

HPV-infektion spiller måske en rolle for udvikling af nonmelanom hudkræft hos immunkompetente personer

Fatima Birch-Johansen¹, Bodil Norrild², Anne Braae Olesen³, Allan Jensen¹, Susanne Krüger Kjær^{1,4}

RESUME

Humant papillomvirus (HPV) er nødvendig for udvikling af kræft i cervix og er også involveret i skamlæbe-, penis- og hoved-halskræft. Det er mere uklart, hvad HPV-infektion betyder for non-melanom hudkræft (NMH). Ved en systematisk litteraturgen-nemgang gennemgås data fra perioden 1996-2010 om HPV-prævalensen hos immunkompetente personer med NMH. I denne artikel påvises, at HPV-infektion, herunder multiple HPV-typer, er mere udtalt hos personer med NMH, specielt i spino-cellulært karcinom (SCC) i forhold til basocellulært karcinom og sundt væv, hvilket kan indikere en sammenhæng mellem HPV og SCC hos immunkompetente personer.

På verdensplan er nonmelanom hudkræft (NMH) den hyppigste kræftform. NMH omfatter primært basocel-lulært karcinom (BCC) og spinocellulært karcinom (SCC). Gennem de seneste 50 år er incidensen af NMH steget 3-8% årligt blandt kaukaside popula-tioner verden over [1]. I Danmark blev der i 2007 diag-nosticeret 11.106 nye tilfælde (9.170 BCC og 1.936 SCC) [2]. Generelt stiger incidensen af NMH med al-deren, men særligt blandt unge er der gennem de se-neste 30 år i Danmark sket en stigning i antallet af NMH-tilfælde [2]. NMH er således et voksende sund-hedsproblem, der med stigende morbiditet og sund-hedsudgifter til følge vil udgøre en betragtelig sam-fundsbyrde i fremtiden.

Ætiologien til NMH er multifaktoriel. Solens uv-stråling er den primære ætiologiske faktor, og NMH opstår hyppigst hos personer med lys hudtype [1]. Andre kendte risikofaktorer er f.eks. immunsuppres-sion, ioniserende stråling samt fotosensibiliserende medikamenter, og livsstilsfaktorer som rygning, alko-hol og hormonsubstitution er foreslået at spille en rolle [1, 3-5]. Infektion med humant papillomvirus (HPV) er ligeledes blevet associeret med NMH [5, 6]. Det er velkendt, at immunsupprimerede personer er i særlig risiko for at få HPV og for at udvikle NMH, hvorimod det er mere uklart, hvad HPV-infektion betyder for NMH-risikoen hos immunkompetente personer [5].

Formålet med nærværende artikel er at give en oversigt over den nuværende viden om betydningen af HPV-infektion for risikoen for NMH hos immun-kompetente personer.

HUMANT PAPILOMVIRUS

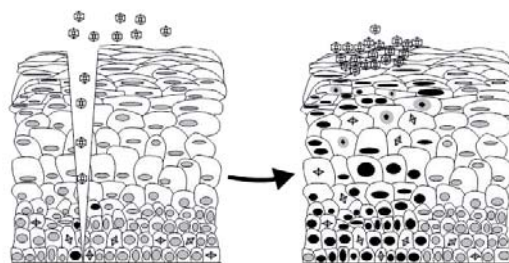
HPV er et lille DNA-virus, der igennem mikrolæsioner i huden inficerer epitelets basalcellelag og herfra ini-tieres viral intracellulær replikation (Figur 1) [7]. Der er identificeret flere end 200 forskellige HPV-typer [8], og 120 humane HPV-typer er kortlagt. HPV er klassificeret i fem fylogenetiske grupper, der om-fatter alfa-, beta-, gamma-, my- og nypapillomvirus (Tabel 1). HPV-typer opdeles i kutane og mukøse ty-per. De kutane typer omfatter såkaldte epidermodys-plasia verruciformis (EV)-relaterede HPV-typer (sær-lig i beta 1- og beta 2-gruppen) og andre kutane typer (beta-, gamma-, my- og ny-papillomvirus) [8]. De mukøse HPV-typer er indeholdt i alfagruppen og kan opdeles i høj- og lavrisiko-HPV-typer i relation til de-res onkogene potentiale; især HPV16 og HPV18 be-sidder et stærkt onkogenet potentiale [7, 8]. HPV-in-fektion med såvel kutane som mukøse HPV-typer er almindeligt forekommende, og disse infektioner er oftest asymptomatiske, men kan manifestere sig kli-nisk som benigne forandringer i form af vorter på hænder og fødder forårsaget af infektion med bl.a. HPV1, HPV2 eller HPV4 eller som genitale vorter (kondylomer), hyppigst forårsaget af HPV6 eller HPV11 [8].

HPV-infektion er ætiologisk forbundet med for-skellige epitheliale kræftformer, og det er kendt, at ge-nital infektion med mukøse højrisiko-HPV-typer er nødvendig for udvikling af SCC i cervix uteri og også er associeret med en vis andel af andre anogenitale tumorer som f.eks. skamlæbe-, anal- og peniskræft

OVERSIGTSARTIKEL

- 1) Afdeling for Virus, Hormoner og Kræft, Institut for Epidemiolo-gisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse
- 2) Institut for Cellulær og Molekylær Medicin, Panum Instituttet
- 3) Dermatologisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Aarhus Sygehus
- 4) Gynækologisk Klinik, Juliane Marie Centret, Rigshospitalet

FIGUR 1



En humant papillomvi-rus-infektion etableres.

samt visse former for hoved-hals-kræft [6]. Sammenhængen mellem HPV-infektion og NMH tog oprindeligt udgangspunkt i patienter med den sjældne, arvelige hudlidelse EV. Hos ca. 30% af disse patienter opstår der fra omkring 30-års-alderen multiple hudforandringer med aktinisk keratose (AK) og/eller SCC, hyppigst på solesponerede områder af kroppen [7]. Hos patienter med EV har man fundet HPV-prævalenser på op til 90%, og patienterne er særligt disponerede for en række kutane HPV-typer (EV-HPV-typer) som f.eks. HPV5 og HPV8 [7]. Da viral load sædvanligvis er lavt i kutane neoplasier, har udviklingen af mere sensitive og specifikke metoder til HPV-testning, herunder multiplex-polymerasekædereaktion (PCR) eller serologi (hvormed man kan måle op mod 100 HPV-typer ad gangen), været essentiel for at opnå større viden om kutan HPV-infektion hos immunkompetente individer [5].

MATERIALE OG METODER

Der blev foretaget PubMed-søgninger på engelsksprogede publikationer (pr. 10. januar 2011) med føl-

gende søgeord: *non-melanoma skin cancer, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, human papillomavirus, immunocompetent, epidermodysplasia verruciformis, actinic keratosis* og *UV-radiation*. Endvidere er der foretaget søgning i litteraturlister fra centrale, identificerede artikler. Søgningen er afgrænset til at inkludere artikler om HPV-infektion hos immunkompetente personer med NMH i perioden 1996-2010, hvor udvalgsriteriet var undersøgelser, der inkluderede mindst 20 patienter med NMH. Der blev udvalgt både artikler, hvor der blev målt HPV-antistof i serum, og artikler, hvor HPV-DNA blev detekteret i huden. For sidstnævnte blev der kun inkluderet studier, hvori man benyttede den mest sensitive test (PCR-metoden).

RESULTATER

På basis af disse kriterier blev der fundet 18 undersøgelser af HPV-DNA i NMH og ni undersøgelser af HPV-antistof i serum (se **Tabel 2** og **Tabel 3** på Ugeskriftet.dk).

I studier baseret på DNA-testning er der primært blevet undersøgt for HPV-DNA i biopsier og i hudskrab fra tumoroverflader samt normal hud hos patienter med NMH og hos kontrolpersoner. De tidligste undersøgelser i studieperioden var primært casestudier, hvor man udelukkende undersøgte for HPV-DNA hos personer med NMH (Tabel 2). Siden 2003 er der foretaget en række case-kontrol-studier, hvor man har sammenlignet HPV-DNA-prævalensen i tumorvæv fra personer med NMH med prævalensen af HPV i normal hud fra personer med eller uden NMH. Måling af HPV-DNA i tumorvæv og hud er foretaget vha. forskellige PCR-metoder, som har givet information om en igangværende infektion eller tilstedeværelse af HPV; i denne artikel benævnt som HPV-infektion.

Undersøgelse af HPV-antistof i serum er næsten udelukkende baseret på case-kontrol-studier (Tabel 3). Forekomsten af HPV-antistoffer er undersøgt ved hjælp af enzymimmunanalyse (ELISA)-metoder og senest vha. multiplexserologi. Måling af seropositivitet for HPV giver information om igangværende og tidligere infektion med specifikke HPV-typer.

Undersøgelser af HPV-DNA

Der er i alt lavet otte casestudier [9-16] og ti case-kontrol-studier [17-26] i undersøgelsesperioden (1996-2010) (Tabel 2). Overordnet lå HPV-prævalensen hos personer med SCC på 13-84%, hos personer med BCC på 8-78% og hos kontrolpersonerne på 0-94%. I seks ud af ti case-kontrol-undersøgelser fandt man en højere forekomst af HPV-DNA i biopsier fra NMH end i biopsier taget i sund hud fra patienter



TABEL 1

Skematisk oversigt over humant papillomvirus s-typer.

Kutane typer	
Betapapillomvirus (~ EV-typer)	
Beta-1	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47, 93, 98, 99, 105, 118, 124
Beta-2	9, 15, 17, 22, 23, 37, 38, 80, 100, 104, 107, 110, 111, 113, 120, 122
Beta-3	49, 75, 76, 115
Beta-4	92
Beta-5	96
Gammapapillomvirus	4, 48, 50, 60, 65, 88, 95, 101, 103, 106, 109, 112, 116, 119, 121, 123
Myapapillomvirus	1, 63
Nypapillomvirus	41
Overvejende mukøse typer	
Alfapapillomvirus	
Alfa-1	32, 42, 54
Alfa-2	3, 10, 28, 29, 77, 78, 94, 117
Alfa-3	83, 84, 86, 87, 89, 102, 114
Alfa-4	2, 27, 57
Alfa-5	26, 51, 69, 82
Alfa-6	30, 53, 56, 66
Alfa-7	18, 39, 45, 59, 68, 70, 85, 97
Alfa-8	7, 40, 43, 91
Alfa-9	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67
Alfa-10	6, 11, 13, 44, 74
Alfa-11	34, 73
Alfa-14	71, 90, 106

EV = epidermodysplasia verruciformis.

med NMH eller fra kontrolpersoner [18, 19, 22-24, 26]. Blandt de 11 undersøgelser, hvor både personer med SCC og personer med BCC var inkluderet, var HPV-prævalensen højest hos personer med SCC i fem undersøgelser [9, 11, 20, 22, 26], i fire var den højest hos personer med BCC [14-16, 23], i én undersøgelse var prævalensen den samme hos personer med SCC som hos personer med BCC [18]. Endelig varierede fundet af den højeste prævalens med målemetoden i én undersøgelse [25]. I nogle undersøgelser fandt man en højere prævalens af multiple HPV-typer hos personer med SCC end hos personer med normal hud eller med BCC [9, 17, 19, 21]. Der er primært fundet betakutane HPV-typer hos personer med NMH, men i nogle undersøgelser er der også fundet andre kutane typer og tillige mukøse HPV-typer. Kutant HPV-DNA er fundet primært på soleksporerede hudområder [18, 22].

Hvad angår prævalensen af mukøse HPV-typer, er der divergerende resultater, da der i nogle undersøgelser praktisk taget ikke blev fundet mukøse højrisiko-HPV-typer i huden hos patienter med NMH og hos kontrolpersoner [11, 13, 14, 21], mens man i andre undersøgelser rapporterede om en relativt høj prævalens. F.eks. fandt *Iftner et al* [26] mukøse HPV-typer som HPV16, HPV31, HPV35 og HPV51 hos 60% af personerne med SCC, hos 28% af personerne med BCC og hos 5% af personerne med benigne hudforandringer. *Shahmahmoudi et al* [23] fandt en prævalens af mukøse HPV-typer på 16% hos personerne med SCC, 29% hos personerne med BCC og på 1% hos personerne med benigne hudforandringer. Blandt personer, der var HPV-positive, fandt man HPV18 hos 75% af personerne med BCC og hos 67% af personerne med SCC, og HPV16 fandt man hos 21% af personerne med BCC og hos 33% af personerne med SCC.

Undersøgelser af HPV-antistof

I studieperioden er der lavet ét casestudie [20] og otte case-kontrol-undersøgelser [27-34] af HPV-seropositivitet i relation til NMH (Tabel 3). Hos patienter med SCC var der en overordnet HPV-seropositivitet på 20-62%, hos patienter med BCC var den på 19-60%, og for kontrolpersonerne var den på 13-53%. I alle otte case-kontrol-undersøgelser fandt man en højere prævalens af HPV-seropositivitet hos patienter med SCC end hos kontrolpersonerne [27-34], hvorimod man i tre ud af fire undersøgelser, der inkluderede patienter med BCC, ikke fandt højere prævalens af seropositivitet hos disse end hos kontrolpersonerne [27, 29, 30]. F.eks. fandt man i den til dato største undersøgelse [27], der inkluderede 663 patienter med SCC, 898 patienter med BCC og 805 kontrolpersoner fra den generelle befolkning, en øget risiko

(oddsratio (OR) på 1,3 (95% konfidens-interval (KI): 1,04-1,61) for SCC hos personer, der var beta-HPV-seropositive, mens risikoen for BCC ikke var øget (OR = 0,97; 95% KI: 0,80-1,19). Endvidere steg risikoen for udvikling af SCC med seropositivitet over for et stigende antal HPV-typer, men ikke for BCC [27]. I de fem undersøgelser, som inkluderede både SCC og BCC, var prævalensen af HPV-seropositivitet højere hos patienter med SCC end hos patienter med BCC i tre af undersøgelserne [27, 29, 30].

I flere undersøgelser har man haft fokus på HPV-forekomst i relation til hudtype og soleksporering. F.eks. fandt *Termorshuizen et al* [32] en højere EV-HPV-seropositivitet hos personer med lys hudtype, og dette sås mest hos patienter med SCC. Ligeledes fandt *Hall et al* [35], at seropositivitet for beta-HPV-typer og tilstedeværelse af risikofaktorer som lys hud eller høj soleksporering tilsammen øgede risikoen for SCC mere end de enkelte faktorer hver for sig. F.eks. havde personer, der var HPV-seropositive og havde lys hud, en næsten 27 gange højere risiko for SCC end seronegative personer med en mørkere (olivenfarvet) hudtype (OR = 26,9, 95% KI: 6,6-111). Endelig rapporterede også *Karagas et al* [30], at risikoen for SCC var højest blandt betakutant seropositive personer med solfølsom hudtype og tendens til svær solskoldning.

DISKUSSION

I denne oversigtsartikel påvises det overordnet, at HPV-infektion (eller tilstedeværelse af HPV) er hyppigere blandt patienter med NMH end blandt kontrolpersoner. Betakutane HPV-typer er oftest fundet at være associeret med NMH [9, 13, 14, 17, 19, 21, 22, 29-34], men i nogle studier er der dog fundet mukøse HPV-typer, herunder onkogene typer, der var associeret med NMH [12, 23, 26]. Dette er interessant i forhold til en række beskrivelser af det periungvale SCC. I denne sjældne hudkræft er der identificeret mukøse HPV-typer (særligt HPV16) i op til 90% af tumorerne, hvilket stærkt indikerer en sammenhæng med HPV [36, 37]. Den høje prævalens af den genitale højrisiko-HPV16 i det periungvale SCC tyder endvidere på en mulig genital-digital transmission af HPV [36, 37]. Endelig kan den høje HPV-prævalens (op til 85%) og multiple HPV-typer i AK, som er et forstadie til SCC, indikere en rolle for HPV i den tidlige genese af SCC.

Den stærkeste sammenhæng mellem HPV og NMH hos immunkompetente personer findes for SCC, idet der generelt er fundet at være en højere prævalens af HPV-DNA, højere forekomst af HPV-seropositivitet [9, 11, 19, 20, 22-24, 26-28, 30-34] og tendens til en højere forekomst af infektion med multiple HPV-typer hos personer med SCC end hos perso-

ner med BCC og hos kontrolpersoner [9, 17, 19, 21, 27, 29, 30]. Det er foreslået, at risikoen for, at der udvikles SCC, således skulle være mere relateret til antallet af HPV-typer end til én specifik type, og at infektion med multiple typer måske fører til øget viral replikation og dermed til øget risiko for, at der udvikles SCC [27].

Generelt er biologien for kutan HPV dog på mange områder stadig uklar mht. mekanismer, hvorved HPV-cyklus aktiveres i keratinocytten, integration i værtsens DNA, graden af persistens og varigheden af latent eller asymptomatisk hudinfektion [7, 38]. Den primære ætiologi til udvikling af NMH er uv-stråling og lys hudkonstitution [1, 39]. HPV er foreslået som en mulig kofaktor til uv-induceret celle-skade i huden [22, 30]. I in vitro-undersøgelser med humane keratinocytter er det påvist, at HPV kan hæmme den immunmedierede apoptose og DNA-reparation efter uv-bestråling [5]. I serologiske undersøgelser har man peget på en øget risiko for SCC ved en kombineret effekt af beta-HPV-seropositivitet, lys hud og/eller høj soleksponeering [30, 32].

Ydermere er der i HPV-DNA-undersøgelser fundet mere kutan HPV-infektion hos soleksponeerede personer end hos personer, der ikke har været udsat for sol [18, 22]. Disse resultater kan støtte en mulig sammenhæng mellem HPV, uv-eksponering og udvikling af SCC i huden. Endelig er det bemærkelsesværdigt, at *Karagas et al* [27] fandt en øgning af risikoen for at udvikle SCC relateret til HPV-seropositivitet hos langtidsbrugere af glykokortikoid, hvilket tyder på en forstærkelse af risikoen for SCC forbundet med HPV ved immunsupprimering. *Andersson et al* rapporterede, at mens kendte risikofaktorer som f.eks. soleksponeering var associeret med SCC, fandt de ingen association mellem disse faktorer og serokonvertering.

Dette kan pege i retning af, at den sammenhæng, der er fundet mellem HPV-seropositivitet og NMH, ikke blot skyldes konfounding [29].

Selvom de foreliggende resultater tyder på en sammenhæng mellem HPV og NMH, skal det nævnes, at HPV-forekomsten i biopsier fra både personer med NMH og fra kontrolpersoner varierer meget. Dette kan sandsynligvis delvist forklares ved brugen af forskellige PCR- og ELISA-metoder med forskellig sensitivitet og specificitet over for de enkelte HPV-typer, og desuden at stort set alle undersøgelserne har en begrænset størrelse. Det er derfor svært at sammenligne resultaterne af de forskellige studier. Det er muligt, at fundet af høje HPV-prævalenser i nogle undersøgelser delvist skyldes kontaminering af huden med HPV. Det er fundet, at hudskrab fra tumoroverfladen har tenderet imod at vise højere HPV-prævalenser, end der er påvist i tilsvarende undersøgelser af biopsier [22, 25]. På denne baggrund pegede *Forsslund et al* [22, 25] på et muligt problem med overfladekontaminering ved HPV-målinger i hudskrab. Til støtte for denne hypotese fandt de efter fjernelse af det yderste lag af stratum corneum (stripping) en signifikant reduktion i HPV-prævalensen i strippede NMH-biopsier (19% i SCC og 8% i BCC) versus i hudskrab (58% i SCC og 63% i BCC) fra samme hudtumorer [25]. Senere fandt *Forsslund et al* i 2007 [22] en HPV-prævalens på 12% i strippede hudbiopsier fra personer med normal hud, 18% hos personer med BCC og 26% hos personer med SCC i en udvidelse af undersøgelsen fra 2004.

Selvom der er udført adskillige serologiske undersøgelser af kutane HPV-typer, er der kun få resultater i relation til sensitivitet og specificitet [29]. Både en stor serologisk heterogenitet og lavt viralt load af beta-HPV kan medvirke til en lav sensitivitet og specificitet af den serologiske test [29]. Endelig har serologiske test den ulempe, at ikke alle HPV-infektioner medfører serokonvertering, og at måling af HPV-antistoffer i serum ikke fortæller noget om den anatomiske lokalisation af HPV-infektionen.

Samlet peger resultaterne i retning af en mulig sammenhæng mellem HPV-infektion og NMH hos immunkompetente personer, særlig en involvering i udviklingen af SCC. Der er imidlertid også fundet en høj prævalens af HPV i normal hud. Der er fundet et meget bredt spektrum af HPV-typer i NMH, og der er således ikke en enkelt HPV-type, der dominerer. International Agency of Research on Cancer [40] har nu anerkendt EV-HPV-typerne 5 og 8 som værende karcinogene i forbindelse med udviklingen af SCC hos EV-patienter og hos immunsupprimerede personer, men der er dog fortsat begrænset evidens for HPV's rolle hos immunkompetente personer. Da der



FAKTABOKS

Humant papillomvirus (HPV) er et lille DNA-virus, der gennem mikrolæsioner kan inficere hud og slimhinde. Der findes flere end 200 forskellige humane HPV-typer.

HPV manifesterer sig klinisk som f.eks. vorter og kondylomer, men er oftest asymptomatiske infektioner.

HPV-infektion er nødvendig for udvikling af kræft i cervix og til dels for udvikling af skamlæbe-, anus-, penis- samt hoved-hals-kræft.

HPV blev for første gang associeret med nonmelanom hudkræft gennem fund af høje HPV-prævalenser hos patienter med epidermodysplasia verruciformis.

HPV-infektion og udvikling af nonmelanom hudkræft er særligt udtalt blandt immunsupprimerede patienter.

Højere forekomst af HPV-infektion i nonmelanom hudkræft (mest udtalt for spinocellulært karcinom) end i sundt væv blandt immunkompetente patienter kan indikere en sammenhæng mellem HPV og nonmelanom hudkræft.

primært er fundet beta-kutane HPV-typer i NMH, betyder dette, at de eksisterende HPV-vacciner, der forebygger infektion med specifikke mukøse højrisiko-HPV-typer (HPV16 og HPV18) ikke på nuværende tidspunkt vil have nogen særlig effekt på udviklingen af en eventuel HPV-relateret NMH. Udvikling af en potentiel vaccine mod HPV-relateret NMH kunne være et fremtidigt forskningsområde, hvor man i første omgang fokuserede på forebyggelse af kutan HPV-infektion hos kendte risikogrupper såsom f.eks. immunsupprimerede personer. Yderligere forskning med henblik på at identificere de kutane HPV-typer, der eventuelt i samspil med uv-relaterede faktorer bidrager til udvikling af NMH, er vigtig, ligesom vedvarende forskning i HPV's mulige biologiske mekanismer i udvikling af NMH er påkrævet for bedre at kunne forstå betydningen af HPV for udvikling af NMH.

KORRESPONDANCE: Susanne Krüger Kjær, Afdeling for Virus, Hormoner og Kræft, Institut for Epidemiologisk Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Strandboulevarden 49, 2100 København Ø. E-mail: susanne@cancer.dk.

ANTAGET: 14. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 14. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Savværksejer Jeppe Juhls og hustru Oviita Juhls Mindelegat har støttet projektet med fondsmidler.

LITTERATUR

- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet* 2010;375:673-85.
- Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L et al. Trends in the incidence of non-melanoma skin cancer in Denmark 1978-2007: rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer* 2010;127:2190-8.
- Applebaum KM, Nelson HH, Zens MS et al. Oral contraceptives: a risk factor for squamous cell carcinoma? *J Invest Dermatol* 2009;129:2760-5.
- Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1119-22.
- Majewski S, Jablonska S. Current views on the role of human papillomaviruses in cutaneous oncogenesis. *Int J Dermatol* 2006;45:192-6.
- Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(suppl 3):S3-1-S310.
- Nindl I, Gottschling M, Stockfleth E. Human papillomaviruses and non-melanoma skin cancer: basic virology and clinical manifestations. *Dis Markers* 2007;23:247-59.
- de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324:17-27.
- Patel AS, Karagas MR, Perry AE et al. Exposure profiles and human papillomavirus infection in skin cancer: an analysis of 25 genus beta-types in a population-based study. *J Invest Dermatol* 2008;128:2888-93.
- Pfister H, Fuchs PG, Majewski S et al. High prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus DNA in actinic keratoses of the immunocompetent population. *Arch Dermatol Res* 2003;295:273-9.
- Forslund O, Ly H, Reid C et al. A broad spectrum of human papillomavirus types is present in the skin of Australian patients with non-melanoma skin cancers and solar keratosis. *Br J Dermatol* 2003;149:64-73.
- Cairey-Remonnay S, Humbey O, Mouglin C et al. TP53 polymorphism of exon 4 at codon 72 in cutaneous squamous cell carcinoma and benign epithelial lesions of renal transplant recipients and immunocompetent individuals: lack of correlation with human papillomavirus status. *J Invest Dermatol* 2002;118:1026-31.
- Wieland U, Ritzkowski A, Stoltidis M et al. Communication: papillomavirus DNA in basal cell carcinomas of immunocompetent patients: an accidental association? *J Invest Dermatol* 2000;115:124-8.
- Harwood CA, Suretheran T, McGregor JM et al. Human papillomavirus infection and non-melanoma skin cancer in immunosuppressed and immunocompetent individuals. *J Med Virol* 2000;61:289-97.
- Biliris KA, Koumantakis E, Dokianakis DN et al. Human papillomavirus infection of non-melanoma skin cancers in immunocompetent hosts. *Cancer Lett* 2000;161:83-8.
- Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D et al. Human papillomavirus infections in non-melanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:802-11.
- Plasmeijer EI, Neale RE, Buettner PG et al. Betapapillomavirus infection profiles in tissue sets from cutaneous squamous cell-carcinoma patients. *Int J Cancer* 2010;126:2614-21.
- Zaravinos A, Kanellou P, Spandidos DA. Viral DNA detection and RAS mutations in actinic keratosis and non-melanoma skin cancers. *Br J Dermatol* 2010;162:325-31.
- Mackintosh LJ, de Koning MN, Quint WG et al. Presence of beta human papillomaviruses in non-melanoma skin cancer from organ transplant recipients and immunocompetent patients in the West of Scotland. *Br J Dermatol* 2009;161:56-62.
- Rollison DE, Pawlita M, Giuliano AR et al. Measures of cutaneous human papillomavirus infection in normal tissues as biomarkers of HPV in corresponding non-melanoma skin cancers. *Int J Cancer* 2008;123:2337-42.
- Asgari MM, Kiviat NB, Critchlow CW et al. Detection of human papillomavirus DNA in cutaneous squamous cell carcinoma among immunocompetent individuals. *J Invest Dermatol* 2008;128:1409-17.
- Forslund O, Iftner T, Andersson K. Cutaneous human papillomaviruses found in sun-exposed skin: beta-papillomavirus species 2 predominates in squamous cell carcinoma. *J Infect Dis* 2007;196:876-83.
- Shahmohamoudi S, Mahmoodi M, Azad TM et al. Prevalence of mucosal types of human papillomavirus in skin lesions in north part of Iran. *Cancer Lett* 2007;247:72-6.
- Hama N, Ohtsuka T, Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol* 2006;33:331-7.
- Forslund O, Lindelof B, Hradil E 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.
- Iftner A, Klug SJ, Garbe C et al. The prevalence of human papillomavirus genotypes in non-melanoma skin cancers of nonimmunosuppressed individuals identifies high-risk genital types as possible risk factors. *Cancer Res* 2003;63:7515-9.
- Karagas MR, Waterboer T, Li Z et al. Genus beta human papillomaviruses and incidence of basal cell and squamous cell carcinomas of skin: population based case-control study. *BMJ* 2010;341:c2986.
- Waterboer T, Abeni D, Sampogna F et al. Serological association of beta and gamma human papillomaviruses with squamous cell carcinoma of the skin. *Br J Dermatol* 2008;159:457-9.
- Andersson K, Waterboer T, Kirnbauer R et al. Seroreactivity to cutaneous human papillomaviruses among patients with non-melanoma skin cancer or benign skin lesions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:189-95.
- Karagas MR, Nelson HH, Sehr P 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.
- Struijk L, Hall L, van der ME et al. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:529-35.
- Termorshuizen F, Feltkamp MC, Struijk L et al. Sunlight exposure and (sero)prevalence of epidermodysplasia verruciformis-associated human papillomavirus. *J Invest Dermatol* 2004;122:1456-62.
- Feltkamp MC, Broer R, di Summa FM et al. Seroreactivity to epidermodysplasia verruciformis-related human papillomavirus types is associated with non-melanoma skin cancer. *Cancer Res* 2003;63:2695-700.
- Masini C, Fuchs PG, Gabrielli F et al. Evidence for the association of human papillomavirus infection and cutaneous squamous cell carcinoma in immunocompetent individuals. *Arch Dermatol* 2003;139:890-4.
- Hall L, Struijk L, Neale RE et al. Re: Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1425-6.
- 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.
- Gormley RH, Groft CM, Miller CJ et al. Digital squamous cell carcinoma and association with diverse high-risk human papillomavirus types. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:981-5.
- Orth G. Human papillomaviruses and the skin: more to be learned. *J Invest Dermatol* 2004;123:XI-XII.
- Kricker A, Armstrong BK, English DR. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control* 1994;5:367-92.
- IARC International Agency for Research on Cancer. Lyon, France. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2007;90. Human Papillomaviruses.