

Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis

Clinico-epidemiological aspects associated with penile cancer

Angela Adamski da Silva Reis¹
Leonardo Barcelos de Paula²
Adriano Augusto Peclat de Paula³
Vera Aparecida Saddi⁴
Aparecido Divino da Cruz⁵

Abstract *The general objective of this article is to review the current literature regarding the epidemiology, biological behavior and risk factors for penile cancer development, such as HPV infection. Phimosis and chronic irritation related to poor hygiene are commonly associated with penile cancer, whereas neonatal circumcision reduces the relative risk for the disease. There is strong evidence that HPV types 16 and 18 are associated with penile carcinoma in as many as 50% of cases. Patients with penile lesions should undergo physical examination, which is often sufficient to diagnose and to define tumor staging as well as contributes to decision-making regarding therapeutic approaches and case management.*
Key words *Penile cancer; Risk factor; Human papillomavirus (HPV), Epidemiology*

Resumo *O objetivo desta revisão bibliográfica foi descrever a epidemiologia, o comportamento biológico dos tumores e os fatores de risco para o câncer de pênis, como a infecção pelo HPV. A fimose e os processos de irritação crônica relacionados à má higiene estão comumente associados com esse tumor; enquanto a circuncisão neonatal protege contra a aparição da doença. Existe forte evidência da associação dos HPV 16 e 18 com o carcinoma peniano em mais de 50% dos casos. Pacientes com lesões penianas suspeitas devem se submeter ao exame físico, geralmente sendo este suficiente para determinar o diagnóstico e o estadiamento, assim como auxiliar na escolha terapêutica.*
Palavras-chave *Câncer de pênis, Fatores de risco, Papilomavírus humano (HPV), Epidemiologia*

¹ Departamento de Biologia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás. 1ª Av. 1440, Área IV, Bloco L, Setor Universitário. 74605-010 Goiânia GO. angeladamski@gmail.com

² Centro Regional de Hemoterapia, Hemocentro de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.

³ Serviço de Urologia do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás (ACCG).

⁴ Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

⁵ Núcleo de Pesquisas Replicon, Departamento de Biologia, Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

Introdução

O câncer de pênis é uma neoplasia rara, que atinge aproximadamente 1/100.000 homens nos países desenvolvidos^{1,2}. A alta incidência é observada em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, onde é mais elevada nas regiões Norte e Nordeste³, acometendo principalmente homens na terceira idade, independentemente de sua origem étnica^{1,4}. No entanto, indivíduos jovens também podem ser afetados, uma vez que aproximadamente 22% dos casos são registrados em pacientes com idades inferiores a quarenta anos. A doença acomete indivíduos de baixo nível social, com maus hábitos de higiene e não circuncidados, tendo como principal fator de risco a fimose, e muitas vezes está associada ao papilomavírus humano (HPV)⁴.

A infecção pelo HPV é a doença sexualmente transmissível encontrada com mais frequência entre os indivíduos sexualmente ativos, envolvendo diversos fatores de risco⁵. Estudos epidemiológicos têm demonstrado a associação etiológica entre o HPV e o carcinoma de cérvix uterina⁶⁻⁸, sendo o homem considerado um importante fator propagador do vírus⁹.

O avanço das técnicas de detecção moleculares possibilita a detecção do genoma do HPV em diversos tecidos, incluindo as células neoplásicas malignas penianas^{10,11}. A presença do HPV em carcinomas de pênis foi demonstrada pela primeira vez, no Brasil, na década de oitenta, por Villa e Lopes¹². Estudos moleculares demonstram que mais de 50% dos carcinomas de pênis apresentam DNA de HPV, prevalecendo os tipos virais oncogênicos 16 e 18^{13,14}. Contudo, a carência em estudos sobre a associação entre HPV e carcinomas penianos é grande, devido à neoplasia ser considerada rara.

Epidemiologia e fatores de risco

Em países onde a circuncisão neonatal é um hábito cultural, verifica-se que a incidência do carcinoma de células escamosas do pênis (CCE) é baixa^{2,15,16}. A higiene adequada e a circuncisão precoce previnem a ocorrência da neoplasia na idade adulta. A história de fimose é encontrada em aproximadamente 85% dos pacientes com câncer de pênis, estando associada às lesões pré-cancerígenas^{2,4}.

Os tipos histológicos mais comuns de câncer de pênis incluem o carcinoma de origem escamosa e o carcinoma *in situ*. Este último é conhe-

cido como eritroplasia de Queyrat e doença de Bowen, que se apresentam na forma de modificações celulares epiteliais não invasivas^{2,17}. O CCE é o tipo histológico mais comum e representa 95% dos casos, sendo que seu prognóstico relaciona-se com o estadiamento do tumor^{1,2,4,17}.

Estudos em câncer de pênis têm demonstrado a associação do HPV com lesões benignas e malignas^{3,4}. A associação entre infecção por HPV e tumor peniano levanta considerações sobre o papel do HPV na etiologia do câncer de pênis. Evidências sugerem que pacientes infectados com os tipos virais oncogênicos 16, 18, 31 e 33 apresentam uma predisposição para o desenvolvimento do CCE^{3,17-19}. Em muitos indivíduos, o HPV causa o condiloma acuminado. Entretanto, alguns homens podem ser portadores totalmente assintomáticos do vírus, enquanto outros abrigam lesões intrauretrais desconhecidas ao próprio paciente, tornando-se uma fonte potencial de transmissão para parceiros sexuais¹⁴.

O HPV é capaz de alterar o ciclo celular pela expressão das proteínas virais E6 e E7 na inativação e na eliminação dos produtos de genes supressores de tumor (p53 e Rb). A perda das funções de ambas as proteínas responsáveis pela supressão tumoral contribui para a progressão do processo neoplásico. Em geral, a atividade de Rb é inibida pela proteína viral E7, enquanto a p53 é degradada subsequentemente à ligação com a proteína viral E6^{7,20,21}. As interações entre as proteínas virais e as proteínas celulares alteram o controle do ciclo celular, fazendo da infecção viral um potente fator de iniciação e promoção de tumores. Todas as variáveis envolvidas na carcinogênese devem ser avaliadas em conjunto, a fim de estabelecer os riscos relativos e o prognóstico da infecção⁷.

O Brasil é considerado um país de alta incidência de câncer de pênis, sendo os tipos virais 16 e 18 os mais prevalentes^{22,23}. Villa e Lopes¹² detectaram a presença de HPV em 44% das amostras de carcinomas penianos, avaliadas por *Southern blotting* sendo os HPVs 18 e 11 os tipos virais encontrados. Dados da literatura apoiam a associação do genoma do HPV com os casos de câncer de pênis, demonstrando a presença do vírus em 15 a 71% dos casos^{2,14,22-25}. No entanto, em função da existência dos diversos subtipos virais, sugere-se que outros tipos de HPVs devem ser avaliados para o esclarecimento da patogênese nos tumores de pênis.

Adicionalmente, é necessário intensificar as campanhas de prevenção, repassando à população em geral o conhecimento sobre a associação

dos maus hábitos de higiene e o efeito carcinogênico da fimose e da infecção pelo HPV. Campanhas de prevenção podem diagnosticar o câncer de pênis nos estágios iniciais, reduzir a incidência e a severidade da doença, como também proporcionar maiores chances de cura e aumento da sobrevida¹⁰.

Estadiamento do câncer de pênis

O sistema de classificação e estadiamento do câncer foram propostos devido à necessidade de se uniformizar a terminologia utilizada. A correta descrição clínica e a classificação histopatológica

das neoplasias malignas auxiliam os profissionais no planejamento do tratamento, oferecem indicação do prognóstico, auxiliam na avaliação dos resultados do tratamento e, ainda, contribuem para a pesquisa contínua acerca da doença²⁶. O sistema de estadiamento TNM oferece informações relacionadas ao tamanho do tumor, à quantidade e tamanho dos nódulos regionais acometidos e, finalmente, à presença de metástase à distância. As informações combinadas sobre tumor, nódulos linfáticos e metástase determinam o estadiamento, que é descrito em números romanos, variando de I a IV^{27,28}. Dois sistemas são usados em câncer de pênis, incluindo a classificação de Jackson¹⁸ (Tabela 1) e o sistema TNM²⁹ (Tabela 2).

Tabela 1. Classificação de Jackson para o estadiamento do câncer de pênis.

Estágio I	Encontra-se circunscrito à glândula e ao prepúcio, sem envolvimento do corpo do pênis ou do corpo cavernoso.
Estágio II	Apresenta invasão do corpo cavernoso do pênis, mas sem disseminação para os linfonodos, conforme exame clínico.
Estágio III	Apresenta disseminação clínica nos linfonodos regionais da virilha. A possibilidade de cura depende do número e da extensão dos nodos envolvidos.
Estágio IV	É de natureza invasiva, apresentando extenso envolvimento dos linfonodos, sem possibilidade de intervenção cirúrgica, na virilha e/ou metástases distantes.

Tabela 2. Sistema TNM – proposto pela UICC/AJCC para estadiamento do câncer de pênis.

Estágio	Descrição
Tumor (T)	
Tx	Tumor primário não é passível de avaliação
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Tumor verrucoso não invasivo
T1	Tumor invade tecido conectivo subepitelial
T2	Tumor invade corpo cavernoso
T3	Tumor invade a uretra ou a próstata
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
Linfonodos regionais (N)	
NX	Linfonodos regionais não são passíveis de avaliação
N0	Sem evidências de infiltração
N1	Metástase unical
N2	Metástase múltiplas ou bilaterais superficiais
N3	Metástase em linfonodos profundos pélvicos ou inguinais
Metástase distante (M)	
MX	Presença de metástases distantes não é passível de avaliação
M0	Nenhuma metástase distante
M1	Metástase à distância

Apresentação clínica e tratamento

A queixa do paciente com câncer de pênis é comumente relacionada à presença de lesão vegetante ou de áreas de ulceração peniana. As lesões variam quanto às dimensões, e, com frequência, o paciente procura o atendimento médico tardiamente, por falta de recursos locais ou mesmo por temer o tratamento cirúrgico³⁰.

Como o pênis é formado por tecidos que incluem pele, nervos, musculatura e vasos sanguíneos, a apresentação clínica do tumor depende das diferenças histológicas presentes no órgão. Assim, diferentes tipos de neoplasias podem ser detectados de acordo com a célula afetada. A diferença celular em nível histológico determina o tipo de câncer, como também o tratamento⁴. A primeira etapa no diagnóstico histológico da malignidade é a confirmação do diagnóstico e a avaliação da profundidade da invasão por biópsia e análise de microscopia^{4,31}.

A fimose pode obscurecer o tumor, mascarando o diagnóstico. Em geral, a sintomatologia inclui o sangramento e mau cheiro da genitália. Todas as lesões penianas, particularmente aquelas em que o paciente apresenta o prepúcio não retrátil, requerem uma atenção especial e devem ser investigadas com suspeita de neoplasia. A biópsia nesses casos é uma importante forma de diagnóstico. Em lesões grandes, o diagnóstico é obtido por biópsia incisional^{4,32}.

O tratamento do câncer de pênis é baseado na extensão do tumor primário e na sua classificação, estabelecidas pela análise histopatológica a partir da biópsia da lesão. A terapia antibiótica inicia-se antes da biópsia e continua com a terapia cirúrgica, estendendo-se por quatro a seis semanas. Uma vez que o diagnóstico do tecido é confirmado, os tumores superficiais pequenos podem, com sucesso, ser tratados por meio de excisão cirúrgica local, quimioterapia, cirurgia a **laser** ou terapia de radiação superficial^{33,34}.

As lesões metastáticas que envolvem o corpo cavernoso são ocasionadas frequentemente por nódulos múltiplos e palpáveis^{30,35-37}. O tratamento de tumores com extensão maior e invasão dos nódulos regionais é controlado com cirurgia ou radioterapia. Porém, tumores profundamente invasivos, particularmente aqueles com lesões que envolvem o eixo distal ou que deformam a glândula, são controlados geralmente por penectomia parcial. Lesões mais extensivas ou tumores que envolvam a base e a parte uretral bulbar do pênis são controlados por penectomia total³⁰ ou requerem cistoprostatectomia, ou, ocasionalmente, es-

vaziamento pélvico anterior ou total, com diversificação urinária. Os pacientes que apresentam metástase inguinal devem ser submetidos à linfadenectomia pélvica na região afetada^{36,37}.

É fato conhecido que aproximadamente 20% dos tumores de pênis apresentam metástases linfonodais. Em contrapartida, 50% dos linfonodos clinicamente comprometidos não têm tumor e sim reação inflamatória³⁰. É recomendável que sejam feitos cortes de congelamento durante as linfadenectomias, o que poderia implicar o aumento da extensão da dissecação³⁸. As linfadenectomias inguinais parciais (linfonodos sentinelas ou superficiais), quando realizadas, são acompanhadas de estudo histopatológico, com o objetivo de avaliar o estadiamento e sugerir o tratamento terapêutico adequado³⁹. Os cortes de congelamento devem informar sobre a eventual presença de células neoplásicas, e o laudo definitivo do material deve ser elaborado posteriormente^{30,38}.

Os tumores penianos tendem a evoluir de maneira lenta, inicialmente superficial, invadindo a seguir o córion, o tecido esponjoso da glândula e os corpos cavernosos. A infiltração da uretra é rara e, em geral, ocorre apenas nas fases avançadas da evolução dos tumores dos corpos cavernosos. O comportamento biológico desses tumores tende a ser uniforme, com disseminação para linfonodos inguinais, linfonodos pélvicos e periaórticos, e raramente apresentam comprometimento visceral. Os pacientes não tratados ou cujo tratamento foi ineficaz, em geral, morrem por complicações secundárias às metástases inguinais, ou seja, hemorragias por lesões tumorais de grandes vasos ou processos sépticos^{36,38}.

A disseminação tumoral tem relação com as características histopatológicas da lesão primária. É fato reconhecido que lesões de grandes dimensões e com histologia desfavorável têm maior tendência à disseminação. O conhecimento desses aspectos histopatológicos tem importância fundamental no planejamento terapêutico, assim como no prognóstico dos pacientes. A padronização do exame anatomopatológico, assim como sua interpretação, é indispensável para o serviço clínico³⁰.

Estudos recentes confirmam a importância da classificação do tumor e do estadiamento para auxiliar no prognóstico e na terapêutica. Os tumores de classe I, limitados à pele e aos tecidos superficiais do pênis, são improváveis de se espalhar para a região inguinal. No entanto, as lesões de classe II ou III, com qualquer grau de invasão na estrutura peniana, possuem um risco significativo de metástases em linfonodos ingui-

nais e ilíacos, caracterizando a disseminação generalizada^{17,39}.

O diagnóstico, na maioria dos casos, é realizado em estágios avançados, sendo observada uma sobrevida geral baixa. Esse tipo particular de câncer apresenta portadores que vivenciam um processo de fragilização psicológica típica, devido ao binômio câncer de pênis e mutilação. O abandono do tratamento é um evento comum nesse tipo de câncer, sobretudo pelo fato de o tratamento de escolha ser a penectomia. O paciente penectomizado, no âmbito psicológico, perde a sua referência de masculinidade e, comumente, não retorna ao serviço de saúde para dar seguimento ao tratamento e controle da doença³³.

Conclusão

Considera-se fator de risco, para uma determinada doença, todo e qualquer fator que contribui para o surgimento dessa enfermidade. No entanto, a ocorrência de um ou mais fatores de risco não implica, necessariamente, na presença da doença. Para o câncer de pênis, epidemiologicamente, a não-realização de circuncisão, a presença de fimose, a higiene inadequada, as infecções virais e o comportamento sexual de risco são os principais fatores para o desenvolvimento da neoplasia⁴. O fato de a incidência de câncer de pênis ser maior em países em desenvolvimento do que em países desenvolvidos deve-se às cir-

cunstâncias socioeconômicas, além da dificuldade de acesso à saúde.

De todos os tumores urológicos, o carcinoma peniano constitui a analogia mais próxima do câncer de colo uterino. Estudos epidemiológicos demonstram estreita correlação entre os dois tipos de câncer. Mulheres cujos parceiros apresentam câncer de pênis possuem risco 2,8 a 3,2 vezes mais elevado para o desenvolvimento do câncer de colo uterino⁴⁰⁻⁴². Tais achados revelam o HPV como agente etiológico do carcinoma de cérvix uterina, tornando provável a associação entre o HPV e o câncer de pênis.

A melhor compreensão da histologia do tumor confere uma avaliação mais precisa para o prognóstico e a terapêutica da doença. O tratamento da neoplasia é sempre cirúrgico, com retirada da lesão e, em alguns casos, com a amputação parcial do membro e a retirada dos gânglios da região inguinal (primeiro sítio de metástase dessa doença). O diagnóstico precoce é fundamental para evitar o desenvolvimento da doença e a amputação, que acarretam consequências físicas, sexuais e psicológicas para o paciente.

O progresso no entendimento da etiologia e patogênese e o prognóstico mais acurado dos tumores malignos de pênis têm sido lentos devido à carência de estudos moleculares que investiguem as prováveis alterações genéticas, agentes biológicos e clínicos associados ao desenvolvimento e progressão dessa neoplasia.

Colaboradores

AAS Reis, LB Paula, AAP Paula, VA Saddy e AD Cruz participaram igualmente de todas as etapas da elaboração do artigo.

Referências

- Velazquez EF, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma: anatomic, pathologic and viral studies in Paraguay (1993-2007). *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29(4):185-198.
- Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile Cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54:369-391.
- Gil AO, Pompeo AC L, Golstein PJ, Saldanha LB, Mesquita JLB, Arap S. Analysis of the association between Human Papillomavirus with penile carcinoma. *Braz J Urol* 2001; 27(5):461-468.
- Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, Morante C, Meza L Baker M, Pow-Sang JM. Cancer of penis. *Canc Contr J* 2002; 9(4):305-314.
- Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira LC, Santos CC, Panetta K, Zeferino LC. Avaliação do parceiro sexual e risco de recidivas em mulheres tratadas por lesões genitais induzidas por Papilomavírus Humano (HPV). *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002; 24(5):315-320.
- Yu T, Ferber MJ, Cheung TH, Chung TK, Wong YF, Smith DI. The role of viral integration in the development of cervical cancer. *Canc Genet Cytogenet* 2005; 158(1):27-34.
- Boccardo E, Villa LL. Virus e Câncer. In: Ferreira CG, Rocha JCC. *Oncologia molecular*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 123-132.
- Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Am Society for Microbiol* 2003; 16:1-17.
- Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamson M, Vaught LC, Kornegay JR, Hallum JA, Redmond SA, Giuliano AR. Human papillomavirus infections in men attending a sexually transmitted disease clinic. *J Infect Dis* 2003; 187:1064-1070.
- Hart KW, Williams OM, Thelwell N, Fiander AN, Brown T, Borysiewicz LK, Gelder CM. Novel method for detection, typing and quantification of human papillomavirus in clinical samples. *J Clin Microbiol* 2001; 39(9):3204-3212.
- Elnifro E, Asshi AM, Cooper RJ, Klapper PE. Multiplex PCR: Optimization and application in diagnostic virology. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(4):559-570.
- Villa LL, Lopes A. Human Papillomavirus DNA sequence in penile carcinomas in Brazil. *Int J Canc* 1986; 37:853-855.
- Chan KW, Lam KY, Chan ACL, Lau P, Srivastava G. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: a study of 41 cases using PCR. *J Clin Pathol* 1994; 47:823-826.
- McCance DJ, Kalache A, Ashdown K, Andrade L, Menezes F, Smith P, Doll R. Human papillomavirus types 16 and 18 in carcinomas of the penis from Brazil. *Int J Can* 1986; 37(1):55-59.
- Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Sanjosé A, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S, International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer in female partners. *N Engl J Med* 2002; 346:1105-1112.
- Schoen EJ, Oehrli M, Colby CJ, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatr* 2000; 105(3):36-40.
- Ornellas AA, Brown GA. Câncer urológico (câncer de pênis). In: Ferreira CG, Rocha JC. *Oncologia molecular*. São Paulo: Atheneu; 2004. p. 224-229.
- Cruz MR, Cerqueira DM, Cruz WB, Câmara GNL, Brígido MM, Silva EO, Carvalho LG, Martins CR. Prevalence of human papillomavirus type 16 variants in the Federal District, Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99(3):281-282.
- Tornesello ML, Buonaguro FM, Buonaguro L, Salatiello I, Giraldo EB, Giraldo G. Identification and functional analysis of sequence rearrangements in the long control region of human papillomavirus type 16 Af-1 variants isolated from Ugandan penile carcinomas. *J Gen Viro* 2000; 81:2969-2982.
- Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balam P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernández L, Idris A, Sánchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Muñoz N, Franceschi S, IARC Multicenter Oral Cancer Study Group. Human Papillomavirus and Oral Cancer: The International Agency for Research on Cancer Multicenter Study. *J Natl Canc Inst* 2003; 95(23):1772-1783.
- Villa LL. Aspectos moleculares da oncogênese por papilomavírus. In: Bibbo M, Silva Filho AS. *Lesões relacionadas à infecção por HPV no trato anogenital*. Rio de Janeiro: Revinter; 1998. p. 51-58.
- Neves D, Camara GNL, Alencar TR, da Cruz MR, Martins CRF, Carvalho LGS. Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma. *Braz J Urol* 2002; 28(3):221-226.
- Gil AO, Pompeo AC L, Golstein PJ, Saldanha LB, Mesquita JLB, Arap S. Analysis of the association between Human Papillomavirus with penile carcinoma. *Braz J Urol* 2001; 27(5):461-468.
- Kiyabu MT, Shibata D, Armheim N, Martin WJ, Fitzgibbons PL. Detection of human papillomavirus in formalin-fixed, invasive squamous carcinomas using polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:221-224.
- Picconi MA, Eiján AM, Distéfano AL, Pueyo S, Alosio LV, Gorostidi S, Teyssié AR, Casabé A. Human papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinoma in Argentina: Analysis of primary tumors and lymph nodes. *J Med Virol* 2000; 61:65-69.
- Black RJ, Bashir BA. World standard cancer patient populations: resource for comparative analysis of survival data. In: *Cancer Survival in Developing Countries*. IARC *Scien Publ* 1998; 145-9-11.
- International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Lis; 2002. p. 181-183.
- Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. Guidelines on penile cancer. *European Urol* 2004; 46(1):1-8.
- Sobin LH, Wittekind CH. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss 2002.

30. Pompeo ACL, Billis A. Carcinoma epidermóide do pênis. Uropatologia – Pênis. *Int Braz J Urol* 2003; 29:44-50.
31. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala GO, Campos S, Lancaster WD, Fair W. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papillomavirus related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Pathol* 1998; 22:755-761.
32. Cubilla AL. Carcinoma of the penis. *Mod Pathol* 1995; 8(1):116-118.
33. Holland JF, Frei E. Penile cancer. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, Bast Jr. RC, Gansler TS, Holland JF, Frei E, editors. *Cancer Medicine 6* London: BC Decker Inc; 2003.
34. Blatstein LM, Finkelstein LH. Laser surgery for the treatment of squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Osteopathol Assoc* 1990; 90(4):338-344.
35. Griffiths TRL, Mellon JK. Human Papillomavirus and Urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *Braz J Urol* 1999; 84:579-586.
36. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137:880-882.
37. Lynch DF, Schellhammer PF. Tumors of the penis. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, Saunders WB, editors. *Campbell's Urology*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 2453-2486.
38. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killion LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case of primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136:38-41
39. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR: Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19:247-256.
40. Barasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317(15):916-923.
41. Castellsagué X, Ghaffari A, Bosch DFX, Muñoz N, Shah KV for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Prevalence of penile human papillomavirus DNA in Husband of women with and without cervical cancer neoplasia: a study in Spain and Colombia. *J Inf Dis* 1997; 176:353-361.
42. Graham S, Priore R, Graham M. Genital cancer in wives of penile cancer patients. *Canc* 1979; 44:1870-1874.

Artigo apresentado em 26/10/2007

Aprovado em 14/12/2007

Versão final apresentada em 15/01/2008