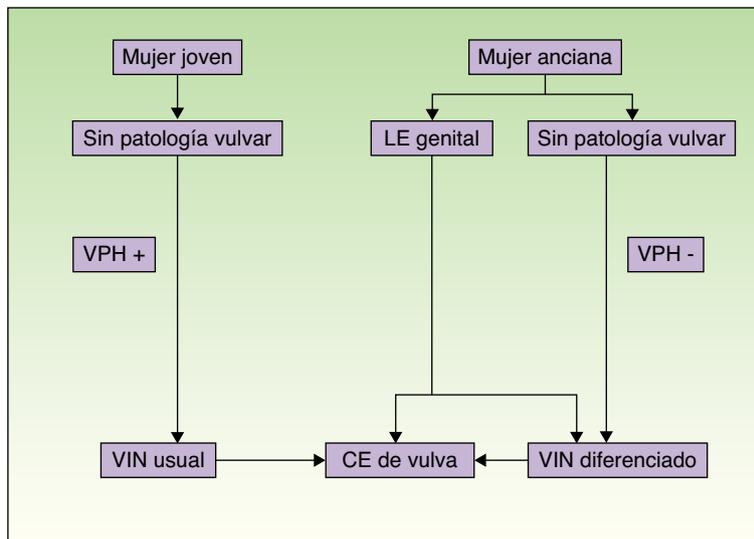


Figura 6 Vías patogénicas implicadas en el CE de vulva según Nelly SM et al⁸. CE: carcinoma epidermoide; LE: liquen escleroso; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar; VPH: virus del papiloma humano.

histológicas adyacentes al tumor observadas en los CE de pene, así como su posible relación con los distintos tipos de CE. Los CE asociados a infección por VPH son los condilomatosos, basaloïdes o mixtos y en su serie suponían un 45% del total de los CE de pene (24/ 53). Observaron una PIN bowenoïde subyacente en el 100% de los mismos. El papel etiopatogénico del VPH en la PIN bowenoïde también fue demostrado por Chaux et al³², donde observaron que la sobreexpresión del gen p16^{INK4a}, altamente relacionado con la infección por VPH, sólo fue positivo en los CE de pene basaloïdes y condilomatosos (p < 0,0001) y no en los CE asociados a PIN diferenciados y LE. Los subtipos histológicos de CE independientes de la infección por VPH son el usual y el verrucoso (variante de CE bien diferenciada sin datos de coilocitosis asociada), y supusieron en el estudio de Renaud-Vilmer et al³¹ un 55% del total (29/ 53). En un 93% de los mismos subyacía un LE. Tampoco se ha demostrado asociación entre la infección por el VPH y la variante sarcomatoïde del CE de pene en los estudios publicados hasta el momento³³. Estos autores³¹ observaron además que la presencia de acantosis e hiperqueratosis ortoqueratósica, la llamada hiperplasia escamosa, se asociaba frecuentemente

a la PIN diferenciada y al LE. Van de Nieuwenhof et al²¹ observaron datos similares en su estudio de CE vulvar, donde la hiperplasia escamosa era más frecuente en los LE que evolucionaban a CE. El LE tiene un papel etiopatogénico independiente del VPH en algunos tipos de CE de pene (usual y verrucoso), y son la PIN diferenciada y la hiperplasia escamosa las variantes histológicas asociadas e implicadas en su carcinogénesis.

Asociación entre liquen escleroso y carcinoma verrucoso

El carcinoma verrucoso (CV) anogenital o tumor de Buschke-Löwenstein es una lesión tumoral de bajo grado de malignidad, de crecimiento lento y progresivo y que raramente produce metástasis locales.



Figura 7 Carcinoma epidermoide de pene sobre liquen escleroso en el glande y el surco balanoprepucial.

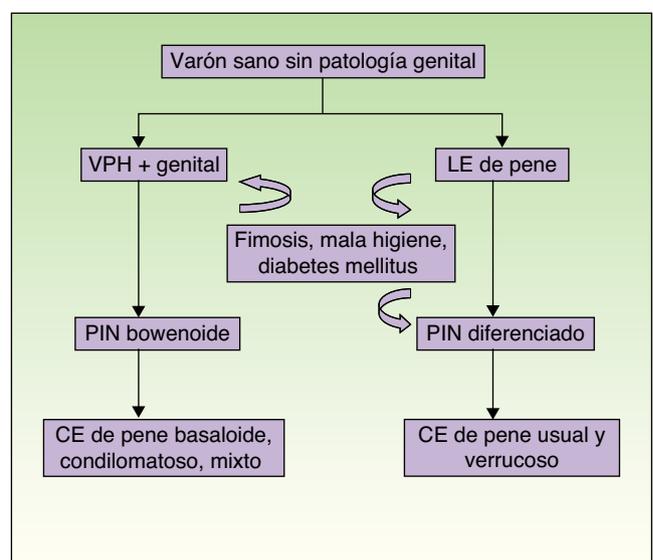


Figura 8 Vías patogénicas implicadas en el CE de pene. CE: carcinoma epidermoide; LE: liquen escleroso; PIN: neoplasia intraepitelial de pene; VPH: virus del papiloma humano.

Tabla 1 Casos publicados en la literatura de CV asociado a LE genital

Autor y año de publicación	Número de casos	Localización	Histología	Tipificación VPH
Brisigotti et al. 1989	4	Vulva	CV + LE	ND
Derrick et al. 2000	2	Vulva	CV + LE	ND
Nascimento et al. 2004	1	Vulva	CV + LE	ND
Weber et al. 1987	1	Pene	CV + LE	ND
Luz et al. 1999	1	Pene	CV + LE	ND
Micali et al. 2001	1	Glande	CV + LE	VPH 16
Velázquez y Cubilla. 2003	10	Pene	CV + LE	ND
Barbagli et al. 2006	3	Glande	CV + LE	ND
Wang et al. 2009	8	Vulva Pene	CV + LE	1 caso de VPH 11

CV: carcinoma verrucoso; LE: liquen escleroso; ND: no datos.

Se han descrito en la literatura 29 casos de CV y LE anogenital (tabla 1). De ellos 12 casos fueron de CV vulvar y 17 de CV de pene. De estos 29 casos sólo en 4 se realizaron estudios para identificar infección por el VPH, siendo positivo en dos de ellos, uno para el genotipo 16 y otro para el 11. Ninguno de los CV perianales publicados asentaban sobre un LE³⁴. En el estudio retrospectivo de Wang et al³⁴ el objetivo era evaluar la posible asociación entre LE y CV. En total 13 pacientes con CV genital y perianal fueron incluidos (5 vulvar, tres peneano y 5 perianal). Observaron que las 5 pacientes con CV vulvar asociaban un LE, sólo un CV de pene asociaba LE y que en ninguno de los CV perianales había datos de LE. No se objetivaron datos de recurrencia local en los casos que no asociaban un LE, mientras que sí se evidenció en tres de los 6 pacientes (50%) de los que presentaban LE. Según los autores la inflamación crónica y el daño celular oxidativo causado por el LE podría explicar esta incidencia de recurrencias locales.

El mecanismo exacto de la asociación LE/ CV no está claro, pero factores como la infección por VPH, las alteraciones en el gen p53, la inflamación crónica y el estrés oxidativo podrían contribuir a todo ello³⁴.

La prevalencia de infección por VPH en pacientes con LE continúa siendo un tema controvertido, pues la literatura muestra cifras dispares. En el 18-67% de los casos los genotipos más frecuentes hallados son el 6 y el 11, ambos implicados en la patogenia del CV³⁴. El tratamiento prolongado con corticoides tópicos de alta potencia que requiere el LE podría favorecer la reactivación de infecciones latentes de VPH y un incremento de la carcinogénesis³⁵. Por otro lado, se han demostrado alteraciones en el gen p53 en pacientes con LE vulvar³⁶ y un mayor daño oxidativo tisular secundario a una alteración funcional enzimática antioxidante, lo que explicaría un mayor riesgo oncogénico³⁷.

Se han publicado casos aislados de epitelomas basocelulares, melanomas y carcinomas de células de Merkel que asientan sobre LE anogenitales, pero no se ha demostrado una mayor incidencia de esta patología sobre LE ni una implicación patogénica del mismo en su desarrollo⁴.

Asociación entre liquen escleroso y virus del papiloma humano

La prevalencia de infección por VPH en pacientes con LE es variable en la literatura, con cifras que oscilan entre el

1 y el 21%³⁸. Con el objetivo de investigar si la prevalencia de infección por el VPH era mayor en pacientes con LE que en la población sana, Nasca et al³⁸ estudiaron a 46 varones con LE y los compararon con un grupo control. Utilizaron la técnica de la PCR para identificar los casos de infección por VPH, pudiendo comprobar positividad para el VPH en un 17,4% de los casos (75% de ellos para el VPH 16) frente a un 8,7% del grupo control (OR: 2,55). En un estudio previo³⁹ con 86 pacientes de LE y CE de pene, observaron que 8 de los 86 (9,3%) eran VPH 16 positivos, y que en éstos el tiempo de latencia entre el LE y la aparición del CE era menor (promedio de 15 años) en comparación con el grupo VPH negativo (promedio de 23 años). Los autores fueron de la opinión que la coinfección por VPH podría acelerar el proceso neoplásico.

Vignale et al⁴⁰ sólo observaron mejoría clínica en sus dos pacientes con LE, que además eran VPH positivas, tras asociar imiquimod durante tres meses al tratamiento corticoideo tópico. Se plantearon la posibilidad de que este hallazgo fuese por dos motivos; bien porque el virus pudiese estar vinculado directamente con el desarrollo del LE, bien porque se tratase de un contaminante sin ninguna relación con el desarrollo de la enfermedad.

La asociación entre el LE y el VPH se ha intentado explicar mediante diversas hipótesis. Los pacientes con LE podrían tener un mayor riesgo de infección por VPH como resultado de una defectuosa predisposición genética para la eliminación de los virus³⁰. Por otra parte, el uso prolongado de corticoides tópicos potentes podría reactivar de forma oportunista infecciones latentes por VPH mucoso-trópico de alto y bajo riesgo³⁵. Y, finalmente, otros autores sugieren que los pacientes con LE son más susceptibles que los individuos sanos de desarrollar neoplasias secundarias a genotipos oncogénicos de VPH³⁰.

En contraposición con los dos estudios comentados con anterioridad, Aidé et al⁴¹ investigaron la presencia de VPH en 34 pacientes con LE vulvar, comparándolo con 17 pacientes sin patología vulvar (grupo control). Ninguno de los casos de LE presentó infección concomitante por VPH, y sí se observó en el 23,2% del grupo control.

En resumen, hay estudios que sugieren que la infección concomitante del VPH en los pacientes con LE puede ser un factor oncológico sobreañadido para el desarrollo de CE anogenitales. Actualmente los datos siguen siendo controvertidos, y se necesitan estudios más amplios a largo plazo que nos puedan aclarar si esta posible asociación es fruto

del azar, o si realmente el VPH puede tener cierto papel etiopatogénico en el LE anogenital.

Conclusiones

1. El LE de localización anogenital debe considerarse como una entidad con potencial de degeneración maligna para el desarrollo de CE/CV, lo que nos obliga a realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes.
2. A pesar de que, según los estudios publicados, el riesgo de desarrollar un CE de pene en pacientes con LE sería de un 4-8%, si analizamos la histología de los pacientes con CE de pene observamos datos de LE hasta en un 32-50% de las muestras. Datos similares se observan entre la asociación de CE de vulva y LE, donde mientras que las cifras clásicas permiten hablar de un 3-7% de CE de vulva que asientan sobre LE en los estudios histológicos, pueden encontrarse signos de LE hasta en un 60% de los CE vulvares estudiados.
3. Se han demostrado alteraciones moleculares oncogénicas independientes de la infección por VPH que podrían explicar el potencial maligno del LE por sí mismo.
4. Existen dos modalidades clinicopatológicas en el CE de vulva; la VIN usual, que se asocia a la infección por VPH y la VIN diferenciada, que es la precursora de malignización en los casos de LE.
5. De forma análoga a la VIN se han descrito recientemente dos variantes de PIN, lausual o bowenoide asociada a la infección por VPH, y la PIN diferenciada, que es la precursora premaligna del CE de pene en los pacientes con LE.
6. No disponemos de datos suficientes que relacionen el VPH y el LE, ya que la literatura muestra datos controvertidos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:393-416.
2. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999;353:1777-83.
3. Monsálvez V, Rivera R, Vanaclocha R. Liquen escleroso. *Actas Dermosifiliogr*. 2010;101:31-8.
4. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010;163:672-82.
5. Rodríguez Pichardo A, García Bravo B. Papilomavirus humano y carcinomas cutáneos. *Piel*. 2010;25:417-20.
6. Sergeant A, Vernall N, Mackintosh LJ, McHenry P, Leman JA. Squamous cell carcinoma arising in extragenital lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol*. 2009;34:278-9.
7. Henquet C. Anogenital malignancies and pre-malignancies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:885-95.
8. Derrick EK, Ridley CM, Kobza-Black A, McKee PH, Neill SM. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. *Br J Dermatol*. 2000;143:1217-23.
9. Chiesa-Vottero A, Dvoretzky PM, Hart WR. Histopathologic study of thin vulvar squamous cell carcinoma and associated cutaneous lesions: a correlative study of 48 tumors in 44 patients with analysis of adjacent vulvar intraepithelial neoplasia types and lichen sclerosus. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:310-8.
10. Poulsen H, Junge J, Vyberg M, Horn T, Lundvall F. Small vulvar squamous cell carcinomas and adjacent tissues. A morphologic study. *APMIS*. 2003;111:835-42.
11. Leibowitch M, Neill S, Pelisse M, Moyal-Baracco M. The epithelial changes associated with squamous cell carcinoma of the vulva: a review of the clinical, histological and viral findings in 78 women. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990;97:1135-9.
12. Carli P, Cattaneo A, De Magnis A, Biggeri A, Taddei G, Giannotti B. Squamous cell carcinoma arising in vulvar lichen sclerosus: a longitudinal cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 1995;4:491-5.
13. Ueda Y, Enomoto T, Miyatake T, Shroyer K, Yoshizaki T, Kanao H, et al. Analysis of clonality and HPV infection in benign, hyperplastic, premalignant, and malignant lesions of the vulvar mucosa. *Am J Clin Pathol*. 2004;122:266-74.
14. Rolfe KJ, MacLean AB, Crow JC, Benjamin E, Reid WN, Perrett CW. TP53 mutations in vulvar lichen sclerosus adjacent to squamous cell carcinoma of the vulva. *Br J Cancer*. 2003;89:2249-53.
15. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer*. 2011. Article ID 951250.
16. Guerrero D, Guarch R, Ojer A, Casas JM, Méndez-Meca C, Esteller M, et al. Differential hypermethylation of genes in vulvar cancer and lichen sclerosus coexisting or not with vulvar cancer. *Int J Cancer*. 2001;128:2853-64.
17. Lai KW, Mercurio MG. Medical and surgical approaches to vulvar intraepithelial neoplasia. *Dermatologic Therapy*. 2010;23:477-84.
18. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1997;90:448-52.
19. Neill SM, Lessana-Leibowitch M, Pelisse M, Moyal-Barracco M. Lichen sclerosus, invasive squamous cell carcinoma, and human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:1633-4.
20. Hoevenaars BM, Van der Avoort I, Wilde P, Massuger L, Melchers W, Hullu J, et al. A panel of p16^{INK4A}, MIB1 and p53 proteins can distinguish between the 2 pathways leading to vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer*. 2008;123:2767-73.
21. Van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, Dommerholt RG, Massuger LF, van der Zee AG, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2011;24:297-305.
22. Nasca MR, Panetta C, Micali G, Innocenzi D. Microinvasive squamous cell carcinoma arising on lichen sclerosus of the penis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:337-9.
23. Arango O, Bielsa O, Lorente JA, Conde G, Gelabert A. Liquen escleroso y atrófico del pene: una lesión potencialmente maligna. *Urol Intgr Invest*. 2002;7:103-7.
24. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:911-4.
25. Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M. Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *J Urol*. 2006;175:1359-63.
26. Campus GC, Aha F, Bosincu L. Squamous cell carcinoma and lichen sclerosus et atrophicus of the prepuce. *Plast Reconstr Surg*. 1992;89:962-4.
27. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc*. 1971;57:9-30.
28. Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:1448-53.

29. Perceau G, Derancourt C, Clavel C, Durlach A, Pluot M, Lardennois B, et al. Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *Br J Dermatol.* 2003;148:934–8.
30. Powell J, Robson A, Cranston D, Wojnarowska F, Turner R. High incidence of lichen sclerosus in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Br J Dermatol.* 2001;145:85–9.
31. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, Morel P, Servant JM, Desgrandchamps F, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:284–90.
32. Chaux A, Pfannl R, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Lezcano C, et al. Distinctive association of p16^{INK4a} overexpression with penile intraepithelial neoplasia depicting warty and/or basaloïd features: a study of 141 cases evaluating a new nomenclature. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:385–92.
33. Velazquez EF, Melamed J, Barreto JE, Agüero F, Cubilla AL. Sarcomatoid carcinoma of the penis. A clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 2005;29:1152–8.
34. Wang SH, Chi CC, Wong YW, Salim A, Manek S, Wojnarowska F. Genital verrucous carcinoma is associated with lichen sclerosus: a retrospective study and review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:815–9.
35. Von Krogh G, Dahlman-Ghozlan K, Syrjänen S. Potential human papillomavirus reactivation following topical corticosteroid therapy of genital lichen sclerosus and erosive lichen planus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16:130–3.
36. Tan SH, Derrick E, McKee PH, Hobbs C, Ridley M, Neill S. Altered p53 expression and epidermal cell proliferation is seen in vulval lichen sclerosus. *J Cutan Pathol.* 1994;21:316–23.
37. Sander CS, Ali J, Dean D, Thiele JJ, Wojnarowska F. Oxidative stress is implicated in the pathogenesis of lichen sclerosus. *Br J Dermatol.* 2004;151:627–35.
38. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol.* 2006;45:681–3.
39. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D. Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma. *Sex Transm Infect.* 2001;77:226.
40. Vignale R, Acosta G, Paciel J, González V. Presencia del virus del papiloma humano en lesiones de liquen escleroso y atrófico vulvar. Estudio por inmunohistoquímica e hibridación in situ. *Actas Dermosifiliogr.* 2002;93:389–92.
41. Aidé S, Lactario FR, Almeida G, do Val IC, da Costa Carvalho M. Epstein-Barr virus and human papillomavirus infection in vulvar lichen sclerosus. *J Low Genit Tract Dis.* 2010;14:319–22.