

PAPILOMAVIRUS HUMANO E CÂNCER DE PÊNIS

HUMAN PAPILLOMAVIRUS AND PENILE CANCER

RUI GILBERTO FERREIRA¹, WALDEMAR NAVES DO AMARAL¹, SARAH HASIMYAN FERREIRA², MEGMAR APARECIDA DOS SANTOS CARNEIRO³, HELEN DA SILVA CINTRA DE PAULA⁴, LYRIANE APOLINÁRIO DE ARAÚJO⁴, ADRIANO AUGUSTO PECLAT DE PAULA⁵, VERA APARECIDA SADDI⁶

RESUMO

Introdução: O câncer de pênis (CP) é uma doença mais frequente em homens de 65 a 74 anos, que vivem nos países em desenvolvimento. A incidência de câncer de pênis é alta em países em desenvolvimento, incluindo Uganda (2.8 / 100.000) e áreas do Brasil (1,5–3,7 / 100.000). A circuncisão neonatal masculina tem sido associada a uma diminuição nas taxas de câncer do pênis em países como Israel, onde a circuncisão é amplamente realizada, tendo a menor incidência no mundo em menos de 0,1% de malignidades. O câncer de pênis é uma doença evitável, onde fatores de risco significativos são modificáveis. Objetivo: o objetivo deste estudo é avaliar a associação entre câncer de pênis e HPV e ainda levantar os genótipos mais incidentes. Metodologia: Revisão da literatura foi conduzida por meio de informações obtidas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que integra o PubMed, MEDLINE, LILACS e SCIELO. Resultados: Foram encontrados 794 artigos. Com a aplicação do filtro de data 2000-2018, restaram 599. Após a leitura inicial dos títulos e resumos desses artigos foram excluídos 559 artigos, porque não estavam bem claros e não atendiam aos critérios estabelecidos. Posteriormente, com a leitura dos artigos na íntegra foram selecionados um total de 18 artigos. Conclusão: Nos achados deste estudo a associação dentre câncer de pênis e HPV variou entre 11 a 82,9%. Apesar da associação média com metade, ou mais, dos portadores de CP, sua importância na gênese desta neoplasia ainda não está esclarecida. O carcinoma peniano está associado ao HPV, não com a mesma importância da sua participação na gênese do câncer de colo uterino, já bem estabelecida. Nos achados observa-se uma maior prevalência dos genótipos de HPV de alto risco: 16, 18, 33, 45. O HPV 16 é o mais provável de persistir e progredir para o câncer. O HPV exerce um papel de co-fator, sendo necessária a participação de outros fatores indutores, promotores e progressores do CP. É relevante a associação deste vírus também no carcinoma peniano, entretanto ainda é necessário estabelecer a sua atribuição na gênese desta neoplasia através de estudos multicêntricos, prospectivos e, preferencialmente, com material crio-preservado.

DESCRITORES: CÂNCER DE PÊNIS, HPV, PREVALÊNCIA.

ABSTRACT

Introduction: Penile cancer (PC) is a rare disease, being more frequent in men aged 65-74 years, living in developing countries. The incidence of penile cancer is high in developing countries, including Uganda (2.8 / 100,000) and areas of Brazil (1.5-3.7 / 100,000). Male neonatal circumcision has been associated with a dramatic decrease in penile cancer rates with countries such as Israel, where circumcision is widely performed, with the lowest incidence in the world at <0.1% of malignancies. The problematic issue of penile cancer lies in the fact that it is a widely preventable disease, where significant risk factors are modifiable. Objective: the purpose of this study is to evaluate the association between penile cancer and HPV and still raise the most incidental genotypes. Methodology: Literature review was conducted through information obtained from the Virtual Health Library (VHL) that integrates PubMed, MEDLINE, LILACS and SCIELO. Results: 794 articles were found. After the initial reading of the titles and abstracts of these articles, n = 559 articles were excluded because they were not very clear and did not meet the established criteria. Subsequently, with the reading of the articles in full, n = 18 articles were selected. Conclusion: In the findings of this study, the association between cancer of the penis and HPV ranged from 11 to 82.9%. Despite the association with half or more of patients with CP, its importance in the genesis of this neoplasia has not yet been clarified. Penile carcinoma is associated with HPV, not as important as its involvement in the well-established cancer of the cervix. In the findings, a higher prevalence is observed in those at high risk: 16, 18, 33, 45. HPV 16 is the most likely to persist and progress to cancer. HPV plays a role of co-factor, requiring the participation of other inductive factors, promoters and progressors of

1 - Professor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Goiás.

2 - Acadêmica de Medicina da Universidade Católica de Brasília - DF.

3 - Professora do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

4 - Doutoranda do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer - GO.

5 - Professor do Hospital Araújo Jorge da Associação de Combate ao Câncer - GO.

6 - Professora da Pontifícia Universidade Católica de Goiás.

CP. The association of this virus is also relevant in penile carcinoma, however, it is still necessary to establish its attribution in the genesis of this neoplasm through multicentric, prospective studies and, preferably, cryo-preserved material.

KEYWORDS: PENILE CANCER, HPV, PREVALENCE.

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma neoplasia rara que representa menos de 1% de todas as neoplasias malignas nos EUA e na Europa, mas representa um risco significativo à saúde pública no mundo em desenvolvimento¹.

É mais frequente em homens de 65 a 74 anos, que vivem nos países em desenvolvimento².

A incidência de câncer de pênis é alta em países em desenvolvimento, incluindo Uganda (2,8 / 100.000) e áreas do Brasil (1,5–3,7/100.000). Os judeus israelenses mostram a menor incidência no mundo (0,1/100.000)³. A circuncisão neonatal masculina tem sido associada a uma diminuição significativa nas taxas de câncer do pênis em países como Israel, onde a circuncisão é amplamente realizada, tendo a menor incidência no mundo em menor de 0,1% de malignidades⁴.

O carcinoma epidermoide (CE) representa aproximadamente 90% das neoplasias do pênis, e os restantes decorrem de metástases originadas em tumores de outros órgãos, os sarcomas e, muito raramente, melanomas. A ocorrência do CE está ligada à presença de fimose, higiene genital inadequada e infecções pelo HPV de alto risco⁴.

São mais de 200 genótipos diferentes de HPV, dos quais 15 tipos são de HPVs de alto risco oncogênico: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82 e os tipos de possível alto risco que incluem 26, 53 e 66. Nos tumores anogenitais associados ao HPV, o HPV16 é o mais prevalente, seguido pelos tipos 18, 31 e 33^{5,6}. Observa-se ainda que 80,3% dos tipos de HPV identificados (16, 18, 6 e 11) em indivíduos com CP são imunopreveníveis usando vacinas anti-HPV quadrivalente ou não-valente⁷.

O câncer de pênis leva à desfiguração genital física, que pode alterar os padrões normais de micção masculina, prejudicar a penetração normal e levar a sofrimento psicológico e emocional permanente. Além disso, em uma sociedade onde a masculinidade é definida e associada à presença do falo, o câncer peniano afeta a autoestima masculina e pode levar à depressão. O câncer de pênis é uma doença evitável, onde fatores de risco significativos são modificáveis⁸.

Este estudo tem o objetivo de avaliar a associação entre câncer de pênis e HPV e ainda levantar os genótipos mais incidentes.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão da literatura foi conduzida por meio de informações obtidas na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que integra o PubMed, MEDLINE, LILACS e SCIELO. Os artigos selecionados foram escritos em português ou inglês. Palavras-chave utilizadas:

Câncer de Pênis and HPV and prevalência. O método de inclusão foram estudos que integram os níveis de 1A a 3B da classificação do “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”:

1A Revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos comparáveis. Estudos controlados randomizados bem delineados com desfecho clínico relevante.

1B Estudos controlados randomizados com estreito intervalo de confiança.

1C Resultados do tipo “tudo ou nada”. Estudo de série de casos controlados.

2A Revisão sistemática homogênea de estudos de coorte (com grupos de comparação e controle de variáveis).

2B Estudo de coorte com pobre qualidade de randomização, controle ou sem acompanhamento longo, estudo de coorte transversal.

2C Resultados de pesquisas (observação de resultados terapêuticos ou evolução clínica).

3A Revisão sistemática homogênea de estudos de caso com grupo-controle.

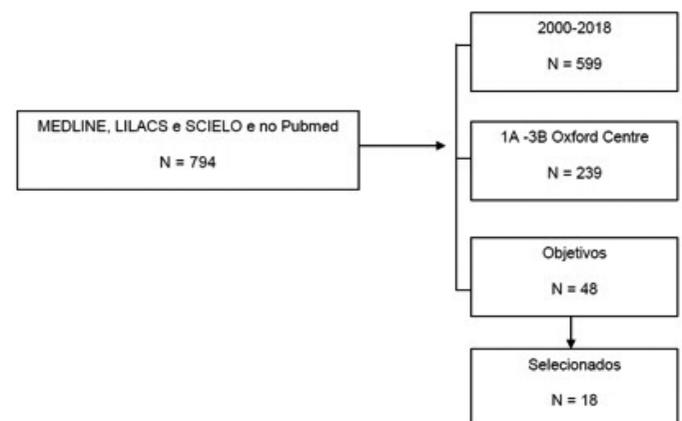
3B Estudos de caso com grupo-controle.

4 Relatos de caso e série sem definição de caso-controle.

5 Opinião de autoridades respeitadas ou especialistas. Revisão da literatura não sistemática.

3. RESULTADOS

Foram encontrados 794 artigos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) que integra o MEDLINE, LILACS e SCIELO e no Pubmed. Com a aplicação do filtro de data 2000-2018, sobraram 599 artigos. Após a leitura inicial dos títulos e resumos desses artigos foram excluídos 559 artigos, porque não estavam bem claros e não atendiam aos critérios estabelecidos. Posteriormente, com a leitura dos artigos na íntegra foram selecionados 18 artigos.



Os estudos encontrados durante o levantamento bibliográfico estão relacionados na tabela 1.

Tabela 1. Estudos selecionados dentro da classificação Oxford-Centre publicados entre 2000-2018.

AUTORES	ANO	PAIS	N	% DE DETECÇÃO DE HPV	TIPOS
Afonso et al ⁹	2012	Brasil	135	60,7	16, 21, 6, 45
Djadjningat et al ¹⁰	2015	EUA	212	25	16
D'Hauwers et al ¹¹	2013	Bélgica	76	70,9	16, 11, 6
De Souza et al ¹²	2015	Brasil	76	63,15	16
Zhai et al ¹³	2013	Pequim	28	25	16
Colón-Lopez et al ¹⁴	2015	Porto Rico	206	80	16, 31, 35, 6, 11
Fonseca et al ¹⁵	2013	Brasil	82	60,9	11, 6
López-Romero et al ¹⁶	2013	México	86	77,9	16, 31, 11, 33, 18, 58, 59
Hernandez et al ¹⁷	2014	EUA	79	63	16, 18, 33, 45
Kirrandner et al ¹⁸	2011	Suécia	216	82,9	16, 18
Mannweiler et al ¹⁹	2011	Áustria	144	68	16, 33, 45, 18
Miralles-Guri et al ⁴	2009	-	1466	46,9	16, 18, 11, 31, 45, 33, 52
Freire et al ²⁰	2014	Brasil	355	72,1	6, 16, 42, 51
Backes et al ²¹	2009	-	1266	47,9	6, 16, 18
Araújo et al ⁷	2018	Brasil	183	30,6	16
Takamoto et al ³	2018	Japão	44	11	-
Senba et al ²²	2006	Tailândia	88	81,5	18, 6
Alemanly et al ²³	2016	Espanha	1095	33,1	16, 6

PCR = Reação em cadeia da polimerase

4. DISCUSSÃO

Alemanly et al²³ revelam que são estimados 22.000 casos novos por ano de câncer de pênis no mundo. Senba et al²² destacam que o câncer de pênis tem sua maior incidência na Ásia, África e América Latina, e observa a associação do câncer de pênis com a infecção pelo papilomavírus humano (HPV). Afonso et al⁹ e Hernandez et al¹⁷ calculam que o papilomavírus humano (HPV) desempenhe um papel etiológico em 30 a 70% dos cânceres penianos em todo o mundo. Nos achados destes estudos a associação dentre câncer de pênis e HPV variou entre 11 à 82,9%.

Dos estudos selecionados 100% utilizou o PCR. Takamoto et al³ demonstram que as reações em cadeia da polimerase (PCRs) possuem alta sensibilidade na detecção de DNA de HPV.

A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) para Miralles-Guri et al⁴ parece desempenhar um papel importante no desenvolvimento de um subgrupo desses carcinomas e acredita-se que sua presença esteja relacionada ao tipo histológico. Zhai et al¹³ apenas 35 dos mais de 200 genótipos de

HPV são transmitidos sexualmente e podem ser agrupados em categorias: Baixo risco: 6, 11, 40, 43, 44, 54 e 70; Alto risco: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 e 82 e de possíveis riscos: 26, 53 e 66 e ainda os de 69, 71 e 74, que não são classificados como de alto risco, mas como risco provável.

Nos artigos selecionados observa-se uma maior prevalência dos de alto risco: 16^{9,10,11,12,13,14,16,18,19,4,20,21,7,23}, 18^{16,17,18,19,4,21,22}, 33^{16,17,19,4}, 45^{4,9,17}. O de baixo risco de maior prevalência encontrado foi o 6^{9,11,14,15,20,21,22,23}.

Alguns tipos de HPV não cobertos pela atual vacina foram identificados, o que também foi encontrado nos estudos de Colón-López et al¹⁴.

Mannweiler et al¹⁹ observou que as infecções por papilomavírus humano com genótipos de alto risco são significativas para os cânceres de pênis porém a mesma proporção não é observada no carcinoma de células escamosas do colo do útero.

Segundo D'Hauwers et al¹¹ as vacinas profiláticas podem contribuir para a prevenção primária de apenas um subconjunto de casos. Já Miralles-Guri⁴ as vacinas disponíveis contra o HPV são eficazes nos tumores do pênis, já que protegem contra o HPV 16 e 18^{18,21}. Especialmente nos países em desenvolvimento, com alta incidência de carcinoma peniano⁷.

Djadjningrat et al¹⁰ não observou evidência de aumento na prevalência de HPV em câncer peniano ao longo das últimas décadas.

De Souza¹² alerta para a compreensão da prevalência do HPV e o conhecimento da distribuição do subtipo viral já que constituem importantes informações epidemiológicas que podem auxiliar no desenvolvimento de políticas públicas locais ou regionais de prevenção do HPV e de novas vacinas.

5. CONCLUSÃO

Nos achados deste estudo a associação entre o câncer de pênis e HPV variou entre 11 a 82,9%. Apesar da associação média com metade, ou mais, dos portadores de CP, sua importância na gênese desta neoplasia ainda não está esclarecida. O carcinoma peniano está associado ao HPV, não com a mesma importância da sua participação na gênese do câncer de colo uterino, já bem estabelecida. Nos resultados dessa busca observa-se uma maior prevalência nos de alto risco: 16, 18, 33, 45. O HPV 16 é o mais provável de persistir e progredir para o câncer. O HPV exerce um papel de co-fator, sendo necessária a participação de outros fatores indutores, promotores e progressores do CP. É relevante a associação deste vírus também no carcinoma peniano, entretanto ainda é necessário estabelecer a sua atribuição na gênese desta neoplasia através de estudos multicêntricos, prospectivos e, preferencialmente, com material crio-preservedo.

6. REFERÊNCIAS

1. Douglawi A, Masterson TA. Updates on the epidemiology and risk factors for penile cancer. *Transl Androl Urol*. 2017 Oct; 6(5): 785–790.
2. Bleeker MC, Heideman DA, Snijders PJ, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJ. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*. 2009 Apr;27(2):141-50.
3. Takamoto D, Kawahara T, Kasuga J, Sasaki T, Yao M, Yumura Y, Uemura H. The analysis of human papillomavirus DNA in penile cancer tissue by in situ hybridization. *Oncol Lett*. 2018 May; 15(5): 8102–8106.
4. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009 Oct;62(10):870-8.
5. Borsatto A. Vacina contra o HPV e a Prevenção do Câncer do Colo do útero: Subsídios para a Prática, 2011.
6. Grulich AE, Jin F, Conway EL, Stein AN, Hocking J. Cancers attributable to human papillomavirus infection. *Sex Health*. 2010 Sep;7(3):244-52.
7. 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.
8. Morrison BF. Risk Factors and Prevalence of Penile Cancer. *West Indian Med J*. 2014 Oct; 63(6): 559–560.
9. 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.
10. Djajadiningrat RS, Jordanova ES, Kroon BK, van Werkhoven E, de Jong J, Pronk DT, Snijders PJ, Horenblas S, Heideman DA. Human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer and association with clinical outcome. *J Urol*. 2015 Feb;193(2):526-31.
11. D'Hauwers KW, Depuydt CE, Bogers JJ, Noel JC, Delvenne P, Marbaix E, Donders AR, Tjalma WA. Human papillomavirus, lichen sclerosus and penile cancer: a study in Belgium. *Vaccine*. 2012 Oct 12;30(46):6573-7.
12. De Sousa ID, Vidal FC, Branco Vidal JP, de Mello GC, Nascimento MDSB, Brito LM. Prevalence of human papillomavirus in penile malignant tumors: viral genotyping and clinical aspects. *BMC Urol*. 2015 Feb 24;15:13
13. Zhai JP, Wang QY, Wei D, Xu KX, Man LB. Association between HPV DNA and disease specific survival in patients with penile cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Sep 10;93(34):2719-22.
14. Colón-López V, Ortiz AP, Del Toro-Mejías L, Clatts M, Durán-Guzmán G, Pérez N, DaCosta M, Palefsky J. Prevalence and Correlates of Penile HPV Infection in a Clinic-Based Sample of Hispanic Males. *P R Health Sci J*. 2015 Sep;34(3):128-34
15. 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.
16. López-Romero R, Iglesias-Chiesa C, Alatorre B, Vázquez K, Piña-Sánchez P, Alvarado I, Lazos M, Peralta R, González-Yebra B, Romero A, Salcedo M. HPV frequency in penile carcinoma of Mexican patients: important contribution of HPV16 European variant. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Jun 15;6(7):1409-15.
17. Hernandez BY, Goodman MT, Unger ER, Steinau M, Powers A, Lynch CF, Cozen W, Saber MS, Peters ES, Wilkinson EJ, Copeland G, Hopenhayn C, Huang Y, Watson M, Altekruze SF, Lyu C, Saraiya M. Human papillomavirus genotype prevalence in invasive penile cancers from a registry-based United States population. *Front Oncol*. 2014 Feb 5;4:9.
18. Kirrander P, Kolaric A, Helenius G, Windahl T, Andrén O, Stark JR, Lillsunde-Larsson G, Elgh F, Karlsson M. Human papillomavirus prevalence, distribution and correlation to histopathological parameters in a large Swedish cohort of men with penile carcinoma. *BJU Int*. 2011 Aug;108(3):355-9.
19. Mannweiler S, Sygulla S, Beham-Schmid C, Razmara Y, Pummer K, Regauer S. Penile carcinogenesis in a low-incidence area: a clinicopathologic and molecular analysis of 115 invasive carcinomas with special emphasis on chronic inflammatory skin diseases. *Am J Surg Pathol*. 2011 Jul;35(7):998-1006.
20. Freire MP, Pires D, Forjaz R, Sato S, Cotrim I, Stiepcich M, Scarpellini B, Truzzi JC. Genital prevalence of HPV types and co-infection in men. *Int Braz J Urol*. 2014 Jan-Feb;40(1):67-71.
21. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009 May;20(4):449-57.
22. Senba M, Kumatori A, Fujita S, Jutavijittum P, Yousukh A, Moriuchi T, Nakamura T, Toriyama K. The prevalence of human papillomavirus genotypes in penile cancers from northern Thailand. *J Med Virol*. 2006 Oct;78(10):1341-6.
23. Alemany L, Cubilla A, Halez 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, Poble 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.