



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER DE PÊNIS NO
BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA E
METANÁLISE**

Acadêmicas:

Eduarda de Soares Libânio (eduardaslibanio@gmail.com)

Júlia Holer Naves Ribeiro (juholer@gmail.com)

Orientadora: Dr^a. Vera Aparecida Saddi

Goiânia, maio de 2022

Acadêmicas:

Eduarda de Soares Libânio (eduardaslibanio@gmail.com)

Júlia Holer Naves Ribeiro (juholer@gmail.com)

Orientadora: Dr^a. Vera Aparecida Saddi

**PREVALÊNCIA E DISTRIBUIÇÃO GENOTÍPICA DO
PAPILOMAVÍRUS HUMANO (HPV) EM CÂNCER DE PÊNIS NO
BRASIL: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA E
METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação de TCC do Curso de Medicina da
Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Escola
de Ciências Médicas e da Vida, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel.

**Goiânia
2022**

RESUMO

Introdução: O câncer de pênis (CP) se apresenta como uma lesão palpável, visível e indolor no pênis e a maior incidência ocorre na quinta e sexta década de vida. O Brasil apresenta altas prevalências de câncer de pênis, sendo que, em 2020, foram registrados 1.658 novos casos de câncer de pênis e 539 óbitos em decorrência da doença. Dentre os fatores de risco para o câncer de pênis, a infecção pelo HPV é estimada em 50% dos casos. Ainda que a prevalência do HPV no câncer de pênis seja alta, medidas de prevenção capazes de reduzir as taxas da doença e afetar a qualidade de vida dos pacientes, ainda são escassas. Conhecer a prevalência e a distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis no Brasil permite identificar diferenças regionais na distribuição dos genótipos virais, orientar os programas vigentes de vacinação contra o HPV no país e planejar iniciativas globais de prevenção da doença. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi investigar, por meio de uma revisão sistemática da literatura e metanálise, a prevalência e a distribuição genotípica do Papilomavírus humano (HPV) no câncer de pênis no Brasil. **Metodologia:** O estudo consiste em uma revisão sistemática e metanálise sobre os artigos que investigaram a prevalência e a distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis em diferentes regiões do país. A revisão foi cadastrada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), conduzida de acordo com o *Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement* (PRISMA), e a qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelo instrumento *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for studies reporting prevalence data*. Foram incluídos estudos que tiveram o diagnóstico histopatológico de câncer de pênis confirmado e que utilizaram a reação em cadeia da polimerase (PCR) para detecção e genotipagem do HPV. **Resultados:** Foram incluídos 15 estudos que atenderam aos critérios de inclusão propostos, totalizando 1.250 casos de câncer de pênis diagnosticados no Brasil, dos quais 615 eram positivos para a presença do DNA do HPV. A prevalência combinada do HPV no câncer de pênis foi de 52,0% (95% CI: 40,0 - 63,0%; I²= 92,0%) e a maior prevalência combinada foi observada na região Nordeste (79%) (95% CI: 64,0 -89,0%; I²= 84%), seguida da região Norte (54%) (95% CI: 43,0 -65,0%; I²= 68%), Sudeste (44%) (95% CI: 32,0 -56,0%; I²= 92%), e Centro-Oeste (31%) (95% CI: 24,0 -38,0%; I² não aplicado). O HPV16 foi o genótipo mais prevalente, seguido pelo HPV6, HPV11, HPV18, HPV51, HPV59, HPV74, HPV31, HPV35 e HPV68. **Conclusão:** Nossos resultados apresentam uma estimativa robusta sobre a prevalência e a distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis no Brasil, confirmando a associação do HPV com a metade dos cânceres de pênis estudados e destacando a associação destes tumores, predominantemente, com o HPV16, mas enfatizando também a presença de outros genótipos virais não contemplados pela vacina profilática tetravalente, atualmente distribuída pelo sistema público de saúde no Brasil.

Palavras-chave: Neoplasias Penianas; Papilomavirus Humano; Prevalência; Tipos de HPV.

ABSTRACT

Introduction: Penile cancer (PC) presents as a palpable, visible, and painless lesion in the penis and the highest incidence occurs in the fifth and sixth decades of life. In Brazil, high prevalences of penile cancer are observed, with 1,658 new cases of penile cancer and 539 deaths due to the disease in 2020. Among the risk factors for penile cancer, human Papillomavirus (HPV) infection is estimated to account for 50% of the cases. Although the prevalence of HPV in penile cancer is high, prevention measures capable of reducing the rates of the disease and affecting the quality of life of patients are still scarce. Knowing the prevalence and genotypic distribution of HPV in penile cancer in Brazil allows the identification of regional differences in the distribution of viral genotypes, the evaluation of the current vaccination program against HPV in the country and the planning of global initiatives to prevent the disease. **Objective:** The aim of this study was to investigate, through a systematic literature review and meta-analysis, the prevalence and genotype distribution of HPV in penile cancer in Brazil. **Methodology:** The study consists of a systematic review and meta-analysis on articles that investigated the prevalence and genotypic distribution of HPV in penile cancer in different regions of the country. The review was registered in the *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), conducted according to the *Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement* (PRISMA), and the quality of included studies was assessed by the *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for studies reporting prevalence data*. The included studies were those presenting histopathologically confirmed diagnosis of penile cancer and that used polymerase chain reaction (PCR) for detection and genotyping of HPV. **Results:** We included 15 studies that met the proposed inclusion criteria, comprising 1,250 cases of penile cancer diagnosed in Brazil, of which 615 were positive for the presence of HPV DNA. The combined prevalence of HPV in penile cancer was 52.0% (95% CI: 40.0 - 63.0%; $I^2= 92.0\%$) and the highest combined prevalence was observed in the Northeast region (79%) (95% CI: 64.0 -89.0%; $I^2= 84\%$), followed by the North region (54%) (95% CI: 43.0 -65.0%; $I^2= 68\%$), Southeast (44%) (95% CI: 32.0 -56.0%; $I^2= 92\%$), and Midwest (31%) (95% CI: 24.0 -38.0%; I^2 not applied). HPV16 was the most prevalent genotype, followed by HPV6, HPV11, HPV18, HPV51, HPV59, HPV74, HPV31, HPV35 and HPV68. **Conclusion:** Our results present a robust estimate on the prevalence and genotypic distribution of HPV in penile cancer in Brazil, confirming the association of HPV with half of the penile cancers studied and highlighting the association of these tumors, predominantly, with HPV16, but also emphasizing the presence of other viral genotypes not included in the tetravalent prophylactic vaccine, currently distributed by the public health system in Brazil.

Keywords: Penile Neoplasia; Human Papillomavirus; Prevalence; HPV Types.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. OBJETIVOS	9
3. METODOLOGIA	10
4. RESULTADOS	13
5. DISCUSSÃO	22
6. CONCLUSÕES	27
7. REFERÊNCIAS	28
8. ANEXOS	34

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis (CP) é uma doença rara e de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 36.068 novos casos foram estimados em 2020 no mundo todo (BANDINI et al., 2022). No Brasil, em 2020, foram registrados 1.658 novos casos e 539 óbitos por câncer de pênis, com uma taxa de prevalência em cinco anos de 4,7/100.000 habitantes (IARC, 2022). Altas taxas de incidência de câncer de pênis são observadas nas regiões Norte e Nordeste, com o estado do Maranhão apresentando as maiores incidências do mundo (6,1/100.000 habitantes) (KORKES et al., 2020; VIEIRA et al., 2020). O grande número de casos de câncer de pênis nessas regiões reafirma a sua relação com o baixo status socioeconômico e com o baixo Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) (SOARES et al., 2020).

O câncer de pênis se apresenta como uma lesão palpável, visível, exofítica e indolor e as principais queixas apresentadas pelos pacientes incluem corrimento, sangramento ou mal odor, especialmente quando há demora na procura de tratamento. Quando o paciente não é circuncidado, o prepúcio pode esconder uma lesão até que ela progrida através da pele (HELD-WARMKESSEL J., 2012; KORKES et al., 2020). As lesões frequentemente evoluem com alterações na coloração da glândula, em forma de ferida, úlcera persistente, tumoração na glândula, no prepúcio, no corpo do pênis e nos gânglios inguinais (HELD-WARMKESSEL J., 2012). O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum e se desenvolve na superfície da mucosa do pênis com localização predominante na glândula (35-48%) ou no prepúcio interno (13-21%) (THOMAS et al., 2021).

As faixas etárias mais prevalentes para o câncer de pênis são a quinta e sexta década de vida (MEDEIROS-FONSECA et al., 2021; THOMAS et al., 2021). Entretanto, uma tendência de aumento da incidência em indivíduos com menos de 64 anos tem sido descrita (THOMAS et al., 2021). O câncer de pênis é uma doença grave, que pode gerar metástases, causar perda de função e em alguns casos, mutilação do pênis (KORKES et al., 2020; SOARES et al., 2020; THOMAS et al., 2021).

Os principais fatores de risco para o câncer de pênis incluem antecedentes de ISTs, persistência de fimose, tabagismo, infecção pelo HPV, imunossupressão, inflamação crônica

como no líquen escleroso, e principalmente falta de higiene (HELD-WARMKESSEL J., 2012; SOARES et al., 2020; THOMAS et al., 2021). A higiene precária se caracteriza como um importante fator de risco pois facilita a retenção de células descamativas, urina e esmegma na glândula. O esmegma surge em decorrência da ação bacteriana sobre as células descamadas do saco prepucial e é descrito como um agente carcinogênico, uma vez que seus efeitos irritativos crônicos contribuem para o desenvolvimento do tumor (KORKES et al., 2020; MEDEIROS-FONSECA et al., 2021). A circuncisão neonatal ou na primeira infância auxilia como fator de proteção contra o câncer de pênis, uma vez que protege contra as infecções genitais e ajuda a manter uma higiene genital adequada (KORKES et al., 2020; SOARES et al., 2020).

A infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) representa um importante fator de risco para o câncer de pênis. Um estudo mundial avaliou amostras de câncer de pênis oriundas de 25 países e demonstrou a presença do DNA do HPV em 33,1% dos cânceres de pênis invasivos, com predomínio do HPV16, seguido pelo HPV6, HPV35, HPV45 e HPV33 (ALEMANY et al., 2016). Uma metanálise avaliou 52 estudos relevantes sobre a associação do HPV e o câncer de pênis, em várias regiões geográficas, e demonstrou uma prevalência combinada do DNA do HPV de 50,8% nos cânceres de pênis, com predomínio do HPV16, seguido pelo HPV6, HPV18 e HPV11 (OLESEN et al., 2018). No Brasil, uma revisão sistemática e metanálise avaliou a prevalência do DNA do HPV em cânceres genitais, exceto o câncer de colo uterino, demonstrando uma prevalência combinada do DNA do HPV de 42,0% dos casos de câncer do pênis, com maior prevalência do HPV16, seguida pelo HPV18, HPV11, HPV6 e HPV45 (PEDER et al., 2018).

Uma vez que a infecção pelo HPV representa um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pênis, as vacinas profiláticas, que protegem de forma eficiente contra alguns tipos de HPV, também devem fornecer proteção efetiva contra o câncer de pênis (ST. LAURENT et al., 2018). Os genótipos contemplados pelas vacinas em uso no Brasil são especialmente o HPV16 e HPV18, que atualmente são os mais associados ao câncer do colo do útero, mas que são também frequentemente detectados no câncer de pênis (BRUNI et al., 2021; PEDER et al., 2018).

Três principais vacinas são usadas na prevenção da infecção pelo HPV em todo o mundo. A vacina bivalente, que protege contra os genótipos 16 e 18; a vacina quadrivalente, que protege contra os genótipos 6, 11, 16 e 18; e a vacina nonavalente, que protege contra os

genótipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 e 58. Como a vacina fornecida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil é a quadrivalente, sua adequação à realidade brasileira pode ser questionável contra o câncer de pênis, visto que estudos descrevem uma distribuição genotípica mais ampla e diversificada do HPV nesses tumores (OLESEN et al., 2018; PEDER et al., 2018).

A alta prevalência do HPV no câncer de pênis é demonstrada por meio de inúmeros estudos, sendo assim, o conhecimento da prevalência do DNA do HPV e da distribuição genotípica do vírus de acordo com as regiões geográficas brasileiras é essencial para o planejamento de políticas públicas para prevenção e tratamento do câncer de pênis e para a conscientização e incentivo da população masculina na adesão à vacinação. Dessa forma se torna essencial a elucidação acerca dos benefícios da vacina contra o HPV para o público masculino, visto a relutância desse grupo em decorrência dos tabus a ela associados.

Frente à necessidade de se avaliar, a médio e longo prazo, a eficácia das vacinas anti-HPV no Brasil, torna-se necessário conhecer a prevalência da infecção pelo HPV nas diferentes regiões geográficas, bem como a distribuição dos genótipos na população brasileira. Assim, este estudo visa avaliar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a prevalência e a distribuição genotípica do Papilomavirus humano no câncer de pênis em diferentes regiões do país. Os dados gerados servirão de base para os estudos futuros de prevenção do câncer de pênis e para futuros estudos de avaliação da eficácia das vacinas anti-HPV no Brasil.

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Investigar, por meio de uma revisão sistemática da literatura a prevalência e distribuição genotípica do Papilomavírus humano (HPV) no câncer de pênis, no Brasil.

Objetivos Específicos:

- Investigar a prevalência do HPV no câncer de pênis no Brasil;
- Investigar a prevalência do HPV no câncer de pênis de acordo com as regiões geográficas;
- Descrever a distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis no Brasil;
- Identificar as diferenças na distribuição genotípica do HPV no Brasil e nos demais países;
- Estimar a importância da vacina profilática tetravalente contra o HPV, distribuída no Brasil, na prevenção do câncer de pênis.

METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura e metanálise que investigou a prevalência e a distribuição genotípica do Papilomavírus humano em estudos com, no mínimo, cinco casos de câncer de pênis em pacientes do Brasil. O protocolo da revisão sistemática e metanálise foi registrado no PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sob o número CRD42021270411. A revisão foi conduzida de acordo com o *Preferred Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analysis Statement* (PRISMA), e a qualidade dos estudos incluídos foi avaliada pelo instrumento *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for studies reporting prevalence data*.

Metodologia de Busca

Os artigos foram pesquisados nas bases de dados PubMed e Scielo, em 04 de agosto de 2021, usando os descritores de busca (MeSH): *Penile cancer AND Prevalence AND Human Papillomavirus; Penile cancer AND Human Papillomavirus AND Genotype; Penile Intraepithelial Neoplasia AND prevalence AND Human Papillomavirus; Penile Intraepithelial Neoplasia AND Human Papillomavirus AND genotype; “NOT (“review” OR “letter” OR “meta-analysis” OR “case report”)*, limitando o período de publicação entre janeiro de 2000 a agosto de 2021. Os estudos tiveram seus resumos lidos em primeira análise e discutidos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Cada resumo foi lido, independentemente, por duas pesquisadoras (ESL e JHNR) e classificado para leitura integral e extração de dados, de acordo com os critérios de inclusão. Em casos de discordância ou discrepância entre a análise das duas revisoras, uma terceira análise (VAS) foi realizada para resolução. Foram lidos todos os resumos dos estudos disponíveis nas bases de dados citadas acima, cujo tema do estudo contemplava a questão definida por esta revisão sistemática. Casuísticas estudadas, ou subpopulações, avaliadas em mais de um estudo foram incluídas somente uma vez nesta revisão. As referências duplicadas foram filtradas manualmente.

Seleção de estudos

Foram lidos os resumos dos artigos encontrados e selecionados os que atenderam aos seguintes critérios: (1) estudos sobre câncer de pênis; (2) estudos em humanos; (3) estudos epidemiológicos de prevalência do HPV no câncer de pênis; (4) estudos que avaliaram os genótipos de HPV em câncer de pênis, por meio de técnicas moleculares de reação em cadeia da polimerase (PCR), hibridização reversa e sequenciamento gênico; (5) estudos

completamente disponíveis nas bases de dados; (6) estudos primários e descritivos; (7) artigos que apresentaram metodologia claramente descrita; (8) estudos com objetivos consistentes em relação à metodologia e os resultados apresentados; (9) estudos em português, inglês, espanhol e francês. Já os critérios de exclusão foram: (10) estudos que se encaixaram na categoria revisão sistemática, revisão narrativa, relato de caso, metanálise e estudos que não se encaixaram nos critérios de inclusão descritos acima.

A qualidade dos estudos primários foi avaliada pelo instrumento *Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for studies reporting prevalence data (last amended in 2017)*, que inclui nove critérios organizados em uma tabela, equivalentes a nove pontos. Após a avaliação dos estudos selecionados, eles foram categorizados em baixa qualidade (menor que 5 pontos), qualidade moderada (5-7 pontos) e alta qualidade (maior que 8 pontos). Estudos com baixa pontuação (baixa qualidade) não foram incluídos nesta revisão sistemática. Os títulos e os resumos dos artigos foram avaliados de forma independente, por dois autores (ESL e JHNR), a fim de identificar os artigos relevantes para leitura completa. Discordâncias e discrepâncias entre os resultados coletados foram resolvidas mediante discussão com um terceiro revisor (VAS). A análise da qualidade dos estudos foi feita de forma independente por duas autoras, a partir de tabelas de contingência montadas previamente, conforme anexo 1.

Extração de dados

Os estudos selecionados foram classificados de acordo com o tipo de estudo realizado, título, autores, região geográfica, casuística estudada, idade dos participantes, métodos de detecção e análise de HPV, tais como PCR e sequenciamento de DNA, prevalência de HPV e dos genótipos identificados, câncer de pênis e neoplasia intraepitelial peniana. Os dados de prevalência foram tabulados para o câncer de pênis, para determinação da prevalência combinada de HPV e dos principais genótipos detectados em cada estudo.

Análise Estatística

Foram incluídos no presente estudo 15 artigos científicos que avaliaram a presença e a distribuição genotípica de HPV em câncer de pênis. Os estudos agrupados avaliaram 1.250 pacientes com câncer de pênis. Os dados coletados nos artigos foram utilizados para realizar uma metanálise. Neste contexto, os dados foram combinados com a aplicação do modelo linear generalizado misto (GLMM, do inglês, *generalized linear mixed model*), que considera os efeitos aleatórios, além dos efeitos fixos usuais. Para avaliar a heterogeneidade dos estudos,

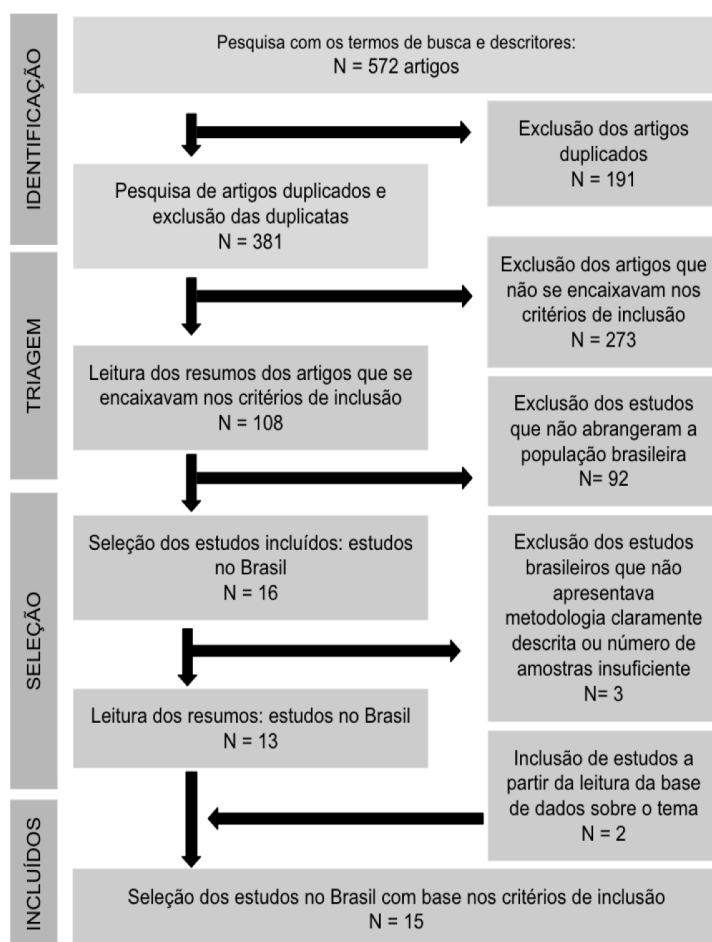
foram aplicados os testes: do qui-quadrado (χ^2), Tau² e I². Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5% (p-valor<0,05). A estatística e os gráficos foram realizados com o auxílio do software RStudio.

RESULTADOS

a) Descrição dos estudos incluídos

A busca inicial de títulos realizada no PubMed resultou em 572 estudos publicados no período de 2000 e 2021. Após a leitura dos títulos e resumos, 464 estudos foram excluídos. Dentre os excluídos, 191 eram títulos duplicados entre as listas provenientes de cada descritor de busca e 380 não atendiam aos critérios de inclusão propostos por esta revisão e metanálise. Em contrapartida, foram incluídos 108 títulos após a leitura inicial. Após uma leitura cuidadosa sobre os critérios de inclusão, focando nos estudos com pacientes brasileiros, especificamente, foram considerados 16 estudos para a leitura na íntegra. Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram incluídos 13 estudos que analisaram a detecção e a distribuição genotípica de HPV em amostras de câncer de pênis no Brasil. Mediante a leitura dos artigos selecionados, outros dois estudos que não haviam sido contemplados na busca inicial, foram incluídos por atenderem aos critérios estabelecidos nesta revisão. Logo, foram selecionados e incluídos 15 estudos para a composição desta revisão e metanálise. O planejamento inicial do presente estudo incluía a análise de DNA de HPV em neoplasias intraepiteliais penianas (NIP), entretanto, este objetivo foi descartado em função da escassez de estudos conduzidos na população brasileira. A figura 01 mostra o fluxograma de levantamento, seleção e inclusão dos estudos.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos artigos



Os estudos incluídos contemplaram quatro regiões geográficas do Brasil, sendo que a maioria foi realizada na região Sudeste, com nove estudos (752 pacientes), seguida da região Nordeste, com três estudos (186 pacientes), Norte com dois estudos (129 pacientes) e região Centro-Oeste, que apresentou um estudo (183 pacientes). A maior casuística foi avaliada no estudo de ARAÚJO et al., 2018, que incluiu 183 amostras de câncer de pênis da região Centro-Oeste, e a menor casuística foi encontrada no estudo de KUASNE et al., 2015, que incluiu 44 amostras de câncer de pênis da região Sudeste

A detecção e genotipagem de HPV realizadas nos estudos incluídos nesta análise utilizaram o método da reação em cadeia da polimerase (PCR) com primers tipo-específicos, hibridização por dot blot, RFLP, PCR seguida de hibridização reversa (INNO-LiPA e LCD-Array HPV 3.5 kit by Chipron), RT-qPCR, Nested PCR, PCR em tempo real, microarray, LCD-array, e PapilloCheck. (Tabela 1).

Tabela 1: Características dos Estudos Incluídos na Revisão

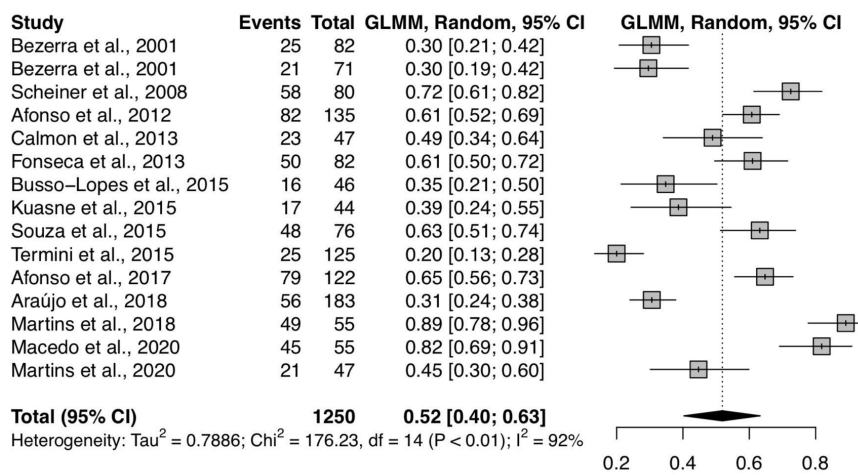
Características dos Estudos Incluídos na Revisão				OBJETIVOS DO ESTUDO EM RELAÇÃO AO HPV	PACIENTES	FAIXA-ETÁRIA	HPV NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS (%)
ESTUDO	REGIÃO	MÉTODO DE DETECÇÃO DO HPV					
Bezerra et al., 2001	Sudeste	Hibridização por Dot Blot	Avaliar o status do papilomavirus humano (HPV) no que respeita às características clínicas, incidência de metástases, e prognóstico no carcinoma peniano.	82	27-77	30.5%	
Bezerra et al., 2001	Sudeste	PCR	Analisar as características clinicopatológicas e o estado do ácido desoxirribonucleico HPV em 60 Carcinomas de Células Escamosas (CCS) e 11 Carcinomas Verrucosos (CV).	71	27-77	29.6%	
Scheiner et al., 2008	Sudeste	PCR e genotipagem com RFLP	Determinar a prevalência de DNA do papilomavirus humano (HPV) em câncer de pênis no Rio de Janeiro, Brasil.	80	36-86	72.5%	
Afonso et al., 2012	Sudeste	PCR-tipo específica e RFLP	Determinar as taxas de prevalência do HPV e os principais genótipos presentes nos casos de câncer peniano de pacientes tratados em dois hospitais de câncer no estado do Rio de Janeiro (RJ), Brasil.	135	21-87	60.7%	
Calmon et al., 2013	Sudeste	PCR e INNO-LiPA	Identificar novos genes expressos de forma diferentes em carcinomas espinocelulares do pênis positivos para HPV de alto risco, e avaliar uma possível correlação entre a positividade do HPV, a expressão dos genes e dos subtipos de células escamosas no carcinoma de pênis.	47	31-95	48.9%	
Fonseca et al., 2013	Norte	PCR	Avaliar a prevalência, distribuição e associação da infecção por HPV com padrão histológico de pior prognóstico no carcinoma de pênis e determinar o seu possível valor preditivo na metástase linfonodal.	82	22-91	60.9%	
Busso-Lopes et al., 2015	Sudeste	RT-PCR	Avaliar por meio de hibridação genômica comparativa de matriz as alterações do número de cópias de DNA combinada com estado de infecção por HPV, com objetivo de identificar potenciais marcadores no câncer de pênis e avaliar o papel viral dos tumores.	46	-	34.8%	
Kuasne et al., 2015	Sudeste	RT-qPCR e microarray	Identificar marcadores moleculares para CP avaliando seus perfis epigenômicos e transcriptômicos e comparando-os com tecido não maligno (SNT) circundante e glânde normal (NG).	44	24-92	38.6%	
Souza et al., 2015	Nordeste	Nested PCR	Detectar e genotipar o HPV em espécimes biológicos de CP e determinar as associações existentes entre a presença viral e os aspectos clínicos histopatológicos.	76	26-97	63.15%	

ESTUDO	REGIÃO	MÉTODO DE DETECÇÃO DO HPV	OBJETIVOS DO ESTUDO EM RELAÇÃO AO HPV	PACIENTES	FAIXA ETÁRIA	HPV NOS PACIENTES COM CÂNCER DE PÊNIS (%)
Termini et al., 2015	Sudeste	PCR hibridização reversa	Avaliar a associação da imunoeexpressão de SOD2 com metástase linfonodal inguinal e sua implicação clínica.	125	-	20,60%
Afonso et al., 2017	Sudeste	PCR primer específica, RFLP, LCD-Array HPV 3.5 kit (múltiplos ensaios de detecção)	Avaliar a prevalência de HPV e EBV, e o estado de metilação de p16INK4a em amostras de tecido de CP e contribuir para a compreensão do desenvolvimento do CP.	122	26-92	64,8%
Araújo et al., 2018	Centro-Oeste	PCR (INNO-LiPA)	Estimar a prevalência e identificar o genótipo do HPV e correlacioná-los com os dados clínico-patológicos do CP.	183	-	30,6%
Martins et al., 2018	Nordeste	PCR nested	Analisar a existência de associação entre a expressão da proteína P16INK4a e parâmetros histológicos presentes em tumores totalmente incluídos em parafina; a presença de HPV em pacientes com CP; e sobrevida do paciente.	55	17-61	89,1%
Macedo et al., 2020	Nordeste	PCR e PCR tipo específica e sequenciamento	Determinar as alterações do número de cópias do genoma e o envolvimento do vírus do papiloma humano (HPV) (TP53 e RB1), inflamatório (COX2 e EGFR) e via PI3K/AKT (AKT1, AKT2, EGFR, ERBB3), ERBB4, PIK3CA e PTEN) associam genes em pacientes com CP de uma região de alta incidência no Brasil (Maranhão) e determinam a associação dos dados moleculares com os principais fatores clínicos e histopatológicos associados ao CP.	55	23-103	81,8%
Martins et al., 2020	Norte	PCR em tempo real (16+18) e PapilloCheck (outros tipos de HPV)	Correlacionar a superexpressão de p16INK4a e o status de infecção por HPV com infecção por EBV em uma série de pacientes em CP da região amazônica.	47	20-90	45%

b) Prevalência combinada de qualquer genótipo de HPV no câncer de pênis no Brasil e nas respectivas regiões geográficas

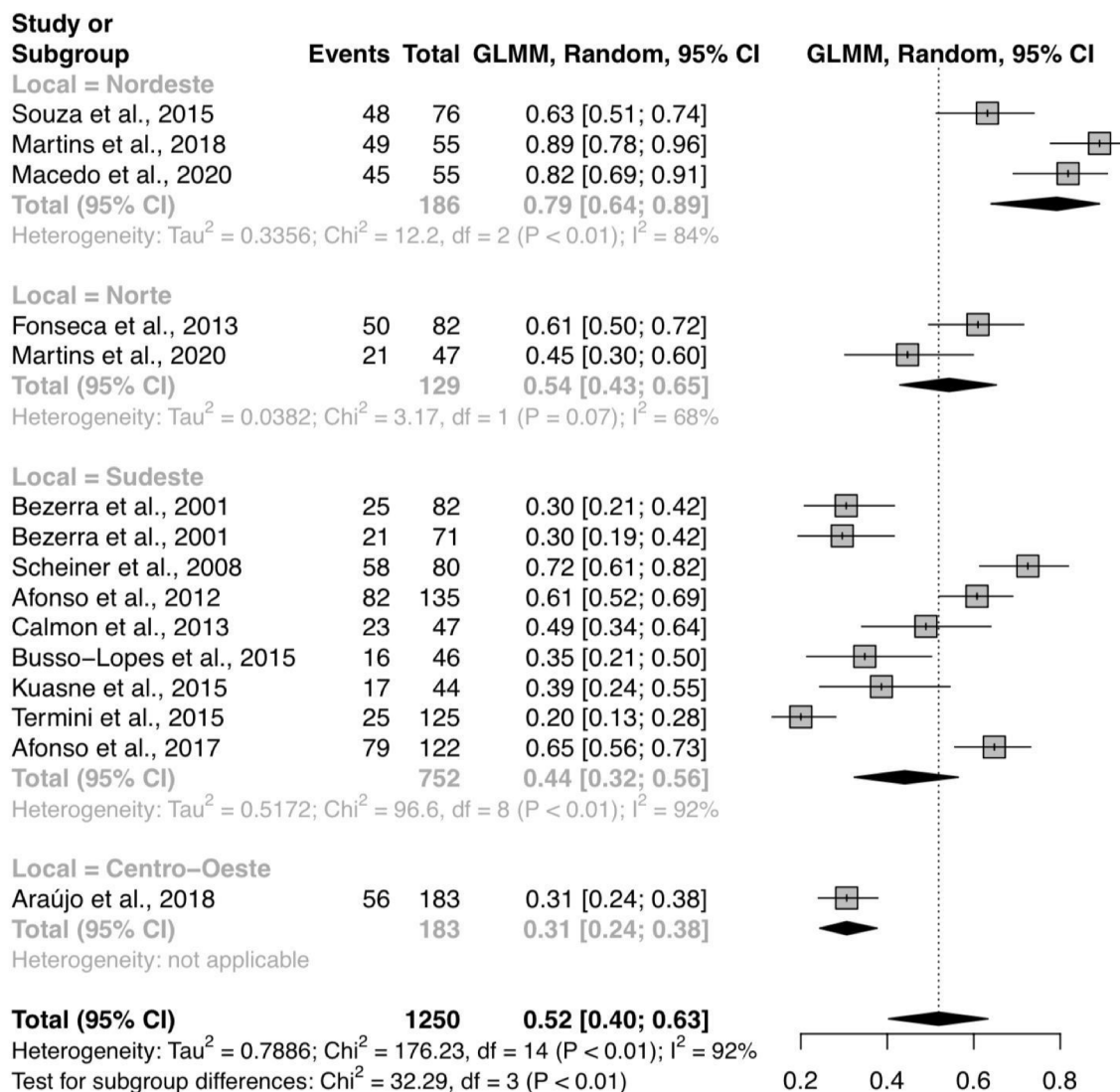
Os estudos que investigaram a prevalência de HPV no câncer de pênis no Brasil incluíram um total de 1.250 amostras de câncer de pênis, das quais 615 eram positivas para o HPV. A prevalência combinada de qualquer genótipo de HPV no câncer de pênis foi de 52,0% (95% CI: 40,0 - 63,0%; $I^2= 92,0\%$), demonstrada na Figura 02.

Figura 2: Prevalência combinada de qualquer genótipo HPV no câncer de pênis nos estudos brasileiros



A prevalência combinada de qualquer genótipo de HPV no câncer de pênis, de acordo com cada região geográfica, é demonstrada na Figura 03. A prevalência combinada de qualquer tipo de HPV na região Nordeste foi de 79,0% (95% CI: 64,0 - 89,0%; $I^2= 84,0\%$), na região Norte foi de 54,0% (95% CI: 43,0 - 65,0%; $I^2= 68,0\%$), na região Sudeste foi de 44% (95% CI: 32,0- 0,56%; $I^2=92\%$) e na região Centro-Oeste, a prevalência combinada foi de 31% (95% CI: 24.0 - 38.0%; I^2 não aplicável) (Figura 03).

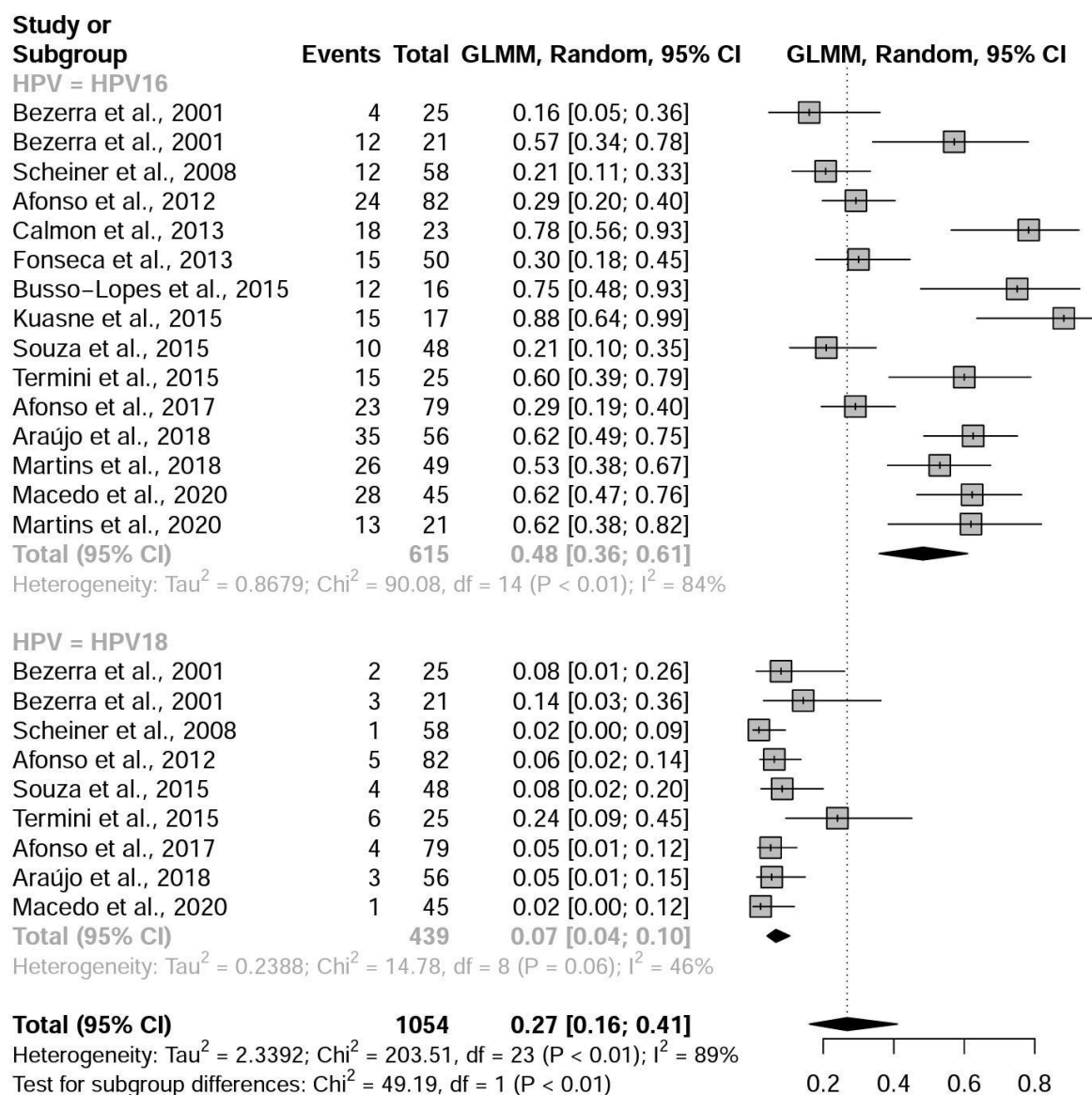
Figura 3: Prevalência combinada de HPV no câncer de pênis de acordo com a região geográfica



c) Prevalência do HPV16 e HPV18 no câncer de pênis no Brasil

Uma vez que o HPV16 e HPV18 são os genótipos de alto risco oncogênico mais prevalentes nos cânceres associados ao HPV no mundo, bem como os mais contemplados nas vacinas anti-HPV, a prevalência desses dois genótipos foi avaliada de forma combinada neste estudo. A prevalência combinada do HPV16 foi de 48,0% (95% CI: 36,0-61,0%; I²= 84%) e do HPV18 foi 7,0% (95% CI: 4,0-10,0%; I²= 46%) (Figura 4).

Figura 4: Prevalência combinada do HPV16 e do HPV18 no câncer de pênis no Brasil presente nos estudos analisados



d) Prevalência combinada dos dez genótipos de HPV mais prevalentes no câncer de pênis no Brasil

De acordo com a metanálise realizada, o HPV16 foi o genótipo mais prevalente no câncer de pênis no Brasil, com uma prevalência combinada de 48,0% (95% CI: 36,0-61,0%; I²= 84%), seguida pelo HPV6 (8,0%) (95% CI: 4,0-15,0%; I²=75%); HPV11 (8,0%) (95% CI: 3,0-17,0%; I²= 89%); HPV18 (7,0%) (95% CI: 4,0-10,0%; I²= 46%); HPV51 (6,0%) (95% CI: 3,0-12,0%; I²=0%); HPV59 (6,0%) (95% CI: 2,0-21,0%; I²=70%); HPV74 (6,0%) (95% CI: 2,0-17,0%; I²= 61%); HPV31 (5,0%) (95% CI: 3,0-8,0%; I²= 21%); HPV35 (5,0%) (95% CI:

3,0-10,0%; $I^2 = 19\%$); e HPV68 (5,0%) (95% CI: 1,0-27,0%; $I^2 =$ não aplicável) (Figura 5). A distribuição genotípica dos dez genótipos HPV mais prevalentes no câncer de pênis no Brasil é mostrada na figura 5.

Figura 5: Prevalência combinada dos dez genótipos mais prevalentes no câncer de pênis no Brasil presente nos estudos analisados

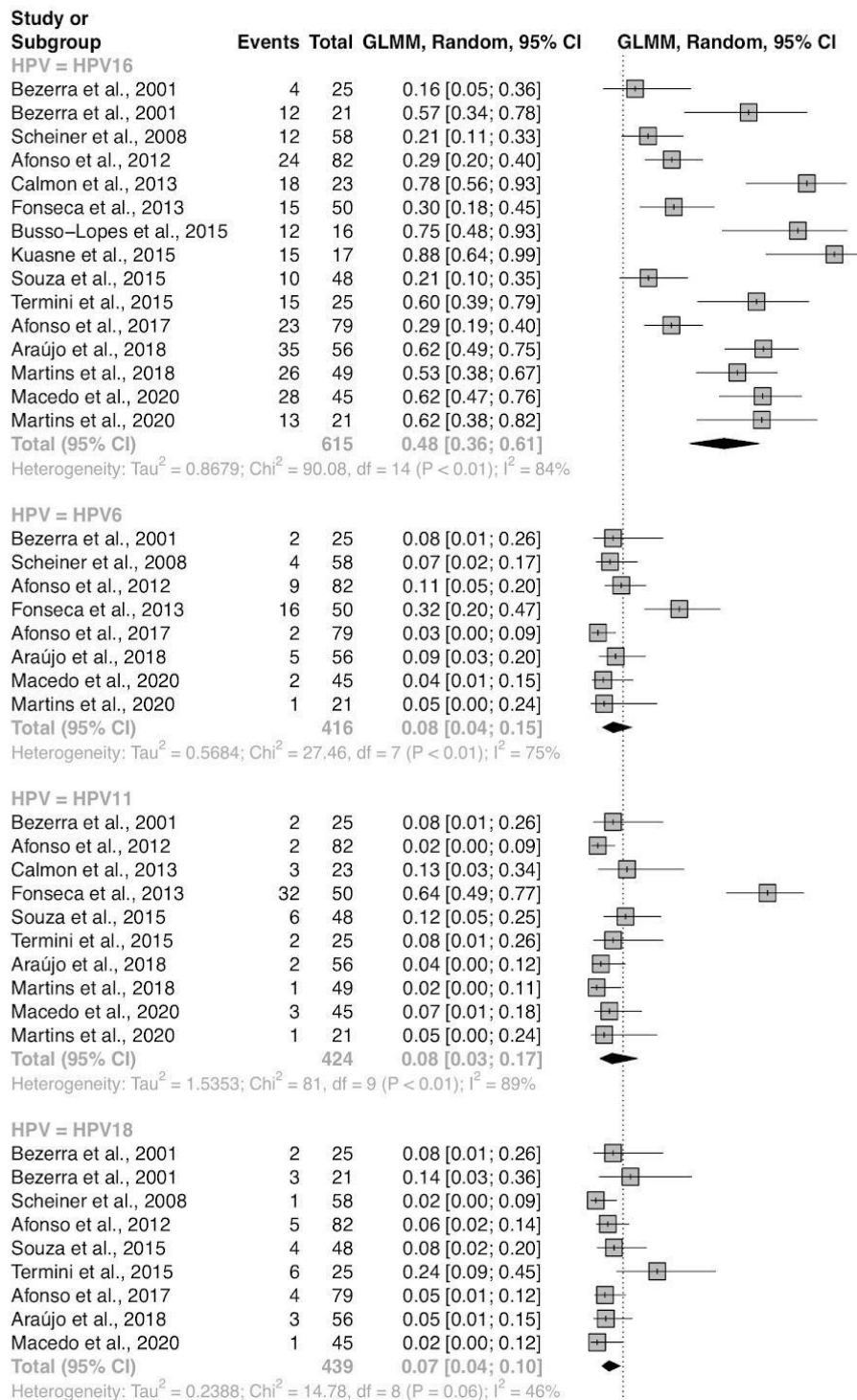
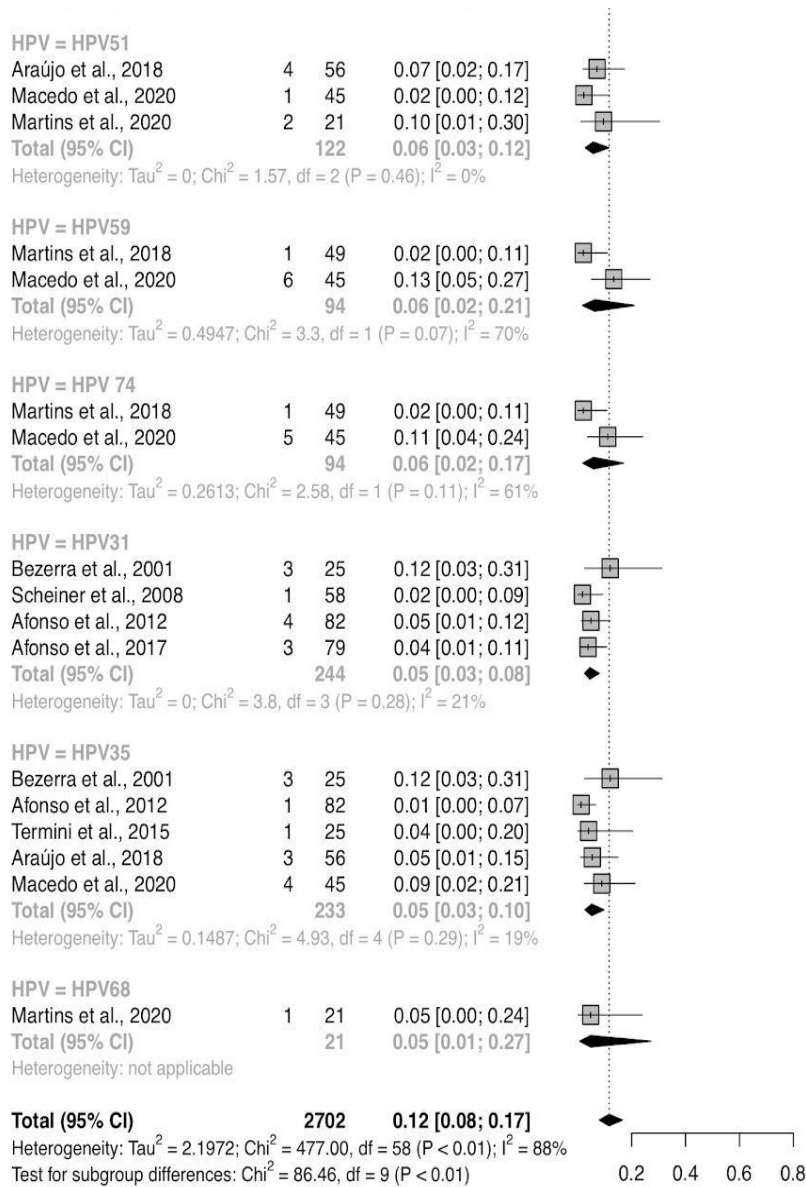


Figura 5: Prevalência combinada dos dez genótipos mais prevalentes no câncer de pênis no Brasil presente nos estudos analisados (continuação)



DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática e metanálise incluiu 15 estudos que avaliaram a prevalência do DNA HPV e a distribuição genotípica do vírus no câncer de pênis de 1.250 pacientes do Brasil, dos quais mais da metade (615 casos) eram positivos para o DNA do HPV, resultando em uma prevalência combinada de qualquer HPV de 52,0% (95% CI: 40,0 - 63,0%). Nossos resultados reafirmam a importante contribuição do HPV no câncer de pênis nas diferentes regiões do Brasil, uma vez que a prevalência combinada variou de 31% (95% CI: 24,0 -38,0%), no Centro-Oeste, a 79% (95% CI: 64,0 -89,0%), no Nordeste do país, uma região que exibe uma das maiores taxas de incidência do câncer de pênis no mundo (VIEIRA et al., 2020).

Uma metanálise anterior avaliou a prevalência do DNA do HPV em cânceres genitais, exceto o câncer de colo uterino, no Brasil, e demonstrou uma prevalência combinada do DNA do HPV de 42,0% no câncer do pênis (PEDER et al., 2018). Esta prevalência combinada é um pouco menor que a encontrada em nosso estudo, entretanto, a metanálise de PEDER et al. (2018) incluiu somente oito estudos publicados no período de 2008 a 2015, considerando 320 pacientes com câncer de pênis, sendo a maioria dos casos provenientes da região Sudeste e Nordeste. Nossa metanálise incluiu um número maior de pacientes (1250 pacientes), estudos mais recentes (2001 a 2020) e mais representativos das diferentes regiões geográficas do país.

Outra metanálise avaliou 52 estudos de vários países, incluindo 4.199 pacientes com câncer de pênis e demonstrou uma prevalência combinada de DNA HPV de 50,8% (95% CI: 44,8 – 56,7%) (OLESEN et al., 2018). O estudo mostrou ainda que as maiores prevalências de DNA de HPV em câncer de pênis foram encontradas em pacientes da América do Sul, reafirmando os resultados encontrados em nossa metanálise.

Uma vez que o Brasil é um país de dimensões continentais, discrepâncias entre os valores de prevalência combinada de HPV em câncer de pênis em diferentes regiões geográficas eram esperados. As maiores prevalências combinadas de HPV em câncer de pênis foram identificadas na região Nordeste (79%) e na região Norte (54%). Essa variabilidade pode ser explicada por diferenças socioeconômicas que refletem diferenças na incidência do câncer de pênis e na prevalência da infecção pelo HPV, mesmo dentro do Brasil. A região Nordeste (5,7%) e a região Norte (3,8%) apresentam as maiores incidências de câncer de pênis no Brasil,

ambas as regiões menos desenvolvidas do país, superando a região economicamente mais desenvolvida - região Sudeste, que apresenta incidência de (1,2%) (VIEIRA et al., 2020). Altas taxas de infecção pelo HPV na população em geral também são descritas nas regiões Norte e Nordeste do Brasil (Estudo POP-Brasil, 2017).

O HPV 16 e HPV 18 são os genótipos mais prevalentes no câncer do colo do útero no mundo todo (BRUNI et al., 2021). Entretanto, no câncer de pênis, essa prevalência parece ser diferente. Um importante estudo retrospectivo internacional, conduzido por Alemany et al. (2016), demonstrou que os cinco genótipos de HPV mais prevalentes no câncer de pênis eram o HPV16 (62,9%), HPV6 (3,6%), HPV35 (2,7%), HPV45 (2,7%) e HPV59 (1,2%), com o HPV18 em sexto lugar (1,2%) (ALEMANY ET AL., 2016). A metanálise conduzida por Olesen et al. (2018) mostrou que o HPV16 era o tipo mais prevalente no câncer de pênis (68,3%), seguido pelo HPV6 (8,1%), HPV18 (6,9%), HPV11 (5,4%) e HPV33 (2,2%) (OLESEN et al., 2018).

A metanálise de Peder et al. (2018), conduzida em pacientes brasileiros, mostrou que o HPV16 também era o tipo mais prevalente no câncer de pênis (51,0%), seguido pelo HPV6 (17,0%), HPV11 (15,0%), HPV18 (8,0%) e HPV45 (6,0%) (PEDER et al., 2018). De acordo com os nossos resultados o HPV16 foi o genótipo mais prevalente no câncer de pênis no Brasil, com uma prevalência combinada de 48,0%, seguida pelo HPV6 (8,0%), HPV11 (8,0%), HPV18 (7,0%) e HPV51 (6,0%). Variações na distribuição genotípica do HPV em câncer de pênis são observadas nos diferentes estudos. Embora o HPV16 esteja associado à maioria dos casos diagnosticados no Brasil e no mundo, outros genótipos considerados de baixo risco oncogênico, como o HPV6 e HPV11, estiveram presentes em uma proporção considerável dos casos analisados em nossa metanálise e devem ser observados com atenção no sentido de acompanhar esse tipo de infecção em pacientes do sexo masculino e planejar melhor as medidas de prevenção do câncer de pênis em nosso país.

Os dados de prevalência combinada e distribuição genotípica apresentados em nosso estudo mostram-se representativos, uma vez que compreenderam resultados de 1250 pacientes oriundos de diferentes regiões geográficas. A região Sudeste, a mais populosa, compreendeu a maioria dos casos (752 casos), a região Nordeste, que apresenta as maiores incidências de câncer de pênis no país (186 casos), a região Norte (129 casos) e a região Centro-Oeste (183

casos) analisados em um único estudo. Há que se ressaltar que a região Sul, no entanto, não foi contemplada em nenhum dos estudos incluídos.

Duas vias de carcinogênese são descritas para o câncer de pênis, sendo uma associada à infecção pelo HPV e outra independente do HPV. No carcinoma peniano associado à infecção pelo HPV, as oncoproteínas E6 e E7, expressas pelos HPV de alto risco, estão envolvidas na inativação de duas proteínas supressoras de tumor, p53 e proteína do retinoblastoma (pRb), resultando em aumento da proliferação celular, resistência à apoptose e perda da diferenciação celular (MEDEIROS-FONSECA et al., 2021). Na via independente da infecção pelo HPV, acredita-se que a inflamação crônica, resultante da exposição prolongada ao esmegma, progride para lesões precursoras irritativas, que também evoluem para neoplasia. Nessas condições, as células lesadas passam a produzir espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (ROS/RNS) envolvidas no surgimento e evolução do câncer (MACEDO et al., 2020).

Os carcinomas de pênis associados ao HPV incluem predominantemente os subtipos histológicos reconhecidos como carcinomas de células escamosas basalóides, papilares basalóides, verrucosos, verrucosos basalóides e de células claras. A Organização Mundial da Saúde recomenda subclassificar o carcinoma de células escamosas do pênis em carcinomas relacionados ao HPV e carcinomas não-relacionados ao HPV, bem como seus subtipos especiais com relevância clínico-patológica e molecular distinta. Entretanto, mais estudos são necessários para determinar o valor do HPV como marcador prognóstico em carcinomas penianos (CUBILLA et al., 2016).

Algumas limitações podem ser evidenciadas em nossa metanálise. Uma delas diz respeito à falta de classificação dos carcinomas de pênis de acordo com seus respectivos tipos histológicos, uma vez que os estudos analisados e incluídos não apresentaram essa classificação. A carência de estudos sobre os tipos histológicos e suas associações com o HPV na casuística brasileira limita esta avaliação e análise. Outra limitação importante é a ausência da distribuição dos casos positivos e negativos para o HPV de acordo com a faixa etária. Ademais, os estudos carecem de descrição acerca das infecções múltiplas, descrevendo em detalhes os genótipos envolvidos.

Outra limitação importante do nosso estudo diz respeito à prevalência e distribuição genotípica do HPV na neoplasia intraepitelial peniana (NIP). Somente dois estudos acerca

desse tema foram encontrados durante a revisão de literatura (DA SILVA et al., 2017 e SUDENGA et al., 2017). Em conjunto, os dois estudos analisaram 12 amostras de NIP, sendo todas positivas para o DNA do HPV. O genótipo mais prevalente nos dois estudos também foi o HPV16, presente em quatro casos, e o HPV6 também presente em quatro casos. Diante da escassez de estudos sobre a genotipagem do HPV na neoplasia intraepitelial peniana no Brasil, resolvemos não incluir essa variável em nossa metanálise.

Este estudo apresentou uma estimativa robusta, uma vez que incluiu um grande número de casos para um único país, retratando a prevalência e distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis no Brasil. Uma vez que a vacina contra o HPV, disponível no Sistema Único de Saúde no Brasil, é vacina quadrivalente que protege contra os genótipos HPV6, HPV11, HPV16 e HPV18, acredita-se que uma parcela significativa dos cânceres de pênis pode ser prevenidas por meio desta vacina. Entretanto, a vacina nonavalente, que além dos quatro genótipos, também protege contra os genótipos 31, 33, 45, 52 e 58, já foi aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diante dessas informações, é possível inferir que no Brasil, a vacina nonavalente certamente traria maior proteção contra o câncer de pênis, reforçando a necessidade de sua implementação.

Com base nos resultados obtidos nesta revisão sistemática e metanálise, é possível concluir que a prevalência combinada de HPV no câncer de pênis é alta (52,0%) e mais da metade dos casos analisados foi positiva para o DNA do HPV, traduzindo a importante contribuição do vírus na carcinogênese peniana. No Brasil, os dez genótipos mais prevalentes foram: HPV16, HPV6, HPV11, HPV18, HPV51, HPV59, HPV74, HPV31, HPV35, HPV68, respectivamente. De acordo com o estudo, foram abordadas todas as regiões brasileiras, exceto a região Sul que não foi contemplada em nenhum dos estudos incluídos e selecionados. Acerca das regiões geográficas, a região Nordeste apresentou a maior prevalência combinada, seguida pelas regiões Norte, Sudeste e Centro-Oeste.

O conhecimento sobre a prevalência e a distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis no Brasil, permite o planejamento de intervenções mais individualizadas e eficazes de acordo com as necessidades de cada região. Frente à alta prevalência de HPV nesses tumores e os genótipos de HPV mais prevalentes encontrados na presente metanálise, é possível inferir que a vacina profilática nonavalente traria maior proteção contra esse tipo de câncer. Entretanto, medidas educacionais, incluindo a higiene genital, a necessidade de circuncisão e

adesão ao programa de vacinação já existente certamente apresentam um impacto relevante no enfrentamento da doença. Ademais, é imprescindível que sejam realizados estudos em todas as regiões brasileiras, incluindo a região Sul, para que se obtenham dados mais completos sobre a associação do HPV ao câncer de pênis no Brasil, bem como estudos que avaliem a distribuição dos genótipos em função do tipo histológico e das diferentes faixas etárias.

CONCLUSÕES

- O HPV esteve associado com mais da metade (52%) dos cânceres de pênis no Brasil.
- A maior prevalência combinada de HPV no câncer de pênis foi observada na região Nordeste (79%), seguida da região Norte (54%), região Sudeste (44%) e Centro-Oeste (31%).
- O HPV16 foi o genótipo mais prevalente, seguido pelo HPV6, HPV11, HPV18, HPV51, HPV59, HPV74, HPV31, HPV35 e HPV68.
- A distribuição genotípica do HPV no câncer de pênis é semelhante à observada em outros países.
- A vacina profilática tetravalente contra o HPV, disponível no Sistema Único de Saúde no Brasil, oferece proteção contra uma parcela significativa dos cânceres de pênis, vez que protege contra os principais tipos de HPV associados a esses tumores e deve ser incentivada na população masculina, que ainda apresenta baixa adesão ao programa de vacinação.

REFERÊNCIAS

1. Afonso LA, Carestiatto FN, Ornellas AA, Ornellas P, Rocha WM, Cordeiro TI, Lisboa DC, Alves GB, Cavalcanti SMB. Human papillomavirus, Epstein-Barr virus, and methylation status of p16ink4a in penile cancer. *J Med Virol*. 2017 Oct;89(10):1837-1843. doi: 10.1002/jmv.24833. Epub 2017 May 23. PMID: 28403538.
2. Afonso LA, Moyses N, Alves G, Ornellas AA, Passos MR, Oliveira Ldo H, Cavalcanti SM. Prevalence of human papillomavirus and Epstein-Barr virus DNA in penile cancer cases from Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012 Feb;107(1):18-23. doi: 10.1590/s0074-02762012000100003. PMID: 22310531.
3. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, Tous S, Lloveras B, Hernández-Suarez G, Lonsdale R, Tinoco L, Alejo M, Alvarado-Cabrero I, Laco J, Guimerà N, Poblet E, Lombardi LE, Bergeron C, Clavero O, Shin HR, Ferrera A, Felix A, Germar J, Mandys V, Clavel C, Tzardi M, Pons LE, Wain V, Cruz E, Molina C, Mota JD, Jach R, Velasco J, Carrilho C, López-Revilla R, Goodman MT, Quint WG, Castellsagué X, Bravo I, Pawlita M, Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S; HPV VVAP study group. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol*. 2016 May;69(5):953-61. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26762611.
4. Bandini M, Ahmed M, Basile G, Watkin N, Master V, Zhu Y, Prakash G, Rodriguez A, Ssebakumba MK, Leni R, Cirulli GO, Ayres B, Compitello R, Pederzoli F, Joshi PM, Kulkarni SB, Montorsi F, Sonpavde G, Necchi A, Spiess PE. A global approach to improving penile cancer care. *Nat Rev Urol*. 2022 Apr;19(4):231-239. doi: 10.1038/s41585-021-00557-y. Epub 2021 Dec 22. Erratum in: *Nat Rev Urol*. 2022 Jan 18;: PMID: 34937881; PMCID: PMC8693593.
5. Bezerra AL, Lopes A, Landman G, Alencar GN, Torloni H, Villa LL. Clinicopathologic features and human papillomavirus dna prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol*. 2001 May;25(5):673-8. doi: 10.1097/00000478-200105000-00017. PMID: 11342782.
6. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer*. 2001 Jun 15;91(12):2315-21. PMID: 11413520.

7. Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Collado JJ, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC *Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre)*. *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 October 2021*).
8. Busso-Lopes AF, Marchi FA, Kuasne H, Scapulatempo-Neto C, Trindade-Filho JC, de Jesus CM, Lopes A, Guimarães GC, Rogatto SR. Genomic profiling of human penile carcinoma predicts worse prognosis and survival. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2015 Feb;8(2):149-56. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0284. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25502573.
9. Calmon MF, Mota MT, Babeto É, Candido NM, Girol AP, Mendiburu CF, Bonilha JL, Silvestre RV, Rosa BM, Thomé JA, Medeiros GH, Soares FA, Guimarães GC, de Arruda JG, Oliani SM, Villa LL, Vassallo J, Rahal P. Overexpression of ANXA1 in penile carcinomas positive for high-risk HPVs. *PLoS One*. 2013;8(1):e53260. doi: 10.1371/journal.pone.0053260. Epub 2013 Jan 14. PMID: 23341933; PMCID: PMC3544802.
10. Canete-Portillo S, Sanchez DF, Cubilla AL. Pathology of Invasive and Intraepithelial Penile Neoplasia. *Eur Urol Focus*. 2019 Sep;5(5):713-717. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.013. Epub 2019 Jul 6. PMID: 31288989..
11. Cecilio LC, Andrezza R, Carapinheiro G, Araújo EC, de Oliveira LA, Andrade Mda G, Meneses CS, Pinto NR, Reis DO, Santiago S, de Souza AL, Spedo SM. A Atenção Básica à Saúde e a construção das redes temáticas de saúde: qual pode ser o seu papel? [Primary healthcare and the construction of thematic health networks: what role can they play?]. *Cien Saude Colet*. 2012 Nov;17(11):2893-902. Portuguese. doi: 10.1590/s1413-81232012001100006. PMID: 23175296.
12. Cubilla AL, Velazquez EF, Amin MB, Epstein J, Berney DM, Corbishley CM; Members of the ISUP Penile Tumor Panel. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. *Histopathology*. 2018 May;72(6):893-904. doi: 10.1111/his.13429. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29105175.
13. da Costa Nunes JF, Pires S, Chade DC. Human papillomavirus vaccination and prevention of intraepithelial neoplasia and penile cancer: review article. *Curr Opin Urol*. 2020 Mar;30(2):208-212. doi: 10.1097/MOU.0000000000000730. PMID: 31972636

14. da Silva RJC, Sudenga SL, Sichero L, Baggio ML, Galan L, Cintra R, Torres BN, Stoler M, Giuliano AR, Villa LL. HPV-related external genital lesions among men residing in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2017 Jul-Aug;21(4):376-385. doi: 10.1016/j.bjid.2017.03.004. Epub 2017 Apr 8. PMID: 28399426; PMCID: PMC6561086.
15. darent J, Luckett R, Feldman S. HPV vaccination and the effects on rates of HPV-related cancers. *Curr Probl Cancer.* 2018 Sep;42(5):493-506. doi: 10.1016/j.currproblcancer.2018.06.004. Epub 2018 Jun 23. PMID: 30041818.
16. de Araújo LA, De Paula AAP, de Paula HDSC, Ramos JEP, de Oliveira BR, De Carvalho KPA, Guimarães RA, de Alencar RCG, Duarte ECB, Rabelo Santos SH, Saddi VA, Carneiro MADS. Human papillomavirus (HPV) genotype distribution in penile carcinoma: Association with clinic pathological factors. *PLoS One.* 2018 Jun 27;13(6):e0199557. doi: 10.1371/journal.pone.0199557. PMID: 29949632; PMCID: PMC6021089.
17. Estudo Epidemiológico sobre a Prevalência Nacional de Infecção pelo HPV (POP-Brasil): Resultados preliminares. Associação Hospitalar Moinhos de Vento, Porto Alegre, 2017
18. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). *Global Cancer Observatory: Cancer Today.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [22 May 2022].
19. Fonseca AG, Soares FA, Burbano RR, Silvestre RV, Pinto LO. Human Papilloma Virus: Prevalence, distribution and predictive value to lymphatic metastasis in penile carcinoma. *Int Braz J Urol.* 2013 Jul-Aug;39(4):542-50. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.04.12. PMID: 24054382.
20. Held-Warmkessel J. Penile cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2012 Aug;28(3):190-201. doi: 10.1016/j.soncn.2012.05.008. PMID: 22846487.
21. Iorga L, Dragos Marcu R, Cristina Diaconu C, Maria Alexandra Stanescu A, Pantea Stoian A, Liviu Dorel Mischianu D, Surcel M, Bungau S, Constantin T, Boda D, Fekete L, Gabriel Bratu O. Penile carcinoma and HPV infection (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Jul;20(1):91-96. doi: 10.3892/etm.2019.8181. Epub 2019 Nov 11. PMID: 32518604; PMCID: PMC7273896.

22. Korkes Fernando, Rodrigues Antônio F S, Baccaglioni Willy, Cunha Frederico T S, Slongo Julio, Spiess Philippe, Glina Sidney. Tendências e carga econômica do câncer de pênis no sistema público de saúde brasileiro. *Scielo Brasil* [Internet]. 2020 Nov 06 [cited 2022 May 15];18 DOI https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020AO5577. Available from: <https://www.scielo.br/j/eins/a/PNXgT5GZnb49QjC8L3hfVnz/?lang=pt>
23. Kuasne H, Cólus IM, Busso AF, Hernandez-Vargas H, Barros-Filho MC, Marchi FA, Scapulatempo-Neto C, Faria EF, Lopes A, Guimarães GC, Herceg Z, Rogatto SR. Genome-wide methylation and transcriptome analysis in penile carcinoma: uncovering new molecular markers. *Clin Epigenetics*. 2015 Apr 18;7(1):46. doi: 10.1186/s13148-015-0082-4. PMID: 25908946; PMCID: PMC4407795.
24. Macedo J, Silva E, Nogueira L, Coelho R, da Silva J, Dos Santos A, Teixeira-Júnior AA, Belfort M, Silva G, Khayat A, de Oliveira E, Dos Santos AP, Cavalli LR, Pereira SR. Genomic profiling reveals the pivotal role of hrHPV driving copy number and gene expression alterations, including mRNA downregulation of TP53 and RB1 in penile cancer. *Mol Carcinog*. 2020 Jun;59(6):604-617. doi: 10.1002/mc.23185. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32212199. FON
25. Martins VA, Pinho JD, Teixeira Júnior AAL, Nogueira LR, Silva FF, Maulen VE, Khayat AS, Calixto JRR, Costa HA, Ramalho LNZ, Silva GEB. P16INK4a expression in patients with penile cancer. *PLoS One*. 2018 Oct 12;13(10):e0205350. doi: 10.1371/journal.pone.0205350. PMID: 30312320; PMCID: PMC6185731.
26. Martins VDCA, Cunha IW, Figliuolo G, Rondon HHMF, de Souza PM, Torres Silva FL, Torres Silva GL, de Souza Bastos M, de Castro DB, Santana MF, Ramasawmy R, Levi JE, Torres KL. Presence of HPV with overexpression of p16INK4a protein and EBV infection in penile cancer-A series of cases from Brazil Amazon. *PLoS One*. 2020 May 6;15(5):e0232474. doi: 10.1371/journal.pone.0232474. PMID: 32374757; PMCID: PMC7202603.
27. Medeiros-Fonseca B, Cubilla A, Brito H, Martins T, Medeiros R, Oliveira P, Gil da Costa RM. Experimental Models for Studying HPV-Positive and HPV-Negative Penile Cancer: New Tools for An Old Disease. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 26;13(3):460. doi: 10.3390/cancers13030460. PMID: 33530343; PMCID: PMC7865362.
28. Olesen TB, Sand FL, Rasmussen CL, Albieri V, Toft BG, Norrild B, Munk C, Kjær SK. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16INK4a in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*.

- 2019 Jan;20(1):145-158. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30682-X. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30573285.
29. Peder LD, Silva CM, Boeira VL, Plewka J, Turkiewicz M, Consolaro MEL, Sela VR, Boer CG, Gimenes F, Teixeira JJV. Association between Human Papillomavirus and Non-cervical Genital Cancers in Brazil: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Sep 26;19(9):2359-2371. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2359. PMID: 30255688; PMCID: PMC6249444.
30. Prevenção [Internet]. Site da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa: Anvisa; 2017 Dec 26. Registrada vacina do HPV contra 9 subtipos do vírus; [cited 2022 May 14]; Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2017/registrada-vacina-do-hpv-contra-9-subtipos-do-virus>
31. Reis AA, Paula LB, Paula AA, Saddi VA, Cruz AD. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis [Clinico-epidemiological aspects associated with penile cancer]. *Cien Saude Colet.* 2010 Jun;15 Suppl 1:1105-11. Portuguese. doi: 10.1590/s1413-81232010000700018. PMID: 20640268.
32. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ. Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *Int Braz J Urol.* 2008 Jul-Aug;34(4):467-74; discussion 475-6. doi: 10.1590/s1677-55382008000400009. PMID: 18778498.
33. Sichero L, Giuliano AR, Villa LL. Human Papillomavirus and Genital Disease in Men: What We Have Learned from the HIM Study. *Acta Cytol.* 2019;63(2):109-117. doi: 10.1159/000493737. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30799416.
34. Soares A, de Carvalho IT, da Fonseca AG, Alencar AM Jr, Leite CHB, Bastos DA, Soares JPH, Leite KRM, Filho MRB, Coelho RWP, Cavallero SRA, de Cassio Zequi S, de Ribamar Rodrigues Calixto J. Penile cancer: a Brazilian consensus statement for low- and middle-income countries. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 Dec;146(12):3281-3296. doi: 10.1007/s00432-020-03417-1. Epub 2020 Oct 26. PMID: 33104884; PMCID: PMC7679332.
35. Sousa ID, Vidal FC, Branco Vidal JP, de Mello GC, do Desterro Soares Brandão Nascimento M, Brito LM. Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. *BMC Urol.* 2015 Feb 24;15(1):13. doi: 10.1186/s12894-015-0007-8. PMID: 25887354; PMCID: PMC4349728.
36. Spiess PE, Dhillon J, Baumgarten AS, Johnstone PA, Giuliano AR. Pathophysiological basis of human papillomavirus in penile cancer: Key to prevention and delivery of more

- effective therapies. *CA Cancer J Clin.* 2016 Nov 12;66(6):481-495. doi: 10.3322/caac.21354. Epub 2016 Jun 17. PMID: 27314890.
37. Sudenga SL, Torres BN, Fulp WJ, Silva R, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Ingles DJ, Stoler M, Messina JL, Abrahamsen M, Baggio ML, Salmeron J, Quiterio M, Giuliano AR. Country-specific HPV-related genital disease among men residing in Brazil, Mexico and The United States: The HIM study. *Int J Cancer.* 2017 Jan 15;140(2):337-345. doi: 10.1002/ijc.30452. Epub 2016 Oct 20. PMID: 27681815; PMCID: PMC5687823.
38. Termini L, Fregnani JH, Boccardo E, da Costa WH, Longatto-Filho A, Andreoli MA, Costa MC, Lopes A, da Cunha IW, Soares FA, Villa LL, Guimarães GC. SOD2 immunoexpression predicts lymph node metastasis in penile cancer. *BMC Clin Pathol.* 2015 Mar 3;15:3. doi: 10.1186/s12907-015-0003-7. PMID: 25745358; PMCID: PMC4350326.
39. Thomas A, Necchi A, Muneer A, Tobias-Machado M, Tran ATH, Van Rompuy AS, Spiess PE, Albersen M. Penile cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Feb 11;7(1):11. doi: 10.1038/s41572-021-00246-5. PMID: 33574340
40. Vieira CB, Teixeira-Júnior A, Feitoza L, Pinho J, Calixto J, do Nascimento FSMS, Campos MAG, Lages J, Junior AMA, Soares F, Cunha I, Silva GEB. A cohort study among 402 patients with penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil with the highest worldwide incidence. *BMC Res Notes.* 2020 Sep 18;13(1):442. doi: 10.1186/s13104-020-05283-z. PMID: 32948228; PMCID: PMC7501695.

