

Carcinoma Peniano e Papilomavírus Humano (HPV): artigo de revisão

Penile Carcinoma and Human Papillomavirus (HPV): review article

de Paula AAP¹, Almeida Neto JC², Carneiro MAS².

Serviço de Onco-Urologia do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer - Goiás

Resumo

Desde 1995 o IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer) passou a reconhecer os papilomavírus (HPVs) 16 e 18 como carcinógenos humanos. Hoje, além da participação do HPV na oncogênese do câncer de colo uterino, aceita-se que o HPV também atue como carcinógeno no câncer anal, câncer do pênis, de vulva, de laringe e escroto. São escassos os trabalhos envolvendo grandes casuísticas de carcinoma peniano e principalmente sobre HPV e carcinoma peniano. A presente revisão objetiva mostrar dados de publicações referentes à caracterização do HPV, sua oncogênese, epidemiologia e considerações referentes ao carcinoma peniano. Realizamos uma busca de artigos no PubMed, MedLine e Lilacs usando unitermos normatizados pelo Mesh para HPV e carcinoma peniano e estabelecendo limites para estudos dos últimos dez anos, de língua portuguesa ou inglesa e envolvendo apenas seres humanos.

Unitermos

Papilomavírus humano, neoplasia peniana.

Abstract

Since 1995, the International Agency of Research on Cancer (IARC) recognizes the human papillomaviruses (HPV) 16 and 18 as human carcinogens. Besides the involvement of HPV in cervix oncogenesis, it is accepted that this virus also participates of anal, penile, vulvar, laryngeal and scrotal carcinogenesis. Papers reporting large number of cases of penile carcinoma are rare, and even rarer are those reporting the association between penile carcinoma and HPV. This review aims to present data of HPV characterization, oncogenesis, epidemiology and the most updated data regarding this virus and penile carcinoma. We searched articles from PubMed, MedLine and Lilacs, using standardized Mesh terms for HPV and penile carcinoma, while establishing limits within the last ten years of publication, written in either Portuguese or English and describing the disease only in humans.

Key Words

Human Papillomavirus; penile neoplasm.

INTRODUÇÃO

O papel dos vírus no desenvolvimento de tumores foi primeiramente aventado por Borrel em 1903, entretanto, só em 1964, Epstein, Anchong e Barr demonstraram o primeiro vírus a gerar tumor em humanos (vírus Epstein-Barr) em células de linfoma de Burkitt. Strauss *et al*, usando microscopia eletrônica em 1949, visualizou partículas virais em verrugas. Logo depois, em 1954, Barret *et al*, confirmou a transmissão sexual de condilomas. Em 1995 o IARC (Agência Internacional de Pesquisa sobre

Câncer) passou a reconhecer os papilomavírus (HPVs) 16 e 18 como carcinógenos humanos, principalmente em se tratando de câncer de colo uterino, porém também de câncer anal, câncer do pênis, vulva, laringe e escroto¹. Hoje se estima que cerca de 15% dos tumores humanos sejam relacionados a vírus. A presente revisão objetiva evidenciar atualizações referentes à caracterização do HPV, sua oncogênese, epidemiologia e considerações referentes ao carcinoma peniano.

CARACTERIZAÇÃO VIRAL

Os HPVs eram previamente pertencentes à família *Papovaviridae* e desde 2006 a nova taxonomia os classifica na família *Papillomaviridae*, dividindo as mais de 150 espécies de papilomavírus em 16 gêneros². A maioria dos

¹Adriano Augusto Peclat de Paula, MSc - Serviço de Onco-Urologia do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer em Goiás

²Joaquim Caetano de Almeida Neto, PhD, Megmar Aparecida dos Santos Carneiro, PhD - Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás

Correspondência - Adriano A. Peclat de Paula. E-mail: adrianopaula@brturbo.com.br

HPVs que causam doenças em humanos são dos gêneros alfa, beta ou gama papilomavírus. As espécies 7,9 e 10 contêm os HPVs 6, 11, 16 e 18⁵. O HPV é um vírus pequeno (aproximadamente 55 nanômetros), desnudo, de nucleocapsídeo com simetria icosaédrica, DNA de fita dupla e genoma circular com cerca de 8000 pares de bases nitrogenadas. O nucleocapsídeo é formado por 72 capsômeros. Seu genoma possui 9 regiões de leitura aberta (ORFs, do inglês, *Open Reading Frames*), funcionalmente divididos em 3 regiões (precoce, tardia e longa região de controle). Os genes da região precoce (*Early*) são responsáveis por codificar proteínas ligadas à transcrição e replicação viral e os genes da região tardia (*Late*) são responsáveis pela produção de proteínas estruturais do nucleocapsídeo. O gene estrutural tardio L1 codifica proteínas maiores e é gênero-específico, enquanto o gene L2 codifica proteínas menores e é tipo-específico⁴. A longa região de controle (LCR), também denominada de região de controle superior (*Upstream Regulatory Region*), influencia na transcrição e replicação viral. A Figura 1 representa o genoma do HPV.

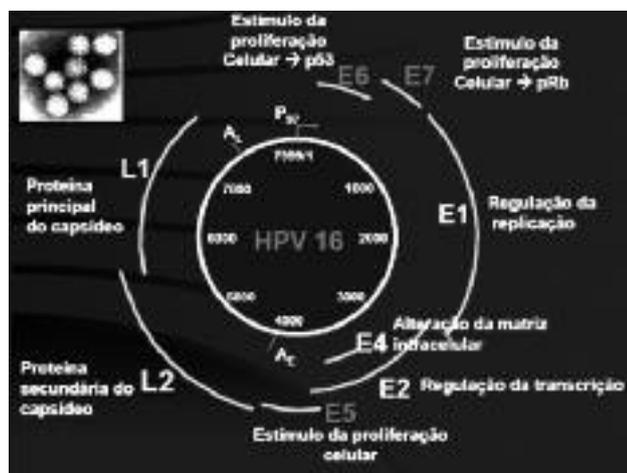


Figura 1. Representação Esquemática do Genoma do HPV.

PATOGÊNESE VIRAL

Apesar das infecções pelo HPV serem muito freqüentes, a maioria dos pacientes acometidos consegue clarear ou debelar a infecção através da ação do sistema imunológico, sem nenhum desenvolvimento de doença². Por outro lado, uma pequena parcela de pacientes retém cronicamente os vírus, situação que pode induzir à proliferação celular epitelial indefinida, podendo, sob ação de co-fatores, levar ao desenvolvimento de câncer. O HPV, como qualquer outro vírus, depende da maquinaria celular do hospedeiro para se multiplicar. A infecção pelo HPV na genitália exige acesso às células da camada basal de pele ou mucosas, geralmente ocasionado através de micro-fissuras geradas durante o coito⁵. A característica de replicação contínua das células da camada basal para formar células do epitélio colunar (mucosas) ou estratificado (pele) favorece a proliferação do HPV. Após a entrada do vírus na célula, ocorre a integração de seu

material genético no DNA celular, dando início à produção de proteínas virais precoces (*Early*). As proteínas codificadas pelos genes E1 e E2 controlam a replicação do DNA viral. O gene E3 não é expresso em humanos. Os genes E4 e E5 estão ligados à maturação viral e provavelmente à proteínas de membrana com atividade transformadora fraca. A proteína do gene E4 leva ao colapso da rede de citoqueratina, epigeneticamente representada pela alteração perinuclear típica do HPV, chamada de coilocitose. Os genes E6 e E7 codificam proteínas que interferem no funcionamento adequado das vias de supressão tumoral dos genes supressores de tumor p53 e do retinoblastoma (Rb), respectivamente^{6,7}. Posteriormente, as proteínas codificadas por genes virais tardios (*Late*) L1 e L2 formam o nucleocapsídeo viral. Uma breve descrição da função de cada gene viral está disposta na Tabela 1.

Tabela 1
Função dos genes do HPV

Gene	Função
E1	Replicação viral
E2	Transcrição e Replicação viral
E4	Maturação viral e alteração de matriz intracelular (coilocitose)
E5	Provável codificação de proteína de membrana
E6	Transformação celular por inibição da via do p53
E7	Transformação celular por inibição da via do Rb

A proteína p53 é um fator de transcrição que leva à parada do ciclo celular em G1 através da indução do gene p21. O gene p21 codifica um inibidor do complexo quinase ciclina D-dependente. A falta de inibição deste complexo permite uma maior fosforilação do produto do gene Rb, que em sua forma natural hipofosforilada, é ávido pelo fator de transcrição E2F. A proteína Rb fosforilada libera mais fator E2F, ativando assim o ciclo celular. A proteína E6 aumenta a degradação da proteína p53, via ubiquitina-ligase celular, simulando o efeito gerado pela mutação do gene p53⁸. A proteína E6 por si só não imortaliza queratinócitos, entretanto, os HPVs de alto risco, através da ativação da telomerase, aumentam a degradação da p53, criando assim um mecanismo potencial de imortalização celular. Este mecanismo também é dependente da proteína E7. A proteína E7, diante de forte fator promotor, é capaz de imortalizar queratinócitos. Na falta de fatores promotores, ou seja, diante do controle viral normal, a proteína E7 depende da proteína E6 para gerar imortalização celular. A proteína E7 tem afinidade pela proteína Rb hipofosforilada, liberando assim o fator de transcrição E2F, levando a progressão do ciclo celular. A proteína E7 do HPV 16 também pode causar duplicação de centrômeros e levar à aneuploidia e instabilidade genômica, contribuindo assim com o processo de oncogênese. A desregulação do ciclo celular e alterações dos mecanismos de reparo celular geradas pelo HPV são indutoras da carcinogênese, porém, por si

só, não são suficientes para o processo de malignização. O HPV é classificado, em relação ao seu potencial oncogênico, em alto e baixo risco, conforme evidenciado na Tabela II.

Tabela II
Classificação dos HPVs quanto a categoria de risco oncogênico

Risco Oncogênico	Tipo viral HPV
Indeterminado	30, 34, 53, 57, 62, 64, 67 e 69.
Baixo risco	6, 11, 26, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 73 e 81.
Alto Risco	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 66 68 e 82.

HPV E IMUNIDADE DO HOSPEDEIRO

A infecção pelo HPV pode ser completamente debelada pelo sistema imunológico celular do hospedeiro, processo chamado de clareamento. Outras vezes o HPV pode gerar um estado infeccioso crônico, caracterizado por proliferação celular contínua, com eventual efeito promotor de vários cânceres, a exemplo o de colo uterino. Fica então clara a necessidade de outros fatores promotores e progressores da oncogênese além do HPV, ora exemplificados por alterações genéticas herdadas, por co-infecções, tabagismo, presença de fimose e, talvez o mais importante, déficit no sistema imunológico celular do hospedeiro. Prova incontestável da importância do sistema imune celular no controle da infecção e da carcinogênese pelo HPV é a alta prevalência de verrugas intratáveis e de câncer de colo de útero, de cabeça e pescoço e de região ano-genital em indivíduos imunossuprimidos^{9,10}. Já existe evidência científica de menor resposta mediada por linfócito T citotóxico às proteínas E6/E7 entre mulheres portadoras de HPV 16 e com neoplasia intra-epitelial do colo (NIC) quando comparada às mulheres com HPV 16 sem NIC. Sabe-se que linfócitos T *helper* (LTH) aumentam os níveis de interleucina 2 (IL-2) e estimulam a produção de imunoglobulina G (IgG). A persistência de infecção pelo HPV parece aumentar os níveis de IgG contra partículas da proteína estrutural maior L1 do nucleocapsídeo, mediante uma maior estimulação através de LTH, embora nem sempre conferindo maior probabilidade de clareamento da infecção. Esta é a base das vacinas atualmente empregadas no combate à infecção pelo HPV, ou seja, as vacinas são compostas por monômeros de proteína L1, agrupadas em pentâmeros e denominadas capsômeros. Cada 72 capsômeros formam partículas semelhantes ao vírus (VLP), desprovidas de material genético e que induzem a formação de anticorpos que se ligam à periferia do HPV e evitam a adsorção viral. Deve-se ressaltar que as VLPs são sorotipos específicas, exigindo assim a criação de vacinas polivalentes para determinar proteção imunológica aos diversos HPVs de alto risco¹¹.

HPV E CARCINOMA PENIANO

É inquestionável o papel oncogênico do HPV no câncer de colo uterino, entretanto, apesar de não raramente ser encontrado em pacientes com carcinoma peniano (CP), sua importância na carcinogênese desta neoplasia ainda é incerta.

Devemos ressaltar que a mera detecção do DNA do HPV no paciente com CP não garante sua participação no processo oncogênico. Para se obter maior evidência da ação viral na carcinogênese do CP é necessário comprovar a presença do vírus e da mutação de genes com subsequente inativação de proteínas supressoras de tumores, neste caso, p53 e/ou pRb, que supostamente seriam resultantes do processo patogênico deste vírus.

Vários autores investigaram, através de várias técnicas, a presença de HPV em pacientes com CP. As publicações abrangem estudos de prevalência, de genotipagem, coortes retrospectivas ou prospectivas e de associação com prognóstico e sobrevida. A maioria dos estudos são coortes retrospectivas, cuja avaliação da presença viral foi realizada em material tumoral parafinado e armazenado por longo período, o que pode influenciar negativamente na real detecção do vírus. O material biológico inadequado e as diferentes técnicas usadas (exemplo: simples observação de coilocitose, detecção de material genético viral por *southern blot*, hibridização *in situ*, sequenciamento genético e mais comumente a amplificação por reação de cadeia de polimerase (PCR)) para detectar o HPV podem explicar a grande diferença de prevalência viral entre os diversos estudos¹². Mesmo se usando uma mesma técnica, diferenças em iniciadores ou *primers* e na metodologia e experiência do profissional que manipula o material biológico também pode influenciar nos índices de detecção de DNA viral. A identificação na microscopia convencional, de um halo grande e claro perinuclear, é chamada de coilocitose e se associa com a real presença do HPV em até 70%. De Paula e colaboradores, em uma coorte retrospectiva de 1994 a 2005, encontraram coilocitose em 63,2% de 144 pacientes com CP, porém sem associação com metástase inguinal ou sobrevida¹³. Gil e colaboradores, em outra coorte retrospectiva de 1979 a 1995, envolvendo 55 pacientes com CP, encontraram DNA de HPV, usando-se PCR, em 30% dos pacientes e com coilocitose presente em 70,5% dos pacientes com PCR positiva para HPV¹⁴. Neste estudo a presença do HPV tipo 16 se associou com maior risco de óbito por CP. Lopes e colaboradores, em outra coorte retrospectiva referente a 145 pacientes com CP, entre 1953 e 1985, também encontraram 44,8% de coilocitose, contudo sem impacto negativo na sobrevida ou no aparecimento de metástases inguinais¹⁵. Gregoire e colaboradores analisaram retrospectivamente 117 portadores de CP, através de PCR, e encontraram 22,2% de HPV, sendo que nos tumores com diferenciação basalóide a detecção de HPV

foi de 75% contra apenas 11,1% de HPV em carcinomas escamosos (CEC) típico¹⁶. Bezerra e colaboradores detectaram 30,5% de PCR positivas para DNA de HPV entre 82 pacientes com carcinoma peniano, porém sem impacto prognóstico¹⁷. Rubin e colaboradores, em uma coorte retrospectiva multicêntrica, com mais de 20 anos, envolvendo 142 portadores de CP, usaram uma PCR de largo espectro de detecção de HPV e encontraram 42,2% de positividade¹⁸. O HPV 16 foi o mais encontrado (60%) e os tipos histológicos que mais se associaram ao HPV foram o basalóide (80%) e o CEC com diferenciação verrucosa (100%), sugerindo que a analogia do CP seria com o câncer de vulva e não com o câncer de colo uterino. Os autores também avaliaram a presença de HPV em espécimes penianos de displasia, sendo que a positividade para HPV nesta circunstância foi de 90%, sugerindo que o CP teria no mínimo 2 vias oncogênicas, sendo apenas uma relacionada ao HPV. A via relacionada ao HPV teria como lesões precursoras o carcinoma *in situ*, a displasia ou verrugas genitais e resultaria no surgimento do CP do tipo basalóide ou do CEC com diferenciação verrucosa¹⁸. Estes dados foram corroborados por Gross e Pfister em 2004, afirmando que os CECs basalóides e com diferenciação verrucosa (que não é o carcinoma verrucoso) estariam associados ao HPV em 80 a 100% dos casos¹⁹. Já o CEC típico e o carcinoma verrucoso estariam associados ao HPV em apenas 30 a 35% dos casos¹⁹. Zhang e colaboradores compararam a detecção de HPV, através de imunohistoquímica, entre portadores de condiloma e carcinoma peniano. Os autores encontraram 100% de positividade de HPV entre 21 condilomas estudados e apenas 10% entre 19 carcinomas. Entretanto os autores encontraram hiper-expressão de p53 em 63% dos casos de carcinomas versus apenas 24% nos condilomas, sugerindo assim a ação carcinógena do HPV²⁰. Em uma coorte retrospectiva brasileira, Neves e colaboradores detectaram 40,6% de amostras parafinadas positivas para DNA de HPV usando-se PCR em 59 pacientes obtidos no período de 1994 a 1999. O HPV 16 também foi o mais prevalente, estando presente em 91,6% das amostras²¹. No ano de 2003, Ouban e colaboradores aventaram a hipótese da participação do HPV na gênese do carcinoma verrucoso²². Nesta pequena série de apenas 14 casos sendo 7 carcinomas verrucosos e 7 CECs convencionais, os autores observaram diferença estatística sendo maior o índice de expressão imunohistoquímica para o Mdm2 nos carcinomas verrucosos que no restante. Já a expressão imunohistoquímica para p53 foi o contrário, porém mantendo diferença estatística. Ferreux e colaboradores avaliaram espécimes parafinados de 53 carcinomas penianos e, usando PCR para detecção de HPV, encontraram 38% de positividade viral²³. Os autores também encontraram forte marcação imunohistoquímica para p16 entre os pacientes com positividade para HPV de alto risco, reforçando a hipótese de que estes vírus têm propriedade de interferir na via do gene do retinoblastoma (p16/Ciclina D/Rb). Mais

recentemente, Torsesello e colaboradores publicaram os resultados da análise de DNA de HPV por PCR entre 41 biópsias de carcinomas penianos na Itália. Os achados evidenciaram positividade para HPV em 46,3%, sendo que o HPV 16 estava presente em 94,7% das amostras positivas²⁴. A Tabela III resume os achados dos trabalhos citados, bem como a metodologia e o material estudado.

Tabela III
Autores, ano de publicação, método de detecção do HPV, número de pacientes envolvidos e taxas de positividade.

Autores	Ano	Método	n	% de detecção de HPV
De Paula et al	2007	Coilocitose	144	63,2
Gil et al	2001	Coilocitose	55	21,8
		PCR	55	30,9
Lopes et al	1996	Coilocitose	145	44,8
Gregoire et al	1995	PCR	117	22,2
Rubin et al	2001	PCR	142	42,2
Bezerra et al	2001	PCR	82	30,5
Zhang et al	2001	IHQ	19	10
Neves et al	2003	PCR	59	40,6
Torsesello et al	2008	PCR	41	46,3
Ferreux et al	2003	PCR	53	38

PCR- Reação em cadeia da polimerase; IHQ- Imunohistoquímica

CONCLUSÃO

O carcinoma peniano parece estar associado ao HPV, não com a mesma importância em que ocorre no câncer de colo de útero, mas em proporções semelhantes à que ocorre no câncer de vulva. Em algumas situações como nos condilomas, nas displasias, na neoplasia intra-epitelial do pênis, no carcinoma *in situ* e no carcinoma basalóide, o HPV tem um papel oncogênico essencial, caracterizando-o como carcinógeno humano, tal qual no colo de útero. Por outro lado, no carcinoma escamoso convencional o HPV provavelmente exerce um papel de co-fator, sendo então necessária a participação de outros fatores indutores, promotores e progressores. A diversidade de técnicas empregadas na detecção de DNA viral (PCR, *Southern blot*, hibridização *in situ*, imunohistoquímica), bem como as condições e o tempo de preservação de espécimes de carcinoma peniano (material parafinado) certamente influenciam nas taxas de detecção de HPV. Enfim, não há dúvidas da importância deste vírus também no carcinoma peniano, entretanto ainda é necessário estabelecer sua prevalência e seu real papel carcinógeno e prognóstico através de estudos multicêntricos, prospectivos e, preferencialmente, de material crio-preservedo.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: human papillomaviruses. IARC 2005;90.
2. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Jr., et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (2 Suppl): S65-81, quiz S82.
3. Boccardo E, Villa LL. Viral origins of human cancer. *Curr Med Chem* 2007;14 (24):2526-39.
4. Tyring SK. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol* 2000;43 (1 Pt 2):S18-26.
5. Souto RF, JPB; Cruz, AD. The Human Papillomavirus: a factor related with the formation of neoplasias. *Rev Bras Cancerol* 2005;51(2):155-160.
6. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(1):79-89.
7. Fehrmann F, Laimins LA. Human papillomaviruses: targeting differentiating epithelial cells for malignant transformation. *Oncogene* 2003;22(33):5201-7.
8. Elenbaas B, Spirio L, Koerner F, et al. Human breast cancer cells generated by oncogenic transformation of primary mammary epithelial cells. *Genes Dev* 2001;15(1):50-65.
9. Kreuter A, Brockmeyer NH, Weissenborn SJ, et al. Penile intraepithelial neoplasia is frequent in HIV-positive men with anal dysplasia. *J Invest Dermatol* 2008;128(9):2316-24.
10. Tornesello ML, Duraturo ML, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus (HPV) genotypes and HPV16 variants in human immunodeficiency virus-positive Italian women. *J Gen Virol* 2008;89(Pt 6):1380-9.
11. Hakim AA, Lin PS, Wilczynski S, Nguyen K, Lynes B, Wakabayashi MT. Indications and efficacy of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Options Oncol* 2007; 8 (6):393-401.
12. Smeets SJ, Hesselink AT, Speel EJ, et al. A novel algorithm for reliable detection of human papillomavirus in paraffin embedded head and neck cancer specimen. *Int J Cancer* 2007;121(11):2465-72.
13. de Paula AA, Netto JC, Freitas R, Jr., de Paula LP, Mota ED, Alencar RC. Penile carcinoma: the role of koilocytosis in groin metastasis and the association with disease specific survival. *J Urol* 2007;177(4):1339-43; discussion 1343.
14. Gil AP, ACL; Goldstei, PJ; Saldanha, LB; Mesquita, JLB; Arap, S. Analysis of the association between human papillomavirus with penile carcinoma. *Int Braz J Urol* 2001; 27 (5):461-68.
15. Lopes A, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP. Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. *J Urol* 1996;156(5):1637-42.
16. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(22):1705-9.
17. 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;91(12):2315-21.
18. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001;159(4):1211-8.
19. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193(1):35-44.
20. Zhang XH, Sun GQ, Yang Y, Zhang TH. Human papillomavirus and p53 protein immunoreactivity in condylomata acuminatum and squamous cell carcinoma of penis. *Asian J Androl* 2001;3(1):75-7.
21. Neves DC, GNL; Alencar, TR; Da Cruz, MR; Martins, CRF; Carvalho, LGS. Prevalence of human papillomavirus in penile carcinoma. *Int Braz J Urol* 2002;28(3):221-26.
22. Ouban A, Dellis J, Salup R, Morgan M. Immunohistochemical expression of Mdm2 and p53 in penile verrucous carcinoma. *Ann Clin Lab Sci* 2003;33(1):101-6.
23. Ferreux E, Lont AP, Horenblas S, et al. Evidence for at least three alternative mechanisms targeting the p16INK4A/cyclin D/Rb pathway in penile carcinoma, one of which is mediated by high-risk human papillomavirus. *J Pathol* 2003; 201(1):109-18.
24. Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, et al. Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *Int J Cancer* 2008;122(1):132-7.