

Peranan *Human Papillomavirus* terhadap *Bowenoid Papulosis*

(*The Role of Human Papillomavirus in Bowenoid Papulosis*)

Yuli Wahyu R, Dwi Murtiastutik, Sjahjenny Mustokoweni

Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Infeksi *Human papillomavirus* (HPV) dapat memberikan manifestasi klinis di kulit maupun mukosa. Beberapa jenis HPV dikorelasikan dengan peningkatan risiko keganasan epitel. Berdasarkan potensi onkogenik, HPV dapat dikelompokkan menjadi tipe berisiko rendah dan tipe berisiko tinggi. *Bowenoid papulosis* (BP) sangat terkait dengan HPV risiko tinggi. **Tujuan:** Memberikan informasi kepada tenaga kesehatan, agar lebih mengetahui penyakit BP. **Telaah Kepustakaan:** BP merupakan lesi papular multifokal dengan ciri histologis yang serupa dengan karsinoma sel skuamosa (SCC) *in situ* atau *Bowen's Disease* (BD). Manifestasi klinis ditandai oleh beberapa papula berwarna kecoklatan atau eritematosa yang terletak di daerah anogenital, predileksi usia pada orang dewasa muda yang seksual aktif. Secara klinis, BP harus dibedakan dari keratosis seboroik, dan nevus melanositik. HPV tipe 16 merupakan penyebab tersering BP. **Simpulan:** Prognosis BP tidak dapat diprediksi, lesi dapat bertambah parah, membaik dan bahkan resolusi secara spontan. Progresivitas ke SCC diperkirakan mencapai 2,6% kasus, HPV tipe 16 merupakan penyebab terbanyak BP.

Kata kunci: *Human papillomavirus* (HPV), *Bowenoid Papulosis* (BP).

ABSTRACT

Background: Human Papillomavirus (HPV) infection can be associated with a variety of cutaneous as well as mucosal manifestations. Some types of HPV are associated with increased risk of epithelial malignancies; these have been divided into low-risk and high-risk types based on their oncogenic potential. Bowenoid papulosis (BP) strongly associated with high risk type. **Purpose:** To provide information to health workers, in order to be more concern about BP. **Review:** The term BP refers to multifocal papular lesions on the genitalia with histological features similar to squamous cell carcinoma (SCC) *in situ* or Bowen's Disease (BD). Its clinical manifestation is characterized by multiple brownish or erythematous papules located in the anogenital region, affecting mostly young adults with an active sex life. Clinically, it must be differentiated from seborrheic keratosis, and melanocytic nevus. Bowenoid papulosis is strongly associated with HPV 16. **Conclusion:** The natural course of BP is unpredictable, the lesions may increase, decrease, and even disappear spontaneously. Progression to an invasive SCC has been estimated in 2.6% of cases, HPV type 16 is the most frequent causative agent of BP.

Key words: Human papillomavirus (HPV), Bowenoid Papulosis (BP).

Alamat korespondensi: Dwi Murtiastutik, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen. Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, e-mail: dwimurtiastutik@yahoo.co.id

PENDAHULUAN

Infeksi *Human papillomavirus* (HPV) pada genital merupakan penyebab tersering infeksi menular seksual setelah infeksi *Chlamydia trachomatis* dan infeksi *Neisseria gonorrhoeae*. HPV adalah virus *double stranded deoxyribonucleic acid* (DNA). Strain HPV dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat onkogenik dan bukan onkogenik yakni: risiko rendah (bukan onkogenik) dan HPV risiko tinggi (onkogenik).¹ Infeksi HPV memiliki manifestasi klinis yang luas antara lain veruka vulgaris (*common*

warts), veruka filiformis, veruka plana (*plane warts*), veruka plantaris (*plantar warts*), veruka berpigmen (*pigmented warts*), veruka Butcher's (*Butcher's warts*), *epidermodysplasia verruciformis*, *focal epithelial hyperplasia* (*Heck's disease*), kondilomata akuminata, *giant condilomata akuminata* (*Buschke lowenstein*), *Bowenoid papulosis*, papiloma laring (*recurrent respiratory papillomatosis*).²

Etiologi dari penyakit BP adalah HPV-16 (HPV risiko tinggi) yang merupakan penyebab tersering dari BP. Manifestasi klinis BP tampak sebagai papula

ukuran 2-3 mm, seringkali multipel, asimtomatik, didapatkan pada genitalia eksterna pria dan wanita. BP dapat menjadi prekursor kanker penis dan kanker vulva.³ Kelainan ini seringkali asimtomatis, pasien dan tenaga kesehatan kurang begitu memahami akan risiko yang ditimbulkan dari penyakit ini.

Makalah ini bertujuan untuk memberikan informasi pada tenaga kesehatan, agar lebih mengetahui dan memahami manifestasi klinis dan gejala penyakit BP dan dapat memberikan terapi lebih dini, sehingga mengurangi insidensi terjadinya kanker penis dan kanker vulva.

TELAAH KEPUSTAKAAN

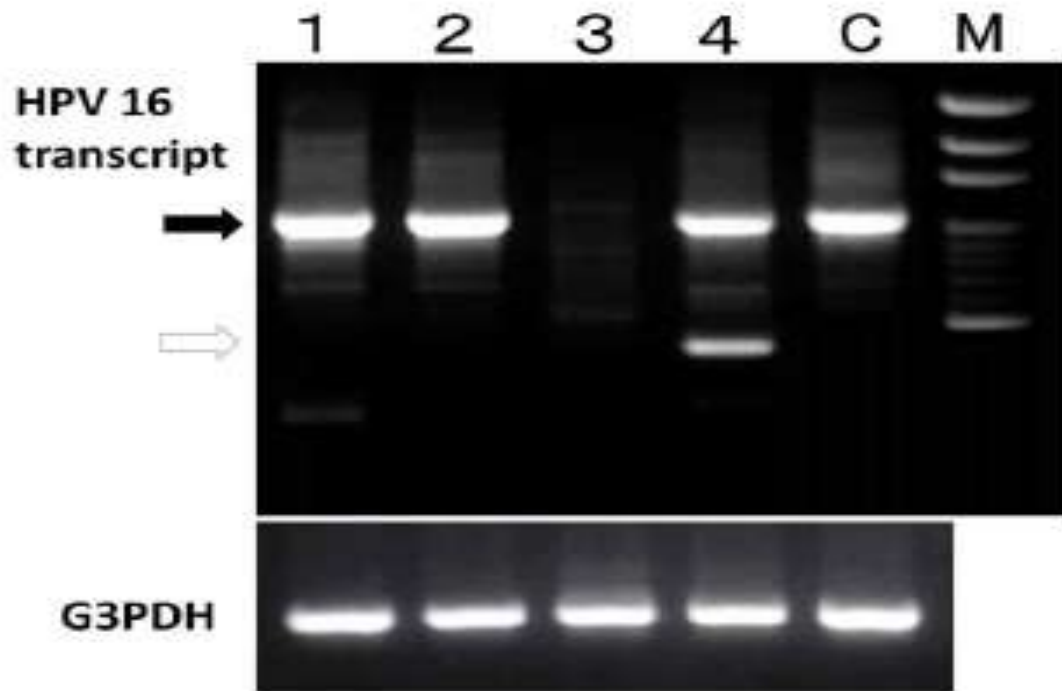
Bowenoid papulosis (BP) pertama kali ditemukan oleh Kopf and Bart pada tahun 1977, dengan lokasi di penis. BP merupakan penyakit dengan manifestasi klinis papul atau plak yang menyerupai veruka, jumlah bisa soliter atau multipel, dengan gambaran histopatologi berupa displasia

epidermal menyeluruh, menyerupai *Bowen disease* (BD). Sinonim *Bowenoid papulosis* ialah *multicentric pigmented Bowen disease*, *multifocal indolent pigmented penile papules*.^{5,6}

Prevalensi BP lebih banyak pada laki-laki, tidak terdapat laporan predisposisi terhadap ras tertentu, lebih sering diderita pada usia seksual aktif, dengan usia rata-rata 31 tahun. BP sering dikaitkan dengan penyakit infeksi menular seksual.^{6,7}

PEMBAHASAN

Bowenoid papulosis (BP) disebabkan oleh HPV. Berbagai serotipe HPV teridentifikasi menjadi penyebab BP yakni, HPV tipe 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 42, 53, 54 dan 55. Etiologi BP memiliki korelasi yang kuat terhadap HPV tipe 16. Banyak kasus yang dilaporkan menemukan DNA HPV tipe 16 pada BP. Di bawah ini beberapa kasus yang melakukan pemeriksaan genom HPV pada lesi BP.^{7,8,9}



Gambar 1. Amplification of papillomavirus oncogenic transcript assay (APOT), sampel no 1, 2, dan 4 menunjukkan genom HPV tipe 16.⁸

HPV merupakan virus DNA berukuran 55-60 nm. Genom virus berupa rantai ganda DNA berbentuk sirkuler dengan panjang 8000 pasangan basa. Genom virus mengandung sembilan *open reading frames* (ORFs) yang terorganisasi dalam 3 regio yaitu *the early expression region* (E), *late expression region* (L), *the long control region* (LCR). ORFs merupakan segmen DNA yang cukup besar untuk mengkode protein. ORF E1, E2, E4, E5, E6,

E7, E8 diklasifikasikan sebagai *early genes*, sedangkan L1 dan L2 sebagai *late genes*.^{9,10}

Terdapat dua kelompok HPV yaitu HPV risiko tinggi dan HPV risiko rendah. HPV risiko rendah terdiri dari tipe 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81. Infeksi HPV risiko rendah contohnya tipe 6 dan 11 menyebabkan *benign vulvar disorder* dan *low-grade squamous intraepithelial lesions*.^{9,10}

HPV risiko tinggi (tipe 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82) dihubungkan dengan perkembangan kanker. Berbeda dengan infeksi HPV risiko rendah, infeksi yang persisten dari HPV risiko tinggi seperti tipe 16,18, dan 33 dapat menyebabkan *high grade squamous intraepithelial neoplasia*.^{9,10}

Infeksi HPV di genital ditularkan terutama melalui kontak seksual. Sel basal merupakan tempat pertama terjadinya infeksi HPV. Replikasi virus terbatas pada lapisan sel basal dari permukaan jaringan. Virus akan menembus kulit dan mukosa epitel sehingga akan menginfeksi keratinosit basal dari epidermis.¹²

Adanya mikroabrasi epitel mempermudah masuknya HPV ke lapisan sel basal dari epitel atau selaput lendir. Setelah terjadi inokulasi melalui trauma kecil maka virion HPV akan masuk sampai ke lapisan sel basal epitel. HPV dapat menimbulkan infeksi apabila mencapai epitel yang berdiferensiasi. HPV risiko rendah akan terpisah dari DNA sel inang dan akan terjadi replikasi bebas, sebaliknya HPV risiko tinggi akan menggabungkan DNA mereka langsung ke *host*. Integrasi DNA virus dan sel inang akan menyebabkan disregulasi dan aktivasi tidak terkendali dari gen E6 dan gen E7.¹²

Integrasi HPV risiko tinggi pada DNA *host* berhubungan dengan keganasan yang mengakibatkan peningkatan ekspresi dari gen yang diproduksi oleh HPV yaitu E6 dan E7. Perubahan genomik menyebabkan inaktivasi dari *tumor suppressor gene* serta aktivasi dari onkogen HPV (E6 dan E7). Hal itu merupakan mekanisme utama dalam perkembangan dan progresifitas terjadinya kanker. Penanda yang dapat digunakan untuk mendeteksi terjadinya kanker adalah protein p16, protein p53, Ki67.¹³ *Marker* yang

sering diteliti dalam terjadinya kanker adalah p16. Protein p16^{INK4a} adalah protein selular yang terlibat dalam regulasi sel dan ekspresinya dikontrol secara ketat pada sel yang normal. p16^{INK4a} merupakan *cyclin dependent kinase (CDK) 4 inhibitor* yang berperan dalam mengontrol siklus sel.¹²

Pada lesi prakanker dan kanker seperti pada BP yang disebabkan oleh HPV risiko tinggi berkorelasi dengan ekspresi berlebih p16^{INK4a} yang menunjukkan gambaran nuklear dan sitoplasma yang kuat dan difus. Hal itu disebabkan oleh inaktivasi fungsional p-retinoblastoma (p-Rb) oleh protein HPV E7 sehingga menyebabkan akumulasi protein p16^{INK4a}. HPV risiko rendah (tipe 6 dan 11) menunjukkan gambaran p16^{INK4a} yang fokal dan lemah, sedangkan pada sel yang normal pemeriksaan p16^{INK4a} sering tidak terdeteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia.^{13,14}

Bowenoid papulosis biasanya asimtomatis dan memiliki berbagai macam manifestasi klinis, sebagai lesi tunggal atau multipel, ukuran berbagai macam ukuran dari kecil hingga besar (2 mm - 20 mm), efloresensi sebagai papul dengan permukaan lebih halus dibandingkan penyakit verukous yang lain (*smooth papillomatosus*), bisa nodul namun jarang, dengan banyak macam warna (merah muda, merah muda – keunguan, merah, coklat, coklat kehitaman, atau berwarna menyerupai daging).^{7,8} Lesi bisa terdapat dimana saja, namun daerah predileksi tersering di daerah genital (batang penis pada laki-laki, dan genitalia eksterna pada wanita). BP juga dapat ditemukan di daerah nongenitalia, yang dapat merupakan invasi langsung pada daerah nongenital, atau bersamaan dengan lesi di genitalia. Pada Gambar 2 dan Gambar 3 dapat dilihat manifestasi klinis dari BP.¹⁵

Tabel 1. Fungsi dari protein human papilloma virus (HPV)¹¹

Protein	Fungsi
E1	Mengontrol replikasi virus DNA.
E2	Mengontrol transkripsi virus, replikasi DNA bersama dengan E1.
E4	Mendukung amplifikasi genom HPV, selain mengatur ekspresi akhir dari gen, mengontrol maturasi virus, dan memfasilitasi pelepasan virion.
E5	Meningkatkan aktivitas transformasi dari E6 dan E7.
E6	Mengikat dan menurunkan <i>tumor suppressor protein</i> p53, menghambat apoptosis.
E7	Mengikat dan menurunkan <i>tumor supresor protein</i> pRB, meningkatkan aktivitas CDK, memengaruhi ekspresi gen fase S dengan berinteraksi langsung dengan faktor E2F dan deasetilasi histon.
L1	Merupakan kapsid protein mayor. L1 dibutuhkan untuk menempel pada permukaan sel reseptor dan sangat imunogenik.
L2	Merupakan kapsid protein minor. L2 berfungsi mengikat virion di dalam sel reseptor, mendukung penyerapan, membawa ke inti, dan pengiriman virus DNA ke pusat-pusat replikasi.

Keterangan:

DNA = *deoxyribose nucleic acid*

CDK = *cyclin dependent kinase*



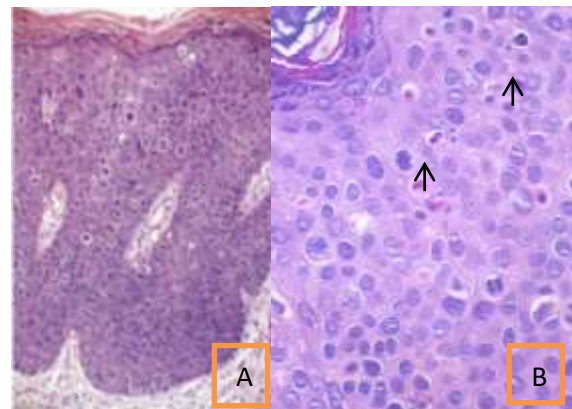
Gambar 2. Gambaran klinis BP. Papul berwarna kemerahan pada batang penis.¹⁵



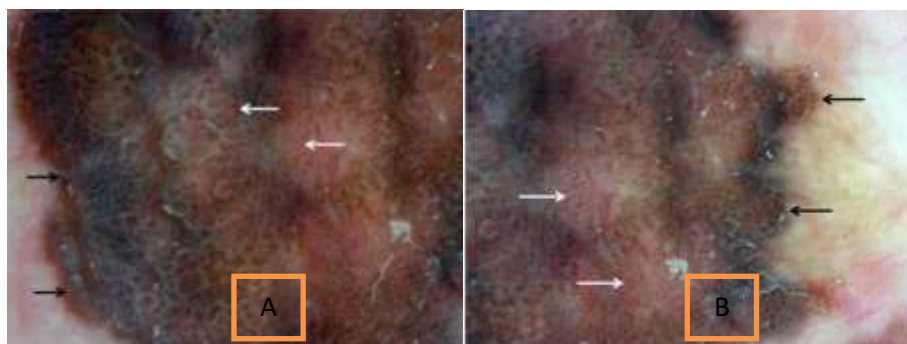
Gambar 3. Gambaran BP. Papul, nodul ukuran 0,5 cm - 3 cm, multipel, keratotik pada daerah genitalia.¹⁶

Diagnosis dari BP dapat ditunjang dari anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang.⁴ *Bowenoid papulosis* sering asimtomatis, pasien sering tidak ada keluhan, tidak ada nyeri, dan tidak ada gatal. Penyakit ini sering dihubungkan dengan penyakit menular seksual, salah satu faktor risikonya adalah usia aktif, yang memiliki pasangan seksual lebih dari satu. Pada pemeriksaan fisik bisa didapatkan papul dengan permukaan yang lebih halus dibandingkan lesi pada veruka, ukuran dari 2 mm - 20 mm, berwarna (merah muda, merah muda – keunguan, merah, coklat, coklat kehitaman, atau berwarna menyerupai daging) dan asimtomatik.¹⁷

Pemeriksaan histopatologis bisa didapatkan sel-sel atipik pada sebagian atau hingga keseluruhan lapisan epidermal, banyak ditemukan sel mitosis terutama pada metafase, dapat juga ditemukan sel diskeratotik pada lapisan granulosum berupa sel dengan sitoplasma mengandung *small inclusion - like bodies* basofilik, bulat, dengan dikelilingi halo, serta dapat ditemukan sel koilosit.^{16,18}



Gambar 4. (A) Epidermis: penuh dengan sel atipik, sel mitosis, *inclusion bodies* dan sel koilosit pada lapisan granulosum (HE 100x), (B) Pembesaran HE (400x).⁷



Gambar 5. A&B (garis hitam: permukaan papilomatous berpigmen, dengan bagian tepi terdapat titik abu-kecoklatan, garis putih: titik pembuluh darah tersebar luas).⁴

Diagnosis banding dari BP antara lain liken planus, seboroik keratosis, moluskum contagiosum, dan nevus, serta harus disingkirkan adanya kondiloma

lata. Kondiloma lata merupakan manifestasi sifilis sekunder, memberikan efloresensi berupa papul, atau plak berwarna kemerahan, halus dan basah. Lesi

sering bersifat asimptomatis, dan jarang terdapat keluhan nyeri. Tempat predileksi di daerah anogenital. Diagnosis didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, serta serologi sifilis {*venereal disease research laboratory* (VDRL) dan *treponema pallidum particle agglutination assay* (TPHA)} dan histopatologi.²⁰

Modalitas terapi pada BP lebih sering bersifat destruktif atau ablatif lokal. Pembedahan eksisi, elektrokoagulasi, dan krioterapi merupakan terapi yang efektif untuk kelainan ini. Beberapa terapi lain

telah dilaporkan penggunaannya yakni podofilin resin, laser *carbondioxide* (CO₂), topikal 5-fluorourasil, fotodinamik, dan imunomodulator. Imunomodulator dapat memperpanjang periode remisi lesi. Agen imunomodulator termasuk imiquimod 5% dan interferon. Pemberian interferon dapat menurunkan tingkat kekambuhan dengan mengurangi transkripsi onkogen RNA virus E6 dan E7.¹⁶

Tabel 2 di bawah ini merangkum berbagai modalitas terapi yang dapat digunakan untuk infeksi HPV.²¹

Tabel 2. Modalitas terapi pada infeksi *human papillomavirus* (HPV).^{23,24,25}

Modalitas Terapi	Mekanisme Aksi	Cara Pemberian	Level of Evidence	Keterangan
Podofilotoksin (0,5%)	Menghentikan mitosis virus pada fase metafase	-Sendiri oleh pasien -2x sehari selama 3 hari, kemudian berhenti selama 4 hari (1 siklus), dapat diulang hingga 4 siklus	A	-Clearance 56-72%, -Untuk area anogenital - ES: eritema, bengkak, nyeri ringan, erosi, pruritus
Podofilin (15-20%)	Menghentikan mitosis virus pada fase metafase	-Sendiri oleh pasien -2x sehari selama 3 hari, kemudian berhenti selama 4 hari (1 siklus), dapat diulang hingga 4 siklus	C	-Clearance 42-50%, -Untuk area anogenital - ES: eritema, bengkak, nyeri ringan, erosi, pruritus
Imiquimod 5%	Mengeluarkan sitokin yang mengurangi viral load DNA HPV	-pasien sendiri -Tiap malam, satu minggu 3x -maksimal 16 minggu	A	-Clearance 30-70% -Untuk area anogenital -ES: eritema, erosi, rasa terbakar, ulserasi, hiperpigmentasi, erupsi psoriaform
Flourourasil (5% topikal), intralesi 3mg/ml	Mengeluarkan enzim yang menghambat replikasi DNA HPV	- Pasien: 1-2x / hari selama 6 minggu -Klinisi: intralesi / minggu selama 6 mg	C	-Clearance 10-70% -Anogenital, periungual - ES: Nyeri, iritasi, reaksi eritema lokal, ulserasi
Interferon alfa 10 ⁶ IU	Mempengaruhi replikasi DNA HPV (antivirus)	-Klinisi: injeksi intralesi 3x/minggu, maksimal 8 minggu	C	-Clearance 17-67% -Anogenital -ES: Nyeri, sakit kepala, flu-like symptom
TCA	Agen kimia kaustik protein HPV	-Klinis seminggu 3x , maksimal 16 minggu	B	-Clearance 70% -Anogenital -ES: Sensasi terbakar, dan toksisitas sitemik
Cryotherapy	Merusak lapisan dermis, akibat suhu dingin, dan menginduksi respons imun	-Klinisi: seminggu sekali	B	-Clearance 79-88 % -Anogenital -ES: Sensasi terakar, ulserasi

Modalitas Terapi	Mekanisme Aksi	Cara Pemberian	Level of Evidence	Keterangan
<i>Electrosurgery</i>	Destruksi dermis, dengan panas yang ditimbulkan	Klinisi	B	-Clearance: 94% -Anogenital -ES: eritema, ulserasi,
Eksisi	Pembedahan	Klinisi	B	-Clearance 72% -Anogenital -ES: ulserasi, pain
Laser CO ₂	Menggunakan panas dari sinar yang dikeluarkan	Klinisi	B	-Clearance 23-52% -Anogenital -ES: eritema, burning, pain

Keterangan:

ES = efek samping

DNA = *deoxyribose nucleic acid*

HPV = *human papillomavirus*

TCA = *trichloroacetic acid*

Prognosis BP bervariasi. Pasien dengan usia muda cenderung regresi spontan namun membutuhkan waktu selama berbulan-bulan. Pasien dengan usia lebih tua atau *immunocompromised* dapat memiliki lesi ini bertahun-tahun, dan bisa tidak mengalami regresi spontan. Pasien BP harus diberikan edukasi mengenai perjalanan penyakitnya yang memiliki angka rekurensi tinggi, dapat berkembang menjadi keganasan, dan dapat ditularkan melalui hubungan seksual. Lesi BP pada serviks sering dihubungkan dengan peningkatan kejadian hapusan servikal yang abnormal. Sehingga pemeriksaan serial tahunan direkomendasikan untuk mengetahui kemungkinan kekambuhan dan tanda-tanda keganasan di serviks.

BP adalah penyakit yang disebabkan infeksi HPV, HPV-16 (HPV risiko tinggi) telah teridentifikasi menjadi penyebab tersering. Manifestasi klinis tampak sebagai papula berukuran 2-3 mm, seringkali multipel, tidak nyeri, dan predileksi di area genitalia. Pemeriksaan histopatologi bisa didapatkan sel-sel atipik pada sebagian atau hingga keseluruhan lapisan epidermal yang sulit dibedakan dengan *Bowen Disease*. Pembedahan eksisi, elektrokoagulasi, dan krioterapi merupakan terapi yang efektif untuk kelainan ini.

KEPUSTAKAAN

1. Calonje C. Cutaneous manifestations of human papillomaviruses: A review. *Acta Dermatoven APA* 2011;3(20):145-54.
2. Androphy JE, Kirnbaurer R. Human papillomavirus infections. In: Goldsmith AI, Katz S, Gilchrist A, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General*

- Medicine. 8th ed. New York: Mc Grawhill; 2012. p. 2421-32.
3. Letto P, Porro M, Junior G, Tomimori. Human papillomavirus infection: etiopathogenesis, molecular biology and clinical manifestations. *An Bras Dermatol* 2011;86(2):306-17.
4. Marcucci C, Sabban EC, Friedman P, Peralta R, Calb I, Cabo H. Dermoscopic findings in bowenoid papulosis: report of two cases. *Dermatol Pract Concept* 2014;4(4):11-24.
5. Kao GF, Cerro R, Salon R, Pala S. Bowenoid Papulosis. In: LeBruit G, Weedon D, Burg G, Sarasin A, editors. *Pathologic and Genetic Skin Tumors* Lyon: IARC Press; 2006. p. 27-45.
6. Weedon D. Tumors. In: Weedon D, editors. *Skin Pathology*. 3th ed. Sydney; Elsevier: 2010. p. 645-78.
7. Allan S. Bowen disease In: Kempf W, Hanschke T, Kutzner, Burdgorf editors. *Dermatopathology*. 1st ed. Wurtzburg: Elsevier; 2008. p. 645-78.
8. Kaneko T, Nakashi G, Nakajima K, Aizu T, Jin K, Rokunhe D, et al. Amplification of papillomavirus oncogenic transcripts assay for bowenoid papulosis. *IJCM* 2013; 4: 428-31.
9. Zaravinos A, Mammas IN, Sourvinos S, Sapdidos DA. Molecular detection methods of human papillomavirus. *Inter J Biol Marker* 2009; 24 (4): 215-22.
10. Gutierrez-Xicotencati L, Plett-Torres T, Madrid-Gonzales CL, Madrid-Marina V. Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *Salud Publica Mex* 2009; 51 (Supp 3): 1-10.

11. Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidermis, and significance of additional clinical biomarker for prediction of response therapy. *Int J Oncol* 2014; 1-7.
12. Longworth MS, Laimins LA. Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. *MMBR* 2004; 68(2):362.
13. Izadi-Mood N, Asadi K, Shojaei H, Sarmadi S, Ahmadi SA, Sani S, et al. Potential diagnostic value of p16 expression in premalignant and malignant cervical lesions. *J Res Med Sci* 2012; 17(5): 428–33.
14. Auepemkiate, Thongsuksai, Boonyaphiphat. P16INK4A Expression in Bowen's disease and Bowenoid papulosis. *J Med Assoc Thai* 2006; 89 (9): 1460-5
15. Bunker C. Diseases and disorders of the male genitalia. In: Goldsmith AI, Katz S, Gilchrist A, Paller A, Leffell D, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th ed. New York: Mc Grawhill; 2012. p. 852-78.
16. Kaneko T, Nakashi G, Nakajima K, Aizu T, Jin K, Rokunhe D, et al. Amplification of papillomavirus oncogenic transcripts assay for bowenoid papulosis. *IJCM* 2013; 4: 428-31.
17. Champione E, Centonez C, Diluvio L, Orlandi A, Cipriani C, Stefani A, et Al. Bowenoid Papulosis and invasive bowen's disease: A multidisciplinary approach. *Acta Derm Venereol* 2013; 93: 216-56.
18. Peng WS, Tan C. Bowenoid papulosis in a linear distribution. *Adv Dermatol Allergol* 2016; 33(2): 146–8.
19. Du J, Lu X, Liang J, Yang Y, Lin J, Zhu X, et al. Detection and typing of human papillomavirus (HPV) in condyloma acuminatum and bowenoid papulosis HybriBio HPV GenoArray test kit, real-time polymerase chain reaction (PCR) and sequencing. *AAJP* 2013; 7(3); 73-7
20. Bakardzhiev I, Pehlivanov G, Stransky D, Gonevski M. Treatment of condylomata acuminata and bowenoid papulosis with CO2 laser and imiquimod. *J of IMAB* 2012; 18(1): 246-49.
21. Patel RV, Yanofsky VR, Goldenberg G. Genital warts: a comprehensive review. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5(6): 25-36.