

Fatores predisponentes do câncer de pênis: uma revisão de literatura

Predisposing factors for penis cancer: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n7-325

Recebimento dos originais: 13/06/2021

Aceitação para publicação: 13/07/2021

Jean Colacite

Mestre em Análises Clínicas, coordenador do curso de Farmácia do Centro
Universitário União das Américas – UNIAMÉRICA / Foz do Iguaçu / Pr. e Acadêmico
da Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Av. das Cataratas, 1118 – Vila Yolanda, Foz do Iguaçu – PR, 85853-000

Carolina Colacite Lobato

Acadêmica da Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Rua Vinícius de Moraes 574 apto 11, Monjolo, Foz do Iguaçu – PR, 85864-370

Juliana Ferreira Leal

Enfermeira pela Universidade Estadual de Ponta Grossa e Acadêmica da Universidad
Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY, Endereço Rua Vinícius de Moraes 574
apto 11, Monjolo, Foz do Iguaçu – PR, 85864-370

Lediana Pereira Cardoso

Engenheira de Alimentos pela Universidade Federal de Viçosa e Acadêmica da
Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Rua Sérgio Roncato 406, Centro, Foz do Iguaçu – PR, 85853-000

Joseane Ines Gresele Bordin

Acadêmica da Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Rua das Torres 291, Jardim Cedro, Foz do Iguaçu – PR, 85853-000

Marciane Maria da Silva Lima

Enfermeira Especialista em Urgência e Emergência pela Faculdade Santa Marcelina e
Acadêmica da Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Av. Doutor Francisco Munhoz Filho, 1927, Cidade Líder, São Paulo – SP,
08280-001

Fagner Mandu de Lima

Enfermeiro Especialista em Urgência e Emergência pela Faculdade Metropolitana
Unidas e Acadêmico da Universidad Privada Del Este – UPE / Ciudad Del Este – PY
Endereço Av. Doutor Francisco Munhoz Filho, 1927, Cidade Líder, São Paulo – SP,
08280-001

Layse Fernanda Antônio de Souza

Especialista em Farmácia Hospitalar pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná e docente do curso de Farmácia do Centro Universitário União das Américas – UNIAMÉRICA / Foz do Iguaçu / Pr.
Endereço Av. das Cataratas, 1118 – Vila Yolanda, Foz do Iguaçu – PR, 85853-000
E-mail: jeancolacite@gmail.com

RESUMO

O Carcinoma peniano é uma neoplasia que atinge todo o mundo sendo prevalente em países menos desenvolvidos, fato este que está relacionado com os fatores de risco que são mais prevalentes. Dentre os fatores de risco podemos citar: falta de higiene, prática sexual promíscua, contaminação pelo papiloma vírus humano (HPV) entre outros. Este tipo de câncer acomete principalmente pacientes com idade entre 60 e 70 anos, porém em alguns países vem aumentando o surgimento em pacientes mais jovens. Este estudo constituiu-se de uma revisão narrativa de artigos de literatura especializada, publicados nos anos de 2001 até 2020 nas principais bases de dados. Foi possível verificar que existem tanto classificações histopatológicas quanto de estadiamento padronizado de forma universal, sendo os principais fatores associados ao risco de desenvolver o carcinoma de pênis a fimose, prática sexual, higiene pessoal e o HPV e a circuncisão como fator associado a diminuição do risco. Diante dos fatos pode-se concluir que o assunto tem várias vertentes a serem estudadas e que novas pesquisas na área devem ser realizadas visando melhorar o conhecimento tanto dos pesquisadores quanto da população alvo.

Palavras-Chave: Carcinoma, Neoplasia, Papiloma Vírus Humano, Fimose.

ABSTRACT

Penile carcinoma is a neoplasm that affects the whole world and is prevalent in less developed countries, a fact that is related to the risk factors that are more prevalent. Among the risk factors we can mention: lack of hygiene, promiscuous sexual practice, contamination by human papilloma virus (HPV), among others. This type of cancer mainly affects patients aged between 60 and 70 years, but in some countries, it has been increasing in younger patients. This study consisted of a narrative review of articles of specialized literature, published in the years 2001 to 2020 in the main databases. It was possible to verify that there are both histopathological classification and universally standardized staging, the main factors being associated with the risk of developing penile carcinoma, phimosis, sexual practice, personal hygiene and HPV and circumcision as a factor associated with decreased risk. Given the facts it can be concluded that the subject has several aspects to be studied and that new research in the area must be carried out in order to improve the knowledge of both researchers and the target population.

Keywords: Carcinoma, Neoplasm, Human Papilloma Virus, Phimosis.

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma peniano é uma neoplasia globalmente rara que atinge aproximadamente 1/100.000 homens nos países desenvolvidos como Estados Unidos e

alguns outros da Europa (BAILÓN et al, 2019). Por outro lado, em algumas regiões da Ásia, África e América do Sul, esta doença chega a representar cerca de 10 a 20% dos tumores urogenitais masculinos, constituindo verdadeiro problema de saúde (BLEEKER et al, 2009).

A alta incidência é observada em países em desenvolvimento, no Brasil o câncer de pênis corresponde a aproximadamente 2,1% de todos os tumores do homem, onde é mais elevado nas regiões Norte e Nordeste (GIL et al, 2001).

No mundo o câncer de pênis acomete principalmente pacientes entre 60 e 70 anos, entretanto é pouco frequente em adultos jovens e raro em crianças (SALVIONI et al, 2009, BAILÓN et al, 2019) , embora alguns estudos como o de Figliuolo et al. (2015) realizado no Brasil, demonstre 12% de casos em pacientes com faixa etária de 26 a 39 anos.

A incidência do câncer de pênis varia em diferentes regiões do mundo, de acordo com a distribuição geográfica, com os padrões de higiene, fatores socioeconômicos, religiosos e práticas culturais (SILVA et al, 2014).

Apesar da etiologia do câncer de pênis ser desconhecida, vários estudos indicam a associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basolóide ou verrugoso (LEITE et al, 2015).

Alguns fatores de risco influenciam o desenvolvimento dessa doença, como: não realização da cirurgia de fimose na infância; a prática sexual com diferentes parceiros sem uso de preservativo; higiene íntima precária; infecção por Papilomavírus Humano; e outras doenças sexualmente transmissíveis (POW-SANG et al, 2010), (SILVA et al, 2014), (BAILÓN et al, 2019).

O carcinoma peniano ocorre principalmente na glândula e geralmente se espalha para os linfonodos regionais, sendo um dos fatores prognósticos mais fortes conhecidos. Nos pacientes, os fatores que afetam a baixa sobrevida incluem metástases nodais bilaterais. Neste contexto estudos mostram que o carcinoma de células escamosas são responsáveis por mais de 95% dos casos de câncer de pênis em todo o mundo (SIRITHANAPHOL et al, 2020), (INCA 2020).

Diante disso o objetivo dessa revisão de literatura é esclarecer fatos como tipo, classificação, estadiamento, tratamento do câncer de pênis e sua possível relação com a presença do vírus do HPV.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo constituiu-se de uma revisão narrativa de artigos de literatura especializada, publicados nos anos de 2001 até 2020, sendo realizada no primeiro semestre de 2020. As bases de dados consultadas foram Biblioteca Eletrônica Científica Online (SCIELO), Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), livros e publicações legislativas e protocolos médicos. Também como critérios de inclusão foram utilizados artigos científicos com as palavras-chave “Oncologia”, “Câncer”, “Carcinoma peniano”, “Câncer de Pênis”, “Papiloma Vírus Humano - HPV” e suas correspondentes em espanhol, “Oncología”, “Cáncer”, “Carcinoma de pene”, “Cáncer de pene”, “Virus del papiloma humano – VPH” e em Inglês “Oncology”, “Cancer”, “Penile Carcinoma”, “Penile Cancer”, “Human Papilloma Virus – HPV”

3 DESENVOLVIMENTO

1 – Classificação Histopatológica do Câncer de Pênis

A maioria dos casos de câncer de pênis, cerca de 95% são do tipo espinocelular, sendo os outros 5% aproximadamente provocados por outras lesões como melanoma e sarcomas (JUNIOR, FILHO, REIS 2010). Estes são na sua maioria originários da mucosa interna da glândula, sulco coronal ou pele (BAILÓN et al, 2019).

Por conta da alta taxa de lesões de celularidade espinocelular, o câncer de pênis é mais conhecido como carcinoma espinocelular de pênis (CEP) (INCA 2020), (PETTAWAY 2018). Portanto como o CEP é formado por células escamosas, podemos dizer que o câncer de célula escamosa é a causa de 95% dos casos (INCA 2020), (MARCHIONNE et al, 2017).

As lesões formadas por células escamosas dão origem a massas tumorais exofíticas ou ulceradas que são graduadas de acordo com sua atipia celular, número de mitoses, presença de conexão tipo ponte entre células, agregados queratínicos e também necrose celular (BAILÓN et al, 2019), (SIRITHANAPHOL et al, 2020). Esses sinais são usados para determinar o grau de diferenciação tecidual que pode ser graduado em três diferentes grupos respectivamente: grau I – bem diferenciado; grau II moderadamente diferenciado; grau III – mal diferenciado. Conforme aumenta o grau aumenta também a chance do câncer acometer linfonodos (INCA 2020).

Os fatos corroboram para o indicativo de que a falta de higiene íntima que pode estar associada a diversas situações é um dos fatores influenciadores do desenvolvimento de câncer de pênis.

Também é importante salientar que quanto mais rápido se descobrir o câncer de pênis, maior a probabilidade de cura, visto que, a metástase está relacionada com a profundidade e tamanho da lesão.

2 – Classificação do Estadiamento do Câncer de Pênis

De acordo com a American Joint Committee on Cancer Tumor–Node–Metastasis (AJCC-TNM), 2009 o estadiamento do câncer de pênis pode ser dividido em quatro grandes grupos: Tumor Primário (T), Metástases a Distância (M), Linfonodos Regionais Clínicos (N) e Linfonodos Regionais Patológicos (N) (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGING MANUAL, 2009).

Essa classificação pode ser vista melhor na tabela 1, citada pelas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (2017) e elaborada pelo American Joint Committee on Cancer Tumor–Node–Metastasis (AJCC-TNM), 2009 que usa o sistema de estadiamento TNM oferecendo informações relacionadas ao tamanho do tumor, à quantidade e tamanho dos nódulos regionais acometidos e, finalmente, à presença de metástase à distância (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGING MANUAL, 2009).

Tabela 1 – Classificação do estadiamento do câncer de pênis proposto pelo AJCC – TNM

T – Tumor primário	
Tx	Tumor primário não pode ser avaliado
T0	Sem evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1	Carcinoma Verrucoso Não invasivo
	T1a Tumor invade tecido conectivo subepitelial sem invasão linfovascular e não é pobremente diferenciado (NÃO grau 3-4). T1b tumor invade tecido conectivo subepitelial com invasão linfovascular ou é pobremente diferenciado (grau3-4).
T2	Tumor invade corpo esponjoso ou cavernoso
T3	Tumor invade uretra
T4	Tumor invade outras estruturas adjacentes
M – Metástases à distância	
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Metástases à distância
N – Linfonodos regionais clínico	
cNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
cN0	Sem linfonodos inguinais
cN1	Linfonodo unilateral inguinal palpável e móvel
cN2	Linfonodos inguinais móveis e palpáveis bilaterais ou múltiplos

cN3	Massa inguinal palpável e fixa ou linfadenopatia pélvica uni ou bilateral
N – Linfonodos regionais patológicos	
pNx	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
pN0	Sem linfonodos regionais metastáticos
pN1	Metástase em um único linfonodo
pN2	Metástases em múltiplos linfonodos inguinais ou bilaterais
pN3	Extensão extra capsular ou linfonodos pélvicos uni ou bilateral

Fonte: American Joint Committee on Cancer Tumor–Node–Metastasis (AJCC-TNM), 2009

Os tumores superficiais, que inclui os estágios Tis, Ta e T1, são freqüentemente gerenciados usando estratégias de preservação de órgãos, enquanto os tumores em estágio T2, T3 e T4 geralmente requerem abordagens amputativas. No entanto, a substratização do tumor T1 foi adotada com base no impacto da invasão linfovascular e no aumento do risco associado de metástases nos linfonodos (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER STAGING MANUAL, 2009)..

As metástases penianas podem ocorrer devido ao fluxo venoso ou linfático retrógrado, via disseminação hematológica arterial ou pela intrusão direta. Essas complicações são raras e ocorrem quando a doença já está em um estágio mais avançado, sendo muito comum acometerem o urotélio, bexiga, próstata e de forma mais rara a região cutânea (BERRIDGE, GODDARD 2020).

É fato conhecido que aproximadamente 20% dos tumores de pênis apresentam metástases linfonodais, podendo acometer um único linfonodo ou múltiplos sendo ainda uni ou bilateral, sendo recomendada linfadenectomia pélvica na região afetada (REIS et al 2010).

Tanto a American Joint Committee on Cancer Tumor–Node–Metastasis (AJCC-TNM) quanto a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica adotam os mesmos critérios para realizar a classificação do estadiamento do câncer de pênis, isso define uma universalização importante para a sociedade, visto que estudos são realizados constantemente para manter a literatura atualizada.

3 –Fimose e Circuncisão

A fimose é considerada universalmente como tratável em recém-nascidos do sexo masculino, que provavelmente se resolverá com o tempo ou em casos mais extremos com procedimentos cirurgicos. A fimose persistente pode resultar em dor, disfunções sexuais, aumento do risco de condições inflamatórias penianas e câncer peniano (MORRIS et al 2020).

Os tumores podem ser obscurecidos pela fimose, mascarando o seu 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 (REIS et al 2010).

A circuncisão neonatal foi historicamente realizada por razões religiosas, no entanto, a literatura médica endossou benefícios significativos relacionados à higiene, diminuição de distúrbios inflamatórios e risco reduzido de câncer de pênis, países como Israel que tem alta taxa de circuncisão relata baixos números de registros de câncer de pênis (DOUGLAWI, MASTERSON 2019).

Contudo, a circuncisão vem sendo utilizada mundialmente de forma clínica como tratamento cirúrgico não só para fimose patológica, prevenção de processos inflamatórios e câncer como também tem sido usado para gerenciar ITU recorrente em homens jovens com prepúcio anatomicamente maiores que o normal (MORRIS et al, 2017).

Em casos extremos a fimose não tratada com o passar dos anos atua como um forte requisito para a formação de lesão cancerígenas, visto que dependendo dos hábitos de higiene pessoal a limpeza abaixo do prepúcio pode ficar comprometida.

Este fato é minimizado em casos onde a cirurgia de fimose é realizada com sucesso ou nos casos de circuncisão, seja ela por motivos religiosos ou optativo.

4 – Prática Sexual e Higiene Pessoal

Oliveira e colaboradores citam que a higiene inadequada na região peniana está relacionada com cerca de 85% dos casos de lesões pré-cancerígenas (OLIVEIRA et al 2020). Sendo assim, a higiene adequada pode estar intimamente ligada a presença de fimose ou a circuncisão (WIND et al 2019).

Outra variante importante é que a falta de higiene está intimamente relacionada com outros fatores como baixo nível socioeconômico e nível de instrução educacional dos pacientes (FIGLIUOLO et al. 2015).

É sabido que tanto a prática sexual promiscua, quanto a falta de higiene pessoal íntima está relacionado com várias doenças entre elas o câncer de pênis. Esse tipo de prática sexual aumenta o risco do indivíduo se contaminar com o HPV.

5 – Relação Com o HPV

O papilomavírus humano (HPV) é um vírus de DNA que apresenta tropismo para células epiteliais, causando infecções da pele, membranas e mucosas. É transmitida pelo contato direto e está representado por mais de 200 tipos de HPVs (ORNELLAS, ORNELLAS 2018).

Dos mais de 200 tipos 15 deles (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82) são altamente reconhecidos como tipos de HPV de alto risco (hr-HPV) e são relacionados ao desenvolvimento de cânceres genitais sendo as cepas 16 e 18 do HPV altamente prevalentes no mundo sendo apontadas como a principal causa de mais de 65% dos casos de câncer do colo do útero (LEKOANE et al, 2019).

Diz-se que mais de 95% dos cânceres do colo do útero estão associados à infecção pelo hr-HPV, bem como cerca de 75 a 90% dos cânceres anais e uma porcentagem significativa de cânceres vaginal, peniano, vulvar e orofaríngeo (LEKOANE et al, 2019).

A incidência de DNA do HPV encontrada no tecido do carcinoma peniano varia de 15% a 78%, variando de acordo com a população estudada, o método de coleta de amostras e o método laboratorial utilizado para a detecção (WATLLEWORTH, 2011).

A atual classificação histopatológica da OMS em relação ao papilomavírus humano (HPV) afirma que entre os subtipos histológicos de carcinoma de células escamosas não relacionados ao HPV são usuais, pseudo-hiperplásicos e pseudo-glandulares, verrucosos, papilares e adenoescamosos (BAILÓN et al, 2019).

Sendo assim é possível verificar que da mesma forma que o papilomavirus está relacionado com o câncer de colo de útero e de reto, também está relacionado com o câncer de pênis.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de pênis no Brasil ocorre com diferenças epidemiológicas visíveis de acordo com as várias regiões geográficas do país, porém deve ser tratado com o mesmo grau de preocupação pelas autoridades de saúde pública.

Percebe-se que vários são os fatores que culminam para o desenvolvimento desse tipo de câncer, são fatores fisiológicos, patológicos, sociais e até mesmo religiosos.

Diante dos fatos pode-se evidenciar que o assunto tem várias vertentes a serem estudadas e que novas pesquisas na área devem ser realizadas visando melhorar o conhecimento tanto dos pesquisadores quanto da população alvo.

REFERÊNCIAS

- 1 – Bailón CM, Morales AM, Matías GM, Cabreto IA, Rodríguez RM, Becerra JQ, Flores RA, Sánchez PP. Human papilloma virus genotypes and P16INK4A expression in squamous penile carcinoma in Mexican patients. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19:1068:1-8
- 2 - Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJLM. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol.* 2009;27(2):141–50.
- 3 - 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.
- 4 - Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colechia M, Nicolai N. Penile cancer. *UrolOncol* 2009; 27:677-85.
- 5 – Figliuolo G, Lima SNP, Costa SP, Silva JM, Paiva CS, Bezerra JNA, Silva KLT. Clinical and epidemiological profile associated with risk factors for patients with penile cancer treated at an Oncological Reference Hospital in Manaus. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica* 2015;40(11):60-65.
- 6 – Silva RS, Silva ACM, Nascimento SG, Oliveira MC, Bonfim CV. Demographic and epidemiological aspects of mortality from penile cancer. *Acta Paul Enferm* 2014; 27(1):44-7.
- 7 –Leite AHP, Silva NQ, Morato CBA, Alves, RRV. Hpv as a risk factor for penile cancer. *Revista Brasileira De Educação E Saúde* 2015; 5(3):01-06
- 8 - Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology.* 2010;76 (Suppl 2A):S2-S6.
- 9 – Sirithanaphol W, Sookprasert A, Rompsaithong U, Kiatsopit P, Wirasorn K, Chindaprasit J. Prognostic Factors for Penile Cancer and Survival in Response to Multimodality Therapy. *Research and Reports in Urology.* 2020; 12 29–34.
- 10 – INCA.gov [Internet]. Câncer de pênis. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/penis>> Acesso em 07 Abr./2020.
- 11 – Junior NA, Filho MZ, Reis RB. *Urologia Fundamental*. Editora Planmark, cap 19 171-177, São Paulo 2010.
- 12 - Pettaway CA. Carcinoma of the penis: epidemiology, risks, factors and pathology. May 2018. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/carcinoma-of-the-penis-epidemiology-risk-factors-and-pathology?search=penile%20cancer&source=search>> Acesso em 08 Abr./2020

13 - Marchionne El, Perez C, Hui A; Khachemoune, A. Penile squamous cell carcinoma: a review of the literature and case report treated with Mohsmicrographics urgery. *An. Bras. Dermatol.* 2017, 92(1),95-99.

14 – Ornellas P, Ornellas AA. HPV vaccinationis fundamental for reducing orerradicate penile câncer. *International Brazilian Journal of Urology.* 44 (5), 862-864, 2018.

15 – Lekoane KMB, Kuupiel D, Thompson TPM, Ginindza TG. Evidence on the prevalence, incidence, mortality and trends of human papillomavirus-associated cancers in sub-Saharan Africa: systematics coping review. *BMC Cancer.* 2019 19:563 1-10.

16 - Penis. In: *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*, Springer, New York 2009. p.447-456.

17 – Citar Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia clínica 2017 cancer de penis.

18 – Berridge C, Goddard J. Penile metastasis presenting as oedema: A case reporta nd management approach. *Urology Case Reports.* 2020 31 –

19 – Reis AAS, Paula LB, Paula AAP, Saddi VA, Cruz AD. Aspectos clínico-epidemiológicos associados ao câncer de pênis. *Ciência & Saúde Coletiva.* 15 (1) 1105-1111; 2010.

20 - Morris BJ, Matthews JG, Krieger JN. Prevalence of Phimosis in Males of All Ages: Systematic Review. *Urology.* 2020 Jan;135:124-132.

21 – Douglawi A, Masterson TA. Penile câncer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Current Opinion in Urology.* 29(2) 145-149. 2019

22 – Morris BJ, Kennedy SE, Wodak AD, et al. Early infant male circumcision: systematic review, risk-benefit analysis, and progress in policy. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6:89-102.

23 – Oliveira RTV, Bernardes GO, Almeida IP, Ribeiro MF, Almeida NM, Machado LCS. Prevention of penile câncer and enhancement of men'shealth. *Brazilian Journal of health Review.* v. 3, n. 2, p.1527-1530 mar./apr. 2020.

24 – Wind MM, Fernandes LMS, Pinheiro DHP, Ferreira VR, Gabriel ACG, Correia SF, Silva CTX. Penile cancer: epidemiological, psychological and risk factors. *Brazilian Journal of Development.* v. 5, n. 9, p. 14613-14623 sep. 2019.

25 – Wattleworth R. Human Papilloma virus Infection and the Links to Penile and Cervical Cancer. *JAOA • Supplement 2 • Vol 111 • No 3 • March 2011.*