

Carcinoma de ano, pene, vulva y vagina: ¿son enfermedades de transmisión sexual?

Marianne Kolbach R¹, Félix Fich S¹, Karina Cataldo C²

¹Departamento de Dermatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Interna de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Resumen

Introducción: La infección por virus papiloma humano (VPH) sería factor causal de cánceres de ano, pene, vulva y vagina. **Objetivo:** Analizar la evidencia actual en cuanto a infección por VPH y su rol carcinogénico en estas neoplasias. **Metodología:** Búsqueda de la literatura para identificar artículos sobre la transmisión sexual como factor de riesgo en cánceres anogenitales. **Resultados:** En lesiones premalignas y malignas anogenitales se encuentra en gran frecuencia el DNA de VPH, especialmente tipo 16. Se ha demostrado que la vacunación contra VPH previene el desarrollo de lesiones preinvasoras anales; en cambio, ni la vacuna ni la circuncisión parecen ser factores protectores contra cáncer de pene. **Discusión:** No hay estudios prospectivos que permitan establecer una relación causal entre VPH y cánceres anogenitales, lo que impide la elaboración de estrategias de prevención. El manejo de ciertos factores de riesgo sugeridos previamente en la literatura no reduce el riesgo de cáncer anogenital.

Palabras clave: neoplasias anogenitales, virus papiloma humano, enfermedades de transmisión sexual.

Summary

Introduction: Human papillomavirus (HPV) infection has been suggested as a causal factor of anal, penile, vulvar and vaginal cancers. **Objective:** To analyze current evidence about HPV infection and its carcinogenic role in these neoplasms. **Methodology:** Literature search to identify articles about sexual transmission as a risk factor in anogenital cancers. **Results:** In premalignant and malignant anogenital lesions, an important presence of HPV DNA is often found, specially type 16. It has been demonstrated that HPV vaccine prevents premalignant anal lesions; however, this vaccine and circumcision do not seem to be protective against penile cancer. **Discussion:** There are no prospective studies that had established a causal relationship between HPV and anogenital cancers. This keeps off the development of adequate prevention strategies. Management of certain previously suggested risk factors do not reduce the risk of anogenital cancer.

Key words: anogenital neoplasms, human papillomavirus, sexually transmitted diseases.

Introducción

Existen aproximadamente 100 subtipos de virus papiloma humano (VPH). Varios tienen tropismo por la mucosa genital y se ha reconocido su potencial oncogénico al establecerse una infección persistente. Los virus se clasifican según su potencial oncogénico como de bajo riesgo (6 y 11), de riesgo intermedio (31 y 33) y de alto riesgo (16 y 18)¹.

La relación entre infección por VPH y desarrollo de cáncer cervicouterino está bien establecida, lo que permite clasificar este cáncer como una enfermedad de transmisión sexual². El proceso de carcinogénesis cervical es conocido, lo que ha permitido establecer un adecuado plan de prevención de este cáncer³, basado en corrección de factores de riesgo conductuales, *screening* con citología cervical y, más recientemente, la vacuna contra las cepas carcinogénicas de VPH.

Correspondencia: Marianne Kolbach R.

Correo electrónico: mkolbach@med.puc.cl

Se ha postulado que la infección por VPH también sería factor causal de cánceres anogenitales distintos al cervicouterino², principalmente porque los factores de riesgo reconocidos para estas neoplasias son similares a los factores de riesgo para adquirir infecciones de transmisión sexual, como por ejemplo tener historia de otras infecciones de transmisión sexual, mayor número de parejas sexuales y coito anal receptivo², y a otros factores de riesgo no necesariamente relacionados con comportamiento sexual, como tabaquismo e inmunosupresión⁴. No hay estudios que permitan comprobar fehacientemente la relación, tanto porque son cánceres muy poco frecuentes, como porque el diseño y la calidad de los estudios existentes son inadecuados. En 2006 la International Union Against Cancer determinó que había una clara relación causal entre infección por VPH 16 y desarrollo de cáncer de ano, pene, vulva y vagina,

además de cervicouterino⁵, considerando que la prevalencia de VPH en cánceres de ano es de hasta 90%, en peneanos es de 40%, en vulvares es hasta 50% y en vaginales hasta 65%.

Objetivo

Recopilar revisiones narrativas y sistemáticas que trataran sobre la transmisión sexual como factor de riesgo en cánceres anogenitales, con el fin de analizar la evidencia actual en cuanto a infección por VPH y su rol carcinogénico en estas neoplasias.

Metodología

Se realizó una búsqueda de revisiones narrativas y sistemáticas en la base de datos MEDLINE (Pubmed) y DARE, considerando todos los estudios publicados hasta agosto de 2012. Se usaron los términos ("Anus neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh], ("Penile Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh], ("Vulvar Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh] y ("Vaginal Neoplasms"[Mesh]) AND "Sexually Transmitted Diseases"[Mesh] para MEDLINE. Se utilizaron los términos anus neoplasms, penile neoplasms, vulvar neoplasms y vaginal neoplasms en DARE. La búsqueda arrojó diecinueve revisiones sobre cáncer de ano, cinco sobre cáncer de pene, una sobre cáncer de vulva y una sobre cáncer de vagina. Se excluyeron seis revisiones sobre cáncer de ano, cuatro por no estar disponibles en español o inglés, una por referirse a los resultados de otra revisión incluida y una por no encontrarse disponible el estudio original. Finalmente, se seleccionaron trece revisiones sobre cáncer de ano^{4, 6-16}, cinco sobre cáncer de pene^{16-18, 20, 21}, una sobre cáncer de vulva⁴ y una sobre cáncer de vagina⁴.

Resultados

Cáncer de ano

El cáncer anal es poco común. En Estados Unidos tiene una prevalencia de 2.04 cada 100.000 hombres y 2.06 cada 100.000 mujeres⁶. En países europeos es aún menos frecuente, con una prevalencia cercana a 1 cada 100.000 habitantes en ambos sexos⁶. En los últimos 20 a 30 años la incidencia de carcinoma anal escamoso en EE.UU. ha aumentado 96% en hombres y 39% en mujeres⁷. Es más frecuente a mayor edad⁶.

Las neoplasias intraepiteliales anales (AIN) o lesiones intraepiteliales escamosas anales (ASIL) se dividen en bajo y alto grado (LSIL y HSIL, respectivamente). AIN 1 se corresponde con LSIL, lo que significa que menos de un tercio del epitelio

está reemplazado por células basaloides. Hasta dos tercios de compromiso epitelial es AIN 2 y más de dos tercios es AIN 3. Tanto AIN 2 como AIN 3 se clasifican como HSIL⁸. Las LSIL presentan una alta regresión⁶, mientras que en las HSIL la regresión es rara⁹. Las AIN pueden progresar a cáncer invasor en 9 a 10 años, lo que ocurre en 57% de pacientes infectados con VIH y en 33% de los pacientes no infectados con VIH¹.

De todos los carcinomas anales, el tipo histológico más frecuente es el escamoso⁶.

En muchos aspectos, el cáncer se comporta similar al cáncer cervicouterino. Ambos se presentan en zonas de transición epiteliales, tienen factores de riesgo comunes como infección por VPH de alto riesgo y tienen una clasificación de displasia similar⁷.

Algunos factores de riesgo importantes de cáncer anal, tales como número de parejas sexuales⁶, historia de sexo anal receptivo^{6,10}, infección por VPH de alto riesgo en zona anal^{6, 8, 10} e infecciones persistentes por VPH en zona anal⁸ permiten clasificar al cáncer anal como una neoplasia asociada a VPH. Además se ha visto que el cáncer de cuello uterino en mujeres es factor de riesgo para cáncer anal y que se asocia con cáncer anal en sus maridos⁶. El tipo de VPH con la mayor asociación a cáncer anal es el 16¹¹. La seropositividad para VPH 16 tiene un OR de 16 para cáncer anal, y la de VPH 18, un OR de 4.4⁶.

La prevalencia de VPH en AIN es 93%. En AIN 1 es 91,5% y en AIN 2/3 es 94%. En cuanto a la prevalencia en carcinomas anales, es de 84%. El tipo más identificado en todas las lesiones es el VPH 16, lo que aumenta en frecuencia relativa con mayor severidad de la lesión⁴.

Un grupo especial de riesgo de desarrollar neoplasias intraepiteliales anales y cáncer anal son los hombres VIH positivos que tienen sexo con hombres^{6,10}, con un riesgo de hasta 70 veces el de la población general⁷, por historia de sexo anal, prevalencia de infección anal por VPH (especialmente de tipos oncogénicos), mayor persistencia de algunos tipos (como el 31)⁶ y la inmunosupresión asociada a la infección por VIH¹⁰. Aproximadamente 60% de los hombres que tienen sexo con hombres tienen infección anal por VPH (encontrándose en el 26% tipos de alto riesgo)⁶, que se eleva hasta 93% en el subgrupo de estos hombres que son VIH positivos¹⁰. Las mujeres VIH positivas también tienen alta prevalencia de infección anal por VPH, de hasta 67%, con 32% de tipos de riesgo intermedio o alto⁶. 52% de los hombres VIH positivos tienen AIN de alto grado¹². El RR de cáncer *in situ* en pacientes VIH positivos es 60 en hombres y 7,8 en mujeres, mientras que el riesgo de cáncer invasor en el mismo grupo es 37,9 para hombres y 6,8 para mujeres⁸. Los pacientes VIH positivos desarrollan cáncer más temprano, la progresión de displasia de bajo grado a displasia de alto grado es más rápida^{6,8}, presentan mayor resistencia a

tratamiento¹² y tienen leve menor sobrevida a 5 años⁷. La terapia con imiquimod hace regresar lesiones, baja la carga de DNA de VPH de alto riesgo y reduce el número de tipos en pacientes VIH positivos con AIN, pero el clearance a largo plazo es raro¹².

A pesar del evidente mayor riesgo en los hombres que tienen sexo con hombres y son VIH positivos, la utilidad del *screening* con citología anal en este grupo es controvertida. Una revisión¹ lo consideró prudente en hombres que tienen sexo con hombres VIH positivos y mujeres con infección por VIH. No obstante, la mayoría de las revisiones al respecto concluyen que el *screening* de lesiones precursoras anales no es comparable al *screening* de lesiones precursoras cervicales¹³ y que no sería costo-efectivo^{6, 14}, debido a la alta regresión de las AIN, al conocimiento parcial de la historia natural de la progresión de lesiones precursoras de alto grado a carcinoma^{6, 7, 10, 13}, a la falta de evaluación de los tratamientos en estos pacientes^{7, 13} y a la baja sensibilidad del *test*^f.

La terapia antirretroviral altamente activa (HAART) no se asocia con reducción en la prevalencia de AIN, pues no induce su regresión. De hecho, podría aumentar el riesgo de progresión a cáncer, por aumentar la sobrevida de los pacientes y, por lo tanto, el tiempo en que es posible que esto ocurra⁶. Las personas infectadas por VIH por más de 15 años tienen un riesgo 12 veces mayor de cáncer anal que aquellos que han estado infectados por menos de 5 años¹.

La seroconversión por la vacuna contra VPH cuadrivalente (contra los tipos 6, 11, 16 y 18) induce una respuesta inmune efectiva en hombres, es segura, es bien tolerada y reduce la detección de lesiones anogenitales a 29 meses¹⁵. Actualmente, el Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomienda la vacunación contra VPH cuadrivalente en hombres de 11 o 12 años en esquema de tres dosis (se puede iniciar desde los 9 años), en hombres entre 13 y 21 años que no han sido vacunados previamente o que no han recibido las tres dosis y en hombres entre 22 y 26 años que tienen sexo con hombres o que son VIH positivos, pues previene verrugas genitales y AIN en hombres¹⁶. Sólo la vacuna cuadrivalente ha sido aprobada para uso en hombres¹⁶. Tres dosis de vacuna cuadrivalente, administradas antes de adquirir la infección por alguno de los serotipos cubiertos, en hombres que tienen sexo con hombres, tienen una efectividad de 74,9% en prevenir AIN 2/3 en el subgrupo de análisis por protocolo y 54,2% en el subgrupo de análisis por intención de tratar¹⁶. De todas formas, no se ha comprobado que el disminuir la prevalencia de AIN baje la incidencia de cáncer anal, y además, no debe olvidarse que la vacuna cubre sólo dos serotipos de alto riesgo, por lo que los datos se deben interpretar con cautela. La vacuna es inmunogénica en pacientes con infección por VIH, aunque la producción de anticuerpos es menor¹⁶. No se ha estudiado su efectividad a largo plazo en este grupo¹.

Otros factores de riesgo para cáncer anal no relacionados con comportamiento sexual son tabaquismo^{6,8} e inmunosupresión iatrogénica⁸.

Cáncer de pene

El cáncer de pene es un cáncer infrecuente. Representa 0,3% -0,6% de todos los cánceres masculinos¹⁷ y tiene una prevalencia de 1 cada 100.000 hombres en países desarrollados^{18,19}. En países en vías de desarrollo sería más común¹⁹. La mayoría ocurre en mayores de 50 años¹⁸, aunque 25% de los pacientes son menores de esa edad¹⁹.

Se hace la distinción entre cánceres relacionados a infección por VPH y cánceres independientes de VPH. Estos difieren en los mecanismos iniciales de activación de la carcinogénesis, histología y presentación clínica, siendo más frecuentes los mediados por VPH en pacientes más jóvenes¹⁹.

Las lesiones premalignas o neoplasias intraepiteliales peneanas (PIN) son la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen y la papulosis bowenoide (esta última asociada a VPH 18)²⁰. Estas lesiones difieren en cuanto a macroscopía e historia natural²⁰, pero todas corresponden a carcinoma *in situ*. Para determinar el grado, se siguen los mismos criterios que para AIN. Su riesgo de progresión a carcinoma invasor es hasta 10%¹⁹.

Hay otras condiciones, como la balanitis obliterante xerótica y el liquen escleroso, que se asocian a desarrollo de carcinoma escamoso en pacientes mayores y que se podrían considerar condiciones preneoplásicas para algunos tipos de cáncer de pene, particularmente en las variantes no dependientes de VPH¹⁹.

El tipo histológico más frecuente entre los carcinomas de pene es el de células escamosas, correspondiendo hasta al 95% de todos los cánceres¹⁹.

93% de los hombres cuya pareja presenta una lesión escamosa intraepitelial de cuello uterino tienen una PIN¹⁷. La asociación entre VPH y neoplasias peneanas no es sólo estadística, sino también de histológica. El virus se encuentra en el 80% de las muestras de tumores peneanos, siendo el 70% VPH tipo 16¹⁷. Si se realiza un análisis específico por grado de neoplasia, se encuentra VPH oncogénico en 75% de pacientes con PIN 1, 93% de los pacientes con PIN 2 y 100% de los pacientes con PIN 3¹⁷.

El uso de preservativo disminuye marginalmente la infección por VPH, por lo que no sería un factor protector para cáncer de pene¹⁷.

Aparte de la infección por VPH hay otros factores de riesgo. La fimosis es un fuerte factor predisponente para desarrollo de carcinoma invasor de pene (OR 11 a 16)^{17,18}. Otros factores de riesgo son inicio precoz de la actividad sexual²¹, mayor número

de parejas sexuales²¹, inflamación crónica¹⁹, tabaquismo, mala higiene y otras ITS¹⁷.

La circuncisión neonatal (no la realizada más tardíamente en la vida) sería un factor protector para cáncer de pene^{17,18}. El no circuncidar aumentaría el riesgo individual de sufrir cáncer de pene 20 veces¹⁷, con un NNT de 1.000¹⁷. De los 750 a 1.000 nuevos casos de carcinoma de pene cada año en EE.UU., casi todos ocurren en hombres no circuncidados luego del nacimiento¹⁷. Por otra parte, en países en vías de desarrollo, el riesgo de vida de desarrollar cáncer de pene para no circuncidados es 1 en 600-900, mientras que para circuncidados es de 1 en 50.000-12.000.000¹⁷. Si se analiza la frecuencia de neoplasias intraepiteliales en grupos de pacientes circuncidados y no circuncidados, se obtiene que el 6% de los hombres circuncidados presenten PIN, en comparación con el 10% de los no circuncidados¹⁷. De todos modos, los países con mayor tradición de circuncisión no tienen menor incidencia de cáncer de pene²¹.

La infección por VPH, sobre todo por tipos de alto riesgo, es más prevalente en hombres no circuncidados. La frecuencia de infección en no circuncidados es de aproximadamente 20%, en comparación con 5% en hombres circuncidados. Además, presentan mayor persistencia de infección por VPH¹⁷, lo que se ha asociado con mayor riesgo de carcinogénesis en caso de cáncer cervicouterino. Se ha postulado que la circuncisión bajaría la prevalencia de VPH¹⁷, pero no se ha comprobado¹⁸.

La circuncisión hace imposible el desarrollo de papulosis bowenoide y balanitis obliterante xerótica¹⁷.

En cuanto a la vacunación contra VPH en la prevención de cáncer de pene, se evaluaron neoplasias intraepiteliales penianas en el estudio de efectividad de la vacuna cuadrivalente, pero hubo pocos eventos y no se demostró eficacia. Por lo tanto, a la fecha, no hay datos con respecto a la prevención de cáncer de pene con la vacuna contra VPH¹⁶.

Cáncer de vulva

Es una neoplasia poco común, con una prevalencia de aproximadamente 2 cada 100.000 mujeres. Las lesiones premalignas o neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) se clasifican siguiendo las mismas consideraciones que las descritas en secciones anteriores. El tipo histológico más frecuente entre los carcinomas vulvares es el escamoso (85% - 90%).

La prevalencia de VPH en lesiones intraepiteliales y carcinomas vulvares es alta. Se encuentra en el 84% de las VIN; específicamente, en 67,8% de las VIN 1 y en 85,3% de las VIN de alto grado. En cuanto a los carcinomas, se encuentra en el 40,4% de ellos. En las VIN de bajo grado el tipo más frecuente es el 6, mientras que en las lesiones de alto grado y en car-

cinomas es el 16⁴. La fracción de los tipos 16 y 18 aumenta con la severidad de la lesión⁴. Por este motivo, se cree que la vacuna contra VPH podría prevenir una cantidad significativa de lesiones intraepiteliales y carcinomas vulvares⁴.

La infección por VPH es más frecuente en cánceres de pacientes menores de 60 años. En 71% de los cánceres en este grupo etario se identifica infección por VPH, mientras que sólo el 37% de los cánceres en mayores de 70 años lo presentan⁴.

69% de los carcinomas vulvares tipo warty-basaloide tienen VPH, mientras que sólo se encuentra en el 13% de los carcinomas de tipo keratinizado⁴.

Cáncer de vagina

Es el más infrecuente de todos los cánceres anogenitales, con una prevalencia menor a 1 en 100.000 mujeres. También se reconocen neoplasias intraepiteliales vaginales (VAIN) con el mismo sistema de clasificación de otras neoplasias intraepiteliales.

La infección por VPH es tan frecuente como 93,6% de todas las VAIN, con una prevalencia específica de 100% en VAIN 1 y 90,1% en VAIN 2/3. Se encuentra en el 70% de los carcinomas vaginales. Al igual que la tendencia demostrada en otros cánceres anogenitales, el tipo más frecuentemente identificado es el VPH 16, cuya fracción va aumentando con la severidad de la lesión⁴. Por lo tanto, la vacuna contra el VPH también podría evitar lesiones intraepiteliales y carcinomas vaginales⁴.

Discusión

Los estudios que identificamos sobre la relación entre infección por VPH y cánceres anogenitales tienen diseños transversales y retrospectivos, por lo que no permiten establecer una relación causal entre ambos factores. Entre los estudios observacionales, los que permiten establecer relaciones causales, y por lo tanto, calcular riesgos relativos de ciertos factores para una determinada enfermedad, son los prospectivos. Por lo tanto, con la evidencia disponible, no es posible calcular el riesgo de presentar un carcinoma anogenital luego de una infección por VPH o conocer otros aspectos de la historia natural de la infección. De todos modos, es esperable que no haya estudios prospectivos en esta área, considerando que los carcinomas anogenitales son muy poco frecuentes.

Un hallazgo significativo de nuestra revisión fue que se demostró que la vacuna contra VPH disminuye la incidencia de AIN de alto grado en hombres que tienen sexo con hombres. No obstante, como comentábamos anteriormente, no hay un conocimiento preciso de la historia natural de la infección, por lo que no podemos afirmar que la reducción de la incidencia

de lesiones premalignas se traduzca en una reducción de la incidencia de cáncer anal en este grupo de riesgo. La información es insuficiente como para implementar un programa de prevención en hombres que tienen sexo con hombres.

Llama la atención que el manejo de ciertos factores de riesgo descritos en la literatura no se asocia a reducción del riesgo de cáncer, que es otra evidencia de nuestro conocimiento parcial de la historia natural de la carcinogénesis por VPH. En nuestra revisión encontramos dos ejemplos: el que la terapia antirretroviral altamente activa no se asocia a reducción en la prevalencia de AIN, y que una alta tasa de circuncisión (con la consecuente baja frecuencia de infección por serotipos de VPH de alto riesgo) no se asocia a menor incidencia de cáncer de pene. Esto probablemente no descarta que haya un rol de VPH en la carcinogénesis anogenital, pero sí sugiere que estos carcinomas no son completamente homologables al cáncer cervicouterino.

Conclusión

Dado que no se ha establecido una relación causal entre infección por VPH y cánceres anogenitales, sería necesario realizar estudios metodológicamente adecuados para demostrar causalidad, de tal manera de poder conocer la historia natural de los carcinomas anogenitales e implementar estrategias costo-efectivas de prevención y detección precoz de este tipo de lesiones neoplásicas. De todos modos, se debe tener en cuenta que puede ser costoso y engorroso realizar un estudio prospectivo con este fin.

La evidencia actual es insuficiente para recomendar una estrategia de prevención de carcinomas anogenitales.

Referencias bibliográficas

- Míguez MJ, Burbano-Levy X, Rosenberg R, Malow R. The importance of HIV status and gender when designing prevention strategies for anal cancer. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 2011; 22(6): 454-464.
- Shah K. Human papillomaviruses and anogenital cancers. *N Engl J Med*. 1997; 337(19): 1386-1388.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa L. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006; 24 (Supl 3): 42-51.
- De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009; 124(7): 1626-1636.
- Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006; 118(12): 3030-3044.
- Czosi-Murray C, Karnon J, Jones R, Smith K, Kinghorn G. Cost-effectiveness of screening high-risk HIV-positive men who have sex with men (MSM) and HIV-positive women for anal cancer. *Health Technol Assess*. 2010; 14: iii-iv, ix-x, 1-101.
- Chiao EY, Giordano TP, Palefsky JM, Tyring S, El Serag H. Screening HIV-infected individuals for anal cancer precursor lesions: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2006; 43(2):223-233.
- Martin F, Bower M. Anal intraepithelial neoplasia in HIV positive people. *Sex Transm Infect*. 2001; 77(5):327-331.
- Goldie SJ, Kuntz KM, Weinstein MC, Freedberg KA, Welton ML, *et al*. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for anal squamous intraepithelial lesions in homosexual and bisexual HIV-positive men. *JAMA*. 1999; 281(19):1822-1829.
- Committee on Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender Health Issues and Research Gaps and Opportunities; Board on the Health of Selected Population; Institute of Medicine. *Early/Middle Adulthood. The Health of Lesbian, Gay, Bisexual, and Transgender People: Building a Foundation for Better Understanding*. Ed The National Academies Press 2011. 185-250.
- Human papillomavirus: often harmless but in some cases carcinogenic. *Prescrire Int*. 2007; 16(89): 115-119.
- Wieland U, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, Hochdorfer B, Stücker M, *et al*. Imiquimod treatment of anal intraepithelial neoplasia in HIV-positive men. *Arch Dermatol*. 2006; 142(11): 1438-1444.
- Machalek DA, Poynten M, Jin F, Fairley CK, Farnsworth A, *et al*. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2012; 13(5): 487-500.
- Karnon J, Jones R, Czosi-Murray C, Smith KJ. Cost-utility analysis of screening high-risk groups for anal cancer. *J Public Health (Oxf)*. 2008; 30(3): 293-304.
- Yancey AM, Pittlick JM, Forinash AB. The prophylactic role for the human papillomavirus quadrivalent vaccine in males. *Ann Pharmacother*. 2010; 44(7-8):1314-1318.
- Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(50): 1705-1708.
- Morris BJ. Why circumcision is a biomedical imperative for the 21st century. *Bioessays*. 2007; 29(11): 1147-1158.
- Updegrave KK. An evidence-based approach to male circumcision: what do we know? *J Midwifery Womens Health*. 2001; 46(6): 415-422.
- Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N. Penile cancer. *Urol Oncol*. 2009; 27(6):677-685.
- Edwards S. National guideline for the management of balanitis. *Clinical Effectiveness Group (Association of Genitourinary Medicine and the Medical Society for the Study of Venereal Diseases)*. *Sex Transm Infect*, 1999; 75 S1: 85-8.
- Puig Solá C, García-Algar O, Vall Combelles O. Circuncisión infantil: revisión de la evidencia. *An Pediatr (Barc)*. 2003; 59(5): 448-453.