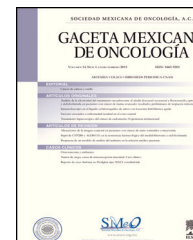




SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.
**GACETA MEXICANA
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Infección por virus del papiloma humano: historia natural del cáncer de pene



Carlos Eduardo Aranda Flores*

Dirección General, Instituto Oncológico de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pene;
Cáncer epidermoide;
Epidemiología;
Diagnóstico;
Prevención

KEYWORDS

Penile cancer;
Squamous cell
cancer;
Epidemiology;
Diagnosis;
Prevention

Resumen El cáncer de pene es poco frecuente. Se han identificado y asociado tipos de VPH con alto riesgo de ocasionar cáncer anal, perianal y del pene, tanto de neoplasias intraepiteliales como de cáncer invasivo. Se presenta un caso de cáncer de pene que permite identificar la historia natural de la enfermedad y las diferentes etapas del proceso patológico, desde la infección inicial hasta la progresión a una lesión invasora. Se revisa la literatura relacionada y se destaca la falta de un programa de prevención efectivo que integre las diferentes acciones de detección oportuna y protección específica de la enfermedad mediante la inmunización.
© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Human papillomavirus infection: Natural history of penile cancer

Abstract Penile cancer is a rare entity. HPV types have been identified and correlated with high risk for causing anal, perianal and penile cancer, both intraepithelial neoplasms and invasive cancer. A case of penile cancer is presented, which will enable the natural history of the disease and the different stages of the pathological process to be identified, from initial infection to progression to an invasive lesion. The literature on the subject is reviewed, and emphasis is made on the lack of an effective program that integrates all different actions for early detection, and disease-specific protection by immunisation.
© 2016 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Camino Santa Teresa 1055-260, Col. Héroes de Padierna, C.P. 10700 Ciudad de México, México.
Teléfono: +55 5516 4519.

Correo electrónico: aranda.floresc@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.12.011>

1665-9201/© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de pene es un cáncer epidermoide relativamente raro. Se origina en el epitelio de la porción interna del prepucio y el glande. Los factores de riesgo asociados a este padecimiento son: fimosis, higiene deficiente y tabaquismo¹.

El virus del papiloma humano (VPH) ha sido identificado como el causante de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial, la cual afecta por igual tanto al hombre como a la mujer. En los Estados Unidos de América se estima que se presentan 6.2 millones de casos nuevos de infección cada año. Las repercusiones de la infección por VPH en mujeres han sido bien estudiadas, pero la carga de la enfermedad asociada al VPH en los hombres también requiere de observación acuciosa. La infección por VPH en hombres puede conducir al desarrollo de condiloma acuminado anogenital, cáncer de pene, de ano y bucofaríngeo. Los datos epidemiológicos indican que el VPH puede ser transmitido tanto por hombres como por mujeres. Se ha observado que la infección por VPH en uno de los integrantes de la pareja sexual da como resultado la rápida transmisión al otro. En un periodo de 12 meses, la probabilidad de que un hombre adquiera una nueva infección se estima en 0.29-0.39, datos comparables con lo que sucede en mujeres^{2,3}.

El cáncer de pene, en particular el de la región anal, está íntimamente vinculado con la presencia de VPH de alto riesgo (tipo 16). Se ha observado que los periodos prolongados de lesiones verrugosas no resueltas en el hombre incrementan el costo de la atención en mayor proporción que en la mujer⁴.

Existen aproximadamente entre 35 y 40 tipos de VPH con la capacidad de infectar el epitelio genital, aunque no todos son oncogénicos. La mayoría de las infecciones por VPH en los hombres son asintomáticas y no manifiestas; en algunos casos, su detección solo es posible cuando se utilizan técnicas de diagnóstico molecular. Las tasas de prevalencia en hombres parecen ser similares a las de las mujeres cuando se utilizan técnicas de detección de ADN del VPH, con tasas de prevalencia hasta del 73%. La duración de la infección por VPH en los hombres parece ser más corta que en las mujeres, lo cual sugiere una eliminación del virus más expedita, con lapsos de resolución de un año. Las relaciones sexuales monógamas con pareja masculina durante más de 8 meses se relacionan con un menor riesgo de adquisición de la infección por VPH en las mujeres, lo cual podría estar relacionado con la inferioridad de la duración de la infección por VPH en los hombres.

El VPH del tipo 16 es considerado de alto riesgo y es el que se detecta con más frecuencia. Se ha documentado que en las infecciones por VPH de reciente detección el cuerpo del pene es el sitio donde se alberga la mayor cantidad de ADN viral. Los VPH de alto riesgo —16 y 18— se asocian a enfermedad neoplásica, en tanto que los tipos 6 y 11 están relacionados con el desarrollo de verrugas^{3,4}.

La infección por VPH es un factor desencadenante del cáncer cervicouterino, segunda causa de muerte por tumores malignos a nivel mundial, y del 10% de todos los cánceres en la mujer⁵. Se ha identificado que la positividad en la prueba de ADN del VPH es proporcional al incremento en el número de parejas sexuales. A su vez, las parejas masculinas

de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial presentan resultados positivos a la prueba de ADN del virus del papiloma, de ahí la importancia de establecer programas de prevención dirigidos a la población en riesgo⁴.

Presentación del caso

Hombre de 61 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, México. Es empleado y está casado. Entre sus antecedentes personales no patológicos de importancia se consignó tabaquismo negativo, alcoholismo social y diabetes mellitus en padres y hermanos. Presentaba litiasis renal derecha y cursaba con hipertensión arterial sistémica controlada e hiperplasia prostática en tratamiento con doxazocina. Su pareja sexual contaba con antecedentes de neoplasia intraepitelial recurrente en el cuello uterino.

Inició su padecimiento en 1999 (15 años atrás) con presencia de lesiones verrugosas localizadas en el glande, motivo por el cual se sometió a múltiples tratamientos con resultados precarios. Refirió haber presentado una zona de consistencia dura (acartonada) en el pene en el año de 2007, de modo que acudió con el médico general y con el dermatólogo en una segunda instancia, quienes prescribieron diferentes fármacos, como keflex®, neosporin®, aciclovir, imiquimod al 5%, valaciclovir, aciclovir tópico, italdermol y diclofenaco tópico; a pesar de todo ello, la lesión persistió.

En septiembre del 2013 le fue practicada una biopsia de la lesión por el médico urólogo, con reporte de carcinoma condilomatoso. Se efectuó escisión local y circuncisión. Durante el seguimiento, el paciente volvió a presentar lesiones en la porción distal del pene, de modo que el especialista decidió disecarlas nuevamente, y esta vez el reporte histopatológico fue de cáncer epidermoide bien diferenciado. Dichas escisiones locales se llevaron a cabo cada 4 meses debido a la recurrencia de la lesión. En 2014 presentó nuevamente neoformaciones en el glande. La exploración física en ese momento reveló lesiones de tipo papilar, bordes con relieve, sin cambios vasculares, de aproximadamente 15 × 10 mm y cercanas a la fosa navicular del lado derecho, así como una segunda lesión en el surco bálano prepuccial derecho de aproximadamente 10 mm, eritematosa, con superficie micropapilar y bordes con relieve, sin cambios vasculares. Las zonas linfoportadoras resultaron negativas. El cuerpo y la base del pene no presentaban evidencia de lesión, el escroto y la zona inguinal se encontraron normales. El paciente fue referido al oncólogo para la toma de una biopsia, cuyo reporte histopatológico fue de carcinoma epidermoide condilomatoso. La revisión de las laminillas confirmó el diagnóstico de carcinoma epidermoide bien diferenciado. Con base en lo anterior se integró el diagnóstico clínico de cáncer de pene T1N0M0.

En septiembre del 2014 se le practicó una penoscopia que reportó: «Lesiones en el glande de tipo papilar, bordes con relieve sin cambios vasculares de aproximadamente 10 mm, cercanas a la fosa navicular del lado derecho». El reporte también consignó una segunda lesión en el surco balanoprepucial derecho de aproximadamente 10 mm, eritematosa, de superficie micropapilar, bordes con relieve, con zonas linfoportadoras negativas. El cuerpo y la base del pene no presentaban evidencia de lesión y el escroto y las ingles resultaron normales (fig. 1).



Figura 1 Lesión ulcerodestructiva en el glande con cambios de atrofia y zonas hipo e hiperpigmentadas, muy dolorosas a la revisión.

La resonancia magnética mostró imágenes hipointensas en el glande que involucraban la porción más distal del cuerpo esponjoso con probable relación de los focos del cáncer primario conocido, sin extensión por contigüidad al resto del pene y sin evidencia de compromiso ganglionar asociado. También se refirió prominencia del epidídimo derecho, posiblemente de etiología inflamatoria, varicocele izquierdo, hiperplasia prostática benigna de tipo glandular, ligero hidrocele bilateral y hernia inguinal bilateral de contenido graso.

Una vez que el paciente fue debidamente estudiado, se decidió intervenir quirúrgicamente para realizar penectomía parcial con extirpación de ganglios centinelas inguinales bilaterales, los cuales fueron negativos a actividad neoplásica. El reporte histopatológico de la penectomía parcial reveló: «Carcinoma epidermoide bien diferenciado asociado a condiloma, neoplasia intraepitelial hiperplásica e hiperqueratósica extensa, liquen plano, lesión invasora de menos de 1 cm, borde quirúrgico sin lesión, cuerpo esponjoso y cuerpos cavernosos sin lesión, ganglios centinelas bilaterales de las ingles negativos a cáncer».

El paciente fue referido a urología para tratamiento especializado. La evolución posoperatoria fue adecuada y el paciente no requirió continuar con tratamiento oncológico, dada la etapa temprana en que fue detectada la enfermedad. En cuanto a su actividad sexual, el paciente se refiere a sí mismo como funcional.

Discusión

Este es un caso representativo de la historia natural del cáncer de pene que evolucionó a partir de una infección por VPH hasta culminar en una neoplasia intraepitelial como consecuencia de un diagnóstico y tratamiento inadecuado. Al respecto, Vardas et al.⁶ refieren que, aunque la gran mayoría de las infecciones por VPH en hombres son de naturaleza transitoria, un pequeño porcentaje persiste y puede progresar al desarrollo de verrugas genitales hasta evolucionar a

lesiones preneoplásicas y malignas del ano, la orofaringe y el pene, como el caso que nos ocupa.

El factor de riesgo que destacó en este caso fue la falta de circuncisión, puesto que se ha identificado como factor protector contra la adquisición de infecciones de transmisión sexual, dado que los hombres circuncidados presentan negatividad a la prueba de ADN del VPH. Dichos autores también señalan diferencias interesantes en la prevalencia de la infección por VPH relacionadas con la edad de presentación: en tanto que los hombres presentan la infección en forma constante, la edad de mayor frecuencia en la mujer es entre los 18 y 24 años de edad. Estos datos nos permiten señalar la oportunidad de emprender acciones de prevención específicas para cada sexo, en especial campañas de protección por medio de la aplicación de vacunas profilácticas contra el VPH, las cuales han demostrado su eficacia en los hombres. Goldstone et al. observaron que la vacuna tetravalente o recombinante del VPH demostró una disminución de la incidencia de los tipos 6, 11, 16 y 18 vinculados con la infección persistente y la detección de ADN en cualquier momento⁷.

La vacuna tetravalente es altamente efectiva en la prevención de la infección por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 relacionados con el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales, de la vulva y vaginales, así como con el adenocarcinoma *in situ* en mujeres de 16 a 26 años y el desarrollo de lesiones genitales externas en hombres de 16 a 26 años de edad^{3,8,9}.

Conclusiones

La profundización en el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, la detección precoz del padecimiento y la aplicación de la tecnología, tanto en el proceso diagnóstico como en el terapéutico, pero especialmente en el de la prevención, dará como resultado la disminución de la incidencia de infección por VPH y de neoplasias asociadas al proceso viral.

La vacunación contra el VPH en los varones puede reducir los índices de infección y la carga de la enfermedad asociada a esta infección viral, tomando en consideración que los altos niveles de proactividad sexual promueven el incremento de la transmisión de la enfermedad.

Es importante fomentar medidas de prevención como la circuncisión, el uso de preservativo y la aplicación de la vacuna en la población objetivo, en especial la tetravalente, única indicada para ambos sexos con acción contra los principales tipos de VPH considerados de alto riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas y malignas.

El proceso de inmunización requiere de un seguimiento estrecho de la población que permita asegurar el esquema completo con el consecuente incremento de la cobertura para la erradicación de la enfermedad.

Financiación

El autor del presente trabajo no recibió ningún patrocinio para llevarlo a cabo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, et al. Guía clínica sobre el cáncer de pene. *Eur Urol*. 2010;57:1002–12.
2. Rosenblatt A, de Campos Guidi HG. Human papillomavirus. Chap. 1. Human papillomavirus history and epidemiology. Berlín:Springer; 2009. p. 3-21.
3. Duarte-Moreira E, Giuliano A, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis*. 2014;210:192–9.
4. Gross G, Tying SK. Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Chap 37. Genitoanal HPV infection and associated neoplasia in the male. Berlín: Springer; 2011. p. 489–509.
5. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *PloSOne*. 2011;6:25493 [consultado 18 Feb 2015]. Disponible en: www.plosone.org.
6. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, et al. External genital papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis*. 2011;203:58–65.
7. Goldstone S, Jessen H, Palefsky JM, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine*. 2013;31:3849–55.
8. Moreira ED Jr, Palefsky JM, Giuliano AR, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Hum Vaccin*. 2011.
9. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–11.