

Human papilloma virüs (HPV) ve erkek cinsel sağlığı

Prof. Dr. Fikret Erdemir

Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı

Papilloma virüsler papillomaviridi ailesinde yer alan zarfsız 55 nm çapında virüsler olup epitele afinite gösteren, konak spesifik DNA virüsleri olarak bilinmektedir. Gerçekten de, HPV türlerine spesifiktir ve deneysel çalışmalarda bile türler arasında çapraz geçiş gösterilememiştir. Papilloma virüs ailesinde yer alan human papilloma virüse (HPV) bağlı oluşan kondiloma akuminata (CA) genital cilt ya da mukozadaki temasa bağlı olarak geçiş gösteren viral bir hastalıktır. HPV'ye bağlı hastalıklardan CA'nın ilk olarak 19. yüzyılda tanımlandığı anlaşılmaktadır. 1907'de ise Ciuffo isimli araştırmacı bu hastalığın virüsler nedeniyle oluştuğunu belirtmiştir. Kondiloma akuminata, anogenital wart, genital wart ya da genital verruka sıklıkla benzer anlamlarda kullanılmaktadır (1, 2). Kondiloma akuminata erkek olgularda cinsel yolla geçen hastalıklar içerisinde gonore ve klamidyaya ile beraber en sık görülen üç hastalıktan birisi olarak bilinmektedir. Brezilya'da toplam 4128 olgunun incelendiği bir araştırmada cinsel yolla geçen hastalıklar içerisinde en sık (%29.4) CA belirlenmiştir (3), ABD'de sekiz yaygın cinsel yolla geçen etkenin (Klamidyaya, gonore, sifiliz, herpes, HPV, hepatit B, HIV ve trichomoniasis) incelendiği bir başka araştırmada ise 15-24 yaş arasında erkek ve kadınlarda 22.1 milyon enfeksiyon olduğu en sık da HPV olduğu belirtilmektedir (4), Görülme sıklığı bölgeler arasında farklı olmakla beraber 100.000'de 103 ile 300 arasında değişmektedir. Kuzey Amerika'da görülen yeni olgu sayısı 100.000'de 101-205 arasında (5-7), Avrupa'da 118-170 (8-10) arasında ve Asya'da ise 204 olarak bildirilmektedir (11). Ülkeler düzeyinde incelendiğinde ise Hollanda'da yıllık insidansı 100.000'de 94, (12) İngiltere'de 204 (13), Kanada'da 103 (14), İsrail'de 239 (15) olarak bildirilirken İtalya'da ise oldukça düşük olup 10 olarak bildirilmiştir (16). Genel olarak HPV'nin erkeklerde prevalansı %1.3 ile %72.9 arasında değişmektedir (17). Bu oranlardaki değişiklik örneklerin alınma tekniklerindeki farklılıklar ile hasta popülasyonlarının farklı olmasıyla (üniversite öğrencileri,

askeri personel, genel popülasyon) açıklanmaya çalışılmıştır. Sıklıkla 30 yaş altı olgularda ortaya çıkmaktadır (18). Bununla ilişkili olarak, kadınlarda 24 yaş öncesi, erkeklerde ise 25-29 yaşları arasında pik yaptığı belirtilmektedir (19) Buna göre, Danimarka'da yaşları 18-45 yıl arasında değişen toplam 23000 erkeğin incelendiği bir çalışmada ilk görülme yaşının 22 yıl olduğu (20), İtalya'da 12 cinsel sağlık merkezindeki erkek ve kadın olgulardaki ortalama tanı yaşının ise sırasıyla 33.6 (± 11.0) yıl ve 30.9 (± 10.9) yıl olduğu belirtilmiştir (21). Avustralya'da 489 olgunun ilk kez genital CA tanısı aldığı bir araştırmada da 18-45 yaş arası olgularda ortalama yaş 26.8 yıl olarak belirtilmiştir. Ayrıca, HPV enfeksiyonlu olguların yaklaşık %25'inde başka bir cinsel yolla geçen enfeksiyon olduğu belirtilmektedir (22, 23). HPV ile ilişkili olarak klinik enfeksiyonlar daha önemli olsa da asemptomatik latent olanlar ile geçirilmiş olanların daha fazla olduğu düşünülmektedir.

HPV enfeksiyonları ile ilişkili olarak hastalığın geçişindeki en önemli etken yakın temastır. HPV virüsünün uygun epidermise defektli epitelden inokülasyonu ile enfeksiyon geliştiğinden temas edilen yerlerdeki küçük travmalar geçişi kolaylaştırmaktadır. Seksüel temastan sonra %65 (yaklaşık 2/3) oranında enfeksiyon gelişmektedir (24). HPV virüsü uzun süreler vücudun çeşitli yüzeyleri ve eşyalarda kalabildiğinden indirekt geçiş olasılıkları artmaktadır (25). Ancak, olguların %50'sinden azının cinsel yol dışında da indirekt olarak bu hastalığın kişiler arasında geçeceğini bildikleri bildirilmiştir (26). Genital CA'lı olgularda el ve tırnaklarda da HPV saptanabilmektedir (27) Bir araştırmada 21-80 yaş arasında 122 sağlıklı olgu ile 24-61 yıl arasında 86 genital CA'lı olgu incelenmiş olup sağlıklı olanlarda pubik kıllarda %17.21 ve CA'lı olgularda ise %32.55 olarak saptanmıştır (28). HPV için inkübasyon zamanı 2 hafta ile 6-18 ay arasında değişebilmektedir. Wartlar sıklıkla 3-4 ayda ortaya çıkarken 2 yılda da inokülasyonun sonuçlanacağı bildirilmiştir (29, 30).

Şimdiye kadar 40'tan fazla HPV türü saptansa da HPV 6 ve 11 benign lezyonlarda en sık rastlanan iki tip olup anogenital CA'ların %90'ına yakınından sorumludurlar (31). 15.247 olgunun incelendiği bir araştırmada HPV 6 ve 11 oranı %83 olarak saptanmıştır (32). Bu olgular aynı zamanda, HPV ilişkili penil ya da oral kanserler için risk taşımaktadır. Erkeklerde anal kanserlerin %80-85'i penil kanserlerin ise %50'ye yakınının HPV ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Bir başka araştırmada ise bazaloid ve vart şeklindeki penil kanserlerin %100'üne yakınının onkojenik HPV, verrüköz ve keratinize skuamöz hücreli kanserlerin ise %30-40'ının HPV ile ilişkili olduğu anlaşılmaktadır. HPV 16, HPV ilişkili tümörlerde en sık sorumlu tiptir (33). HPV enfeksiyonları ile ilişkili olmak üzere çeşitli risk faktörleri tespit edilmiştir. Günde 10 adetten fazla sigara içmenin, kadın cinsel partner sayısının ve kondom kullanmamanın HPV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır (34). ABD, Brezilya, Meksika gibi ülkelerde toplam 2487 olgunun incelenmesi sonrası HPV 6 ve 11 tipleri ile yaşam boyu cinsel partner sayısı önemli risk faktörleri olarak saptanmıştır (35). Cinsel partner sayısının son derece anlamlı olduğu HPV görülme olasılığının 1-2 partnerde 6 kat ve >15 partnerde ise 10.8 kat arttığı anlaşılmaktadır. Risk faktörleri içerisinde diğer cinsel yolla geçen enfeksiyonlarında önemli olduğu anlaşılmaktadır. Bir çalışmada homoseksüel ve biseksüeller arasında homoseksüellerde daha fazla olmak üzere %25.2 oranında anogenital CA saptandığı belirtilmektedir (36). Homoseksüel grup içinde, HIV pozitif olanlarda genital CA daha sık görülmektedir (%90). Bazı çalışmalarda tartışmalı olmakla beraber sünnetin faydalı olduğu belirtilmektedir (37, 38). 1971-2010 yılları arasındaki araştırmaların değerlendirildiği bir incelemede 21 çalışmadaki 8046 sünnetli ve 6336 sünnetsiz olgunun incelenmesi sonrası sünnetin HPV oranını azalttığı (0.57) yüksek riskli HPV oranını düşürdüğü saptanmıştır (39). Ancak, pek çok çalışmada da yararlı olmadığı belirtilmektedir (40, 41). Erkeklerde kondom kullanımının güvenilirliği ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Çalışmalarda olguların %13-15'inin her zaman kondom kullanan olgulardan oluştuğu görülmektedir (42, 43). Buna göre kondomun tüm cildi sarmadığı bu nedenle koruma oranının düşebileceği belirtilmektedir. Yine de kondom kullanımı şiddetle önerilmektedir (44).

Tek ya da multipl papüller lezyonlar olarak vulva, perine, perianal alan, vajina, serviks, penis, anüs, skrotum ve nadiren de olsa üretrada (%1-25) görülebilen genital

CA'ların tanısı genellikle fizik muayene ile konulmaktadır (45). Sünnet olmamış olgularda prepusyum %85-90 olguda tutulmaktadır. ABD'de erkeklerin %85'i sünnetli olduğu için penil şaft %85 oranında tutulan alandır. Cinsel deneye göre perianal alan tutulabilir ki HIV pozitif olgularda %10'lara ulaşmaktadır. Anogenital bölgedeki CA'ların en çok dermatologlar tarafından tespit edildiği (%44.8), bunu ürologların takip ettiği (%25.1) anlaşılmaktadır (46). Ekzofitik CA'ların karakteristik görüntüleri bulunmaktadır. Anogenital CA'lar, sıklıkla cilt renginden gri renge kadar değişebilir. Hiperkeratotik, ekzofitik papüller yapıda olup sapsız ya da kısa geniş pediküllü olabilirler. Lezyonlar birkaç mm'den 10 cm'ye kadar uzanabilir. Anogenital alandaki CA nadiren de olsa sfilizin kondiloma latumu, nodüler skabies, lenfogradüloza venerum, şankroid ya da granüloma inguinale gibi seksüel geçişli hastalıklarla karışabilmektedir. Molluskum kontagiozumunda atipik formları anogenital CA'lar ile karışabilmektedir. Ancak, Molluskum kontagiozumunda lezyonlar genellikle pubis üzerinde olup daha çok sesil ve düzdürler. Yine hirsutoid papilloma küçük CA'lardan nadiren ayırt edilir. Küçük ve düz HPV lezyonları bazen liken planus ve liken skleroz, syringoma gibi hastalıklarla karışabilmektedir. Anogenital bölgede CA lezyonu olanların $\frac{3}{4}$ 'ü asemptomatik olup bundan başka yanma, kaşıntı, ağrı ve hassasiyet de olabilmektedir. Bu hastalık ciddi psikojenik etki oluşturmaktadır. Erkeklerde özgüveni %60.4 oranında etkiledikleri bu oranın kadınlarda %90.3 olduğu anlaşılmaktadır (47). Asemptomatik olgularda penis muayenesi normale kadın partner pozitif olsa bile rutin test yapılması önerilmemektedir. İntraüretal CA'nın üriner sistem yakınmaları haricinde ilişki sırasında ağrı oluşturduğu belirtilmektedir (48). Üretradaki lezyonlar üretranın eversiyonu ile rahatlıkla görünmekte olup sıklıkla fossa navikularis ile distal 3 cm'lik üretral alanı tutmaktadır. Proksimal üretra ve mesane tutulumu nadirdir.

Kondilomlar çok büyük boyutlara ulaşarak metastaz yapmadan lokal destrüktif invazyon yaparlarsa Buschke Löwenstein tümörleri (BLT) olarak adlandırılmaktadırlar. Verrüköz karsinom ya da dev kondilomlar olarakta bilinirler. Buschke-Loewenstein tümörü oldukça nadir olup yavaş büyüyen, geniş, tümör olarak bilinmektedir ve ilk olarak 1925 yılında Buschke tarafından tanımlanmıştır. Cinsel yolla geçen bu hastalıkta genel populasyon için insidans %0.1 olarak bildirilmektedir. Bu olgularda immün sistemin alkol, diabetes mellitus ve kemoterapi ya da im-

münosupresif tedaviler gibi durumlar nedeniyle olasılıkla baskılanmış olduğu düşünülmektedir. Bu tür olgularda immün supresyonu olmayanlara göre büyüme daha hızlıdır (49). Sıklıkla 4 ve 6. dekatlar arasında görülmektedir. Yine tanı sırasında ortalama yaş 44 yıl olarak belirtilmektedir. Klinik olarak geniş, karnabahar benzeri, beyaz ya da yeşil irregüler yüzeyle papillomatöz tümör şeklinde görülmekte olup sıklıkla 10 cm üzerine çıkmaktadırlar. Histopatolojik olarak papillomatozis ve şiddetli akantozis bulunmaktadır. Bu olgularda nüks ve lenf nodu tutulumu olabileceği için bazen malign olarak düşünölmeye yol açarlar. Bu yapı benign histolojik özellikler göstermekte olup infiltrasyondan ziyade ekspansiyon ile sorun oluşturmaktadır. Metastaz yapmasa da lokal nüks olasılığı fazladır. Bundan başka, fistül, perianal apse, ülserasyon ya da durdurulması zor kanamalara neden olmaktadır. Boyutu 5-10 cm arasında değişebilmektedir. Bu yapılar da malign transformasyon süresi ortalama 5 yıldır (50). Eksizyon tedavide yeterli olmaktadır. Bununla birlikte bu tümörlerde cerrahi eksizyona ilave olarak gerektiğinde greft uygulamaları da yapılmaktadır. Cerrahi sınırların iyi temizlenmesi nüks açısından önemlidir. Bazı yazarlar 1-5 cm'lik bir alanın alınması gerektiğini bildirmektedirler. İmmünoterapi mantıklı olmasına rağmen istenilen sonuçları vermemektedir. Bununla ilişkili olarak interferonun topikal, intralezyonel ya da sistemik verildiği belirtilse de sonuçlar çelişkilidir. İmmünoterapinin immüno-stimülatör yönünün yanında antiviral ve antiproliferatif etkileri de bulunmaktadır. Topikal podofilotoksin kondiloma akuminatada etkin olmasına rağmen dev kondilomlarda etkisizdir. Dev kondilomda radyoterapi daha sonra skuamöz hücreli kansere transformasyon yapabilmesi dolayısı ile önerilmez (52). Bu olgularda yakın takip önerilmektedir. Nüksler sıklıkla cerrahi sonrası ilk bir ayda görülmektedir. Dev Buschke-Lowenstein tümörünün 50 yaşındaki bir olguda adduktor, perineal kaslar, skrotum, penis ve pararektal alanlara infiltre olduğu ve bu olguda geçici loop kolostominin ardından radikal eksizyon yapıldığı anlaşılmaktadır (53). Cerrahi rezeksiyon sonrası olguların %50'sinden fazlasında nüks görülebilmektedir. Nüks

olmuşsa rezeksiyon ya da sistemik lokal diğer tedaviler önerilir.

Dev Buschke-Lowenstein tümörü dışında CA'sı olan olgularda tedavi her ne kadar cerrahi olarak bilirse de subklinik hastalığın 3 ile 4 ayda %10-20 oranında remisyona uğradığını biliyoruz. Tedaviden önce koruyucu önlemlerin alınması oldukça önemlidir. Buna göre, kondomların düzenli ve doğru kullanımı ve cinsel eğitim son derece önemlidir. Cinsel partner sayısının azaltılması ya da düzenli olunması da oldukça önemlidir. HPV'nin erdike edilmesi için net bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavide, cerrahi ve cerrahi dışı yaklaşımlar bulunmaktadır. Cerrahi dışı yaklaşımlar imiquimod, podofilotoksin ve 5-florourasil gibi lokal ajanların kullanımını kapsamaktadır (54). Diğer lokal ajanlar, triklorasetik asit ya da intralezyonel interferon ve bleomisini kapsamaktadır. Cerrahi yaklaşımlar ise kriyoterapi, elektrokoterizasyon, eksizyon ve lazer tedavisini içermektedir. Anal kondilomların cerrahi rezeksiyonu sonrası başarı %71-93 arasındadır. Nüks oranları ise %4-29 arasında değişmektedir. Cerrahi dışı tedavilerle tam cevap oranları %75'lere kadar çıkabilmektedir. Kondilomları glans, prepusyum ve penil gövdede olan toplam 22 hastanın incelendiği bir araştırmada imiquimod %5 krem haftada 3 kez verilmiştir. Bu tedavi sonrası lezyonların %50'den fazla gerilediği görülmüştür (55). Tedavide potasyum hidrok-sit de bildirilmiştir (56). Literatürde penisteki geniş CA'nın %5 imiquimod krem ile başarılı olarak tedavi edildiği de bildirilmiştir (57). 246 anogenital vartlı erkek kriyoterapi, imiquimod krem %5 ya da podofilotoksin ile tedavi edilip 3 ayda bir bir yıl boyunca takip edildiler. Tedaviye cevabın hastalık süresi, lezyonun sayı ve anatomik lokalizasyonu ile ilişkisiz olduğu saptanmıştır. Tedavi tipi ile lezyonun genişliğinin oldukça önemli olduğu saptanmıştır (58). Bu tedavilerin en önemli yetersizliği nükslerin fazla olmasıdır. Tip 6 ve 11'e bağlı penil CA sonrası nüks %68.5 olarak bildirilmiştir. HPV ile ilgili aşı çalışmaları da bulunmaktadır (59). HPV 6,11,16 ve 18 quadrivalent aşısı FDA tarafından kabul edilmiş olup 9-26 yaş arası erkeklere genital CA'ların önlenmesi amacıyla oluşturulmuştur.

Kaynaklar

1. Vousden KH. Papillomaviruses and assays for transforming genes. *Methods Mol Biol.* 1992;8:159-74.
2. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, Grace M, Huh K. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. *J Virol.* 2004;78:11451-60.
3. Fagundes LJ, Vieira EE Jr, Moysés AC, de Lima FD, de Morais FR, Viz-

- inho NL. Sexually transmitted diseases in a specialized STD healthcare center: epidemiology and demographic profile from January 1999 to December 2009. *An Bras Dermatol.* 2013;88:523-9.
4. Satterwhite CL1, Torrone E, Meites E, Dunne EF, Mahajan R, Ocfemia MC, Su J, Xu F, Weinstock H. Sexually transmitted infections among US women and men: prevalence and incidence estimates, 2008. *Sex*

- Transm Dis.* 2013;40:187-93.
5. Marra F, Ogilvie G, Colley L, Kliewer E, Marra CA: Epidemiology and costs associated with genital warts in Canada. *Sex Transm Infect.* 2009;85:111-115.
 6. Kliewer EV, Demers AA, Elliott L, Lotocki R, Butler JR, Brisson M: Twenty-year trends in the incidence and prevalence of diagnosed anogenital warts in Canada. *Sex Transm Dis.* 2009;36:380-386.
 7. Koshiol JE, Laurent SA, Pimenta JM: Rate and predictors of new genital warts claims and genital warts-related healthcare utilization among privately insured patients in the United States. *Sex Transm Dis.* 2004;31:748-52.
 8. Kraut AA, Schink T, Schulze-Rath R, Mikolajczyk RT, Garbe E: Incidence of anogenital warts in Germany: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2010;10:360.
 9. Castellsague X, Cohet C, Puig-Tintore LM, Acebes LO, Salinas J, San Martin M, Breitscheidel L, Remy V: Epidemiology and cost of treatment of genital warts in Spain. *Eur J Public Health.* 2009;19:106-110.
 10. Cassell JA, Mercer CH, Sutcliffe L, Petersen I, Islam A, Brook MG, Ross JD, Kinghorn GR, Simms I, Hughes G, Majeed A, Stephenson JM, Johnson AM, Hayward AC: Trends in sexually transmitted infections in general practice 1990-2000: population based study using data from the UK general practice research database. *BMJ* 2006;332:332-4.
 11. Lin C, Lau JT, Ho KM, Lau MC, Tsui HY, Lo KK: Incidence of genital warts among the Hong Kong general adult population. *BMC Infect Dis.* 2010;10:272.
 12. van den Broek IV, Verheij RA, van Dijk CE, Koedijk FD, van der Sande MA, van Bergen JE: Trends in sexually transmitted infections in the Netherlands, combining surveillance data from general practices and sexually transmitted infection centers. *BMC Fam Pract.* 2010;11:39.
 13. Desai S, Wetten S, Woodhall SC, Peters L, Hughes G, Soldan K: Genital warts and cost of care in England. *Sex Transm Infect* 2011;464-8.
 14. Steben M, Ouhoumane N, Rodier C, Senecal M: Epidemiology of genital warts in Quebec, Canada, 1998-2007. Abstract presented at the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 2011 Sept 17-22. Berlin; 2011.
 15. Shavit O, Roura E, Barchana M, Diaz M, Bornstein J. Burden of human papillomavirus infection and related diseases in Israel. *Vaccine.* 2013;31 Suppl 8:132-41.
 16. Pasciullo G, Costa S, Salfa MC, Pasqua A: Epidemiology of genital warts reported by general practitioners in Italy. Abstract presented at the 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop; 2011 Sept 17-22. Berlin; 2011.
 17. Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. *J Infect Dis.* 2006;194:1044-57.
 18. Moscicki AB, Palefsky JM. Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:231-4.
 19. Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. *BMC Infect Dis.* 2013;25:13:39.
 20. Munk C, Nielsen A, Liaw KL, Kjaer SK. Genital warts in men: a large population-based cross-sectional survey of Danish men. *Sex Transm Infect.* 2012;88:640-4.
 21. Lenzi A, Mirone V, Gentile V, Bartoletti R, Ficarra V, Foresta C, Mariani L, Mazzoli S, Parisi SG, Perino A, Picardo M, Zotti CM. Rome Consensus Conference - statement; human papilloma virus diseases in males. *BMC Public Health.* 2013 Feb 7;13:117. doi: 10.1186/1471-2458-13-117.
 22. Pirota MV, Stein AN, Fairley CK, Morrow A, Conway EL, Chuah J, McCloskey J, McNulty A, Waddell R, Carter R, Garland S. Patterns of treatment of external genital warts in Australian sexual health clinics. *Sex Transm Dis.* 2009;36(6):375-9. doi: 10.1097/OLQ.0b013e3181971e4e.
 23. Bosnjak Z, PeriĀ M, Krizan IR, Dzijan S, Ruzman N, PastuoviĀ T, Sarkanj B, BertiĀ V, Burian S, VukoviĀ D. Prevalence and genotype distribution of high-risk human papillomavirus (HR HPV) in male genital samples of Osijek-Baranja County. *Coll Antropol.* 2013;37:1203-8.
 24. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis.* 2005;191:731-8.
 25. Gavillon N, Vervae H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C: How did I contract human Papillomavirus (HPV)? *Gynecol Obstet Fertil.* 2010;38:199-204.
 26. Koutsky L, Galloway DA, Holmes KK: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev.* 1988;10:122-163.
 27. Sonnex C, Strauss S, Gray JJ. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sex Transm Infect.* 1999;75:317-9.
 28. Wang YB, Han T, Zhao CX. [Prevalence of human papillomavirus in the pubic hair follicles of healthy men and male patients with genital warts. *Zhonghua Nan Ke Xue.* 2010;16:783-5.
 29. NIAID Fact Sheet, authors. Human papillomavirus and genital warts. [Accessed 10/1/04]. Available at: <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/stdhvp.htm>.
 30. Anic GM, Lee JH, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Papenfuss MR, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, Silva RJ, Baggio ML, Quiterio M, Salmeron J, Abrahamsen M, Giuliano AR: Incidence and human papillomavirus (HPV) type distribution of genital warts in a multinational cohort of men: The HPV in men study. *J Infect Dis.* 2011;204:1886-1892.
 31. Giuliano AR, Nielson CM, Flores R, Dunne EF, Abrahamsen M, Papenfuss MR, et al.: The optimal anatomic sites for sampling heterosexual men for human Papillomavirus (HPV) detection: the HPV detection in men study. *J Infect Dis.* 2007;196:1146-52.
 32. Aubin F1, Pr  tet JL, Jacquard AC, Saunier M, Carcopino X, Jaroud F, Pradat P, Soubeyrand B, Leocmach Y, Mouglin C, Riethmuller D; EDiTH Study Group. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a Large French National Study (EDiTH IV). *Clin Infect Dis.* 2008;47(5):610-5.
 33. Giuliano AR, Tortolero-Luna G, Ferrer E, Burchell AN, de Sanjose S, Kjaer SK, Mu  oz N, Schiffman M, Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Vaccine.* 2008 Aug 19;26 Suppl 10:K17-28. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.021.
 34. Moscicki AB, Palefsky JM. Human papillomavirus in men: an update. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15:231-4.
 35. Nielson CM, Harris RB, Nyitray AG, Dunne EF, Stone KM, Giuliano AR. Consistent condom use is associated with lower prevalence of human papillomavirus infection in men. *J Infect Dis.* 2010;15;202:445-51.
 36. Anic GM, Lee JH, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Gage C, Jos   C Silva R, Baggio ML, Quiterio M, Salmer  n J, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Stockwell H, Rollison DE, Wu Y, Giuliano AR. Risk factors for incident condyloma in a multinational cohort of men: the HIM study. *J Infect Dis.* 2012;205:789-93.
 37. Skaaby S, Kofoed K. Anogenital warts in Danish men who have sex with men. *Int J STD AIDS.* 2011;22:214-7.
 38. Morris BJ, Hankins CA, Tobian AA, Krieger JN, Klausner JD. Does Male Circumcision Protect against Sexually Transmitted Infections? Arguments and Meta-Analyses to the Contrary Fail to Withstand Scrutiny. *ISRN Urol.* 2014;2014:684706.
 39. Pando MA, Balan IC, Dolezal C, Marone R, Barreda V, Carballo-Dieguez A, Avila MM. Low frequency of male circumcision and unwillingness to be circumcised among MSM in Buenos Aires, Argentina: association with sexually transmitted infections. *J Int AIDS Soc.* 2013;16:18500.
 40. Albero G, Castellsagu   X, Lin HY, Fulp W, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Papenfuss M, Abrahamsen M, Salmer  n J, Quiterio M, Nyitray AG, Lu B, Bosch FX, Giuliano AR. Male circumcision and the incidence and clearance of genital human papillomavirus (HPV) infection in men: the HPV Infection in men (HIM) cohort study. *BMC Infect Dis.* 2014 Feb 10;14:75. doi: 10.1186/1471-2334-14-75.
 41. Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, Harris RB, Giuliano AR. Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. *J Infect Dis.* 2009;199:362-71.
 42. Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004;31:601-7.
 43. Vaccarella S, Lazcano-Ponce E, Castro-Garduno JA, Cruz-Valdez A, Diaz V, Schiavon R, Hernandez P, Kornegay JR, Hernandez-Avila M, Franceschi S: Prevalence and determinants of human papillomavirus infection in men attending vasectomy clinics in Mexico. *Int J Cancer.* 2006;119:1934-9.
 44. Nielsen A1, Munk C, J  rgensen HO, Winther JF, van den Brule AJ, Kjaer SK. Multiple-type human papillomavirus infection in younger uncircumcised men. *Int J STD AIDS.* 2013;24:128-33
 45. Takahashi S, Hirano Y, Kawamura T, Homma Y. Intraurethral condy-

- lomata acuminata associated with genital piercings. Int J STD AIDS. 2013;24:67-9.*
46. Kilciler M, Bedir S, Erdemir F, Coban H, Erten K, Ors O, Ozgok Y. Condylomata acuminata of external urethral meatus causing infravesical obstruction. *Int Urol Nephrol. 2007;39:107-9.*
 47. Mikolajczyk RT, Kraut AA, Horn J, Schulze-Rath R, Garbe E. Changes in incidence of anogenital warts diagnoses after the introduction of human papillomavirus vaccination in Germany-an ecologic study. *Sex Transm Dis. 2013;40:28-31.*
 48. Piñeros M, Hernández-Suárez G, Orjuela L, Vargas JC, Pérez G. HPV knowledge and impact of genital warts on self esteem and sexual life in Colombian patients. *BMC Public Health. 2013;25:13:272.*
 49. Gammon DC, Reed KA, Patel M, Balaji KC Intraurethral fluorouracil and lidocaine for intraurethral condyloma acuminata. *Am J Health Syst Pharm. 2008;65:1830-3.*
 50. Ergün SS, Kural YB, Büyükbabani N, Verim L, Akbulut H, Gürkan L. Giant condyloma acuminatum. *Dermatol Surg. 2003;29:300-3.*
 51. Paraskevas KI, Kyriakos E, Poullos EE, Stathopoulos V, Tzovaras AA, Briana DD. Surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) of the perianal region. *Dermatol Surg. 2007;33:638-44.*
 52. Fukunaga M, Yokoi K, Miyazawa Y, Harada T, Ushigome S: Penile verrucous carcinoma anaplastic transformation following radiotherapy: a case report with human papillomavirus typing and flow cytometric DNA studies. *Am J Surg Pathol. 1994;18:501.*
 53. Tas S, Arik MK, Ozkul F, Cikman O, Akgün Y. Perianal Giant Condyloma Acuminatum—Buschke-Löwenstein Tumor: A Case Report. *Case Reports in Surgery. 2012, Article ID 507374, 3 pages*
 54. Chsaidemenos G, Kogia M, Souparis A, Kastoridou C, Karakatsanis G, Xenidis E, Mourellou O. Radical excision and mesh-skin grafting for giant anorectal condyloma acuminatum. *Dermatol Surg. 2006;32:324-8.*
 55. Gholam P, Enk A, Hartschuh W. Successful surgical management of giant condyloma acuminatum (Buschke-Löwenstein tumor) in the genital region: a case report and evaluation of current therapies. *Dermatology. 2009;218:56-9.*
 56. Loureiro WR, Caçõ FM, Belda W Jr, Fagundes LJ, Romiti R. Treatment of genital warts in men with potassium hydroxide. *Br J Dermatol. 2008;158:180-1.*
 57. Cortés JR, Arratia J, Martínez R, Gómez L. Extensive condyloma acuminatum of the penis successfully treated with 5% imiquimod cream. *Actas Urol Esp. 2007;31:276-8.*
 58. Stefanaki C, Hadjivassiliou M, Katzouranis I, Bethimoutis G, Nicolaidou E, Anyfantakis V, Lagogianni E, Caroni C, Panagiotopoulos A, Antoniou C, Katsambas A. Prognostic factors for the response to treatment in males with genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23:1156-60.*
 59. Bakardzhiev I, Kovachev E. Comparative assessment of the methods of treatment of Condylomata acuminata. *Akush Ginekol (Sofia). 2011;50:45-51.*