

ASSOCIAÇÃO ENTRE HPV E CÂNCER PENIANO: REVISÃO DA LITERATURA

ASSOCIATION BETWEEN HPV WITH PENILE CARCINOMA: A REVIEW

*Newton Sergio de Carvalho¹, Ana Paula Kannenberg², Cristine Munaretto²,
Danila Yoshioka², Maria Cecilia V Absy², Miriam A Ferreira², Renato Tambara Filho³*

RESUMO

Este artigo consiste em uma revisão do tema associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o câncer peniano. Por meio de uma pesquisa fundamentada em periódicos eletrônicos e livros de clínicas médica e cirúrgica, confirmou-se essa associação, principalmente em se tratando dos subtipos basalóide e verrucoso de câncer peniano. Chan *et al.*¹ encontraram 15,0% de associação entre o HPV e o câncer peniano, enquanto no estudo feito por Tornesello *et al.*² essa percentagem foi de 46,3%. Os principais tipos de HPV envolvidos no aparecimento da doença foram o 16 e o 18. Apesar dessas conclusões, a carência de dados e o caráter recente do tema requerem novos estudos para esclarecimentos. A relação da presença do HPV com a sobrevida do paciente ainda é tema que permanece em investigação.

Palavras-chave: HPV, câncer de pênis, revisão.

ABSTRACT

This article consists of a review of the theme the association of Human Papillomavirus, or HPV, and penile cancer. This association has been confirmed through research based on electronic periodicals and internal medicine and surgery books, mainly referring to warty and squamous cell carcinoma types of penile cancer. The main types of HPV related to the discovery of the disease were the 16 and 18. Chan *et al.*¹ has found a HPV 16 or HPV 18 DNA prevalence in penile cancer of 15%, whereas the detection rate in a study by Tornesello *et al.*² was 46,3%. Despite the conclusions, the small amount of data and the novelty of the theme require further studies. The relation of the presence of HPV to the patients' survival is still a topic that is open to investigation.

Keywords: HPV, penile cancer, review.

INTRODUÇÃO

O câncer de pênis é uma doença rara, sendo o carcinoma de células escamosas responsável por 95% dos casos de neoplasias malignas do pênis. Acomete, em geral, homens entre a quinta e a sexta década de vida. De acordo com um estudo realizado por Barnholtz-Sloan *et al.*³, a incidência de câncer, primário e maligno, do pênis nos Estados Unidos entre 1973 e 2002 foi de 0,69 por 100.000 habitantes. O câncer de pênis é uma patologia muito freqüente no Brasil; dados levantados pelo DATASUS³ sugerem que o país esteja em segundo lugar no *ranking* mundial da doença, atrás apenas da África. Segundo dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA)⁵, o tumor representa 2% de todos os casos de câncer no homem, sendo mais freqüente nas regiões Norte e Nordeste que nas regiões Sul e Sudeste. Nas regiões de maior incidência, o câncer de pênis supera os casos de cânceres de próstata e bexiga. Recentemente a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU)⁶ realizou o primeiro estudo epidemiológico sobre câncer de pênis no Brasil. De acordo com os dados obtidos, o estado de São Paulo, com 40 milhões de habitantes, é o que também concentra o maior índice de casos: 24,26%. Em

seguida, vem o Ceará, com 12,87%, Maranhão, com 10,66%, e Rio de Janeiro, com 9,19%.

Apesar de sua etiologia 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 basalóide ou verrucoso. Segundo estudo realizado por Dillner *et al.*⁷, outros fatores de risco para o desenvolvimento da doença incluem: fimose, condições inflamatórias crônicas (por exemplo, balanopostites e líquen escleroso e atrófico), fotoquimioterapia com UVA (raios ultravioleta A) ou (PUVA = raios ultravioleta A e psoralênico) e tabagismo.

O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, cujos principais diagnósticos diferenciais são cancro sífilítico, cancro mole e condiloma simples ou gigante. De acordo com o tamanho e a profundidade da lesão, o tratamento do câncer de pênis faz-se por meio da aplicação tópica de creme de fluorouracil, radiação externa ou *laser*, ou através da amputação parcial ou total do órgão.

O objetivo desse estudo foi levantar os dados da literatura para se avaliar o percentual de associação entre o HPV e o câncer peniano, bem como os principais tipos de vírus encontrados e a sua prevalência nos subtipos de carcinoma de células escamosas do pênis.

MÉTODOS

Esse trabalho foi realizado a partir de uma revisão de literatura sobre o tema câncer peniano, com o objetivo principal de avaliar qual o percentual observado em literatura da presença de HPV com o processo oncogênico deste local. Dessa forma, o processo de pesquisa englobou tanto fontes tradicionais de conheci-

¹Professor Adjunto-Doutor do Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR)/Setor de Infecções em GO e Coordenador da Disciplina de Doenças de Transmissão Sexual da UFPR

²Disciplina de Doenças de Transmissão Sexual da UFPR

³Professor Adjunto-Doutor do Departamento de Cirurgia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – Disciplina de Urologia e Disciplina de Doenças de Transmissão Sexual da UFPR

mento (como livros) quanto artigos de periódicos eletrônicos retirados do PUBMED/Medline, Scielo, CAPES e Lilacs. Por se tratar de um tema bastante recente e com escassa literatura a respeito, restringimos a pesquisa, baseada em artigos científicos, aos últimos 20 anos.

RESULTADOS

Com base nas referências de várias séries estudadas foi observada a variabilidade do achado da presença da infecção pelo HPV em associação com o carcinoma peniano. Desta forma, foram encontradas variações entre 15,0% e 46,3% desta presença na dependência de vários fatores que serão posteriormente discutidos.

Gregoire *et al.*⁸, estudando a presença do HPV pela PCR em 117 pacientes com carcinoma de células escamosas peniano, encontraram o DNA viral em 22,2%, sendo em 88,5% do tipo 16.

Reis⁹ encontrou o DNA do HPV em 23 dos 100 casos estudados, com a maioria (47,8%) do tipo 16.

Gross & Pfister¹⁰ afirmaram que o DNA do HPV está presente em 40% a 45% dos casos de carcinoma peniano. Chan *et al.*¹ encontraram apenas 15% de 41 pacientes com positividade para o DNA do HPV, que foram dos tipos 16 e 18 exclusivamente.

Bezerra *et al.*¹¹ detectaram o HPV em 30,5% dos casos, sendo 52,0% do tipo 16. Lont *et al.*¹² observaram que 29,0% dos cânceres penianos estavam associados ao HPV, com predomínio do HPV tipo 16 com 76,0%.

Kulski *et al.*¹³, utilizando hibridização *in situ*, encontraram DNA do HPV em duas de 10 espécimes de carcinoma de pênis. Villa & Lopes¹⁴ encontraram o vírus em oito de 18 pacientes, utilizando a técnica de Southern blot.

Tornesello *et al.*² identificaram associação do HPV com câncer peniano em 46,3% dos casos estudados, com 94,7% dos casos relacionados ao tipo 16.

Nas **Tabelas 1 e 2** são observados o percentual de participação da infecção pelo HPV nas séries de casos de carcinomas penianos e os principais tipos virais que se encontram nestes casos, sendo que no **Gráfico 1** a representatividade destes tipos virais é demonstrada.

DISCUSSÃO

Embora a associação entre HPV e a carcinogênese peniana ainda requeira elucidação, o vírus é potencialmente carcinogênico entre as mulheres, podendo ter alguma participação entre os homens.

Tabela 1: Percentual de participação da infecção pelo HPV nos casos de câncer peniano

Autor(es)	Presença de HPV no câncer peniano	N (número de pacientes)	Características da população	Método diagnóstico do HPV
Gregoire L <i>et al.</i> ⁸	22,2%	117	Não-especificado	PCR; <i>Southern blot</i>
Reis AAS ⁹	23,0%	100	Não-especificado	
Gross G; Pfister H ¹⁰	40-45%	Não-especificado	Não-especificado	PCR
Chan KW <i>et al.</i> ¹	15,0%	41	Não-especificado	PCR
Bezerra AL <i>et al.</i> ¹¹	30,5%	82	Não-especificado	PCR
Lont AP <i>et al.</i> ¹²	29,0%	71	Não-especificado	PCR
Kulski JK <i>et al.</i> ¹³	20,0%	10	Não-especificado	Hibridização <i>in situ</i>
Villa LL; Lopes A ¹⁴	44,4%	18	Brasileiros (31-78 anos)	<i>Southern blot</i>
Tornesello ML <i>et al.</i> ²	46,3%	41	Italianos	PCR

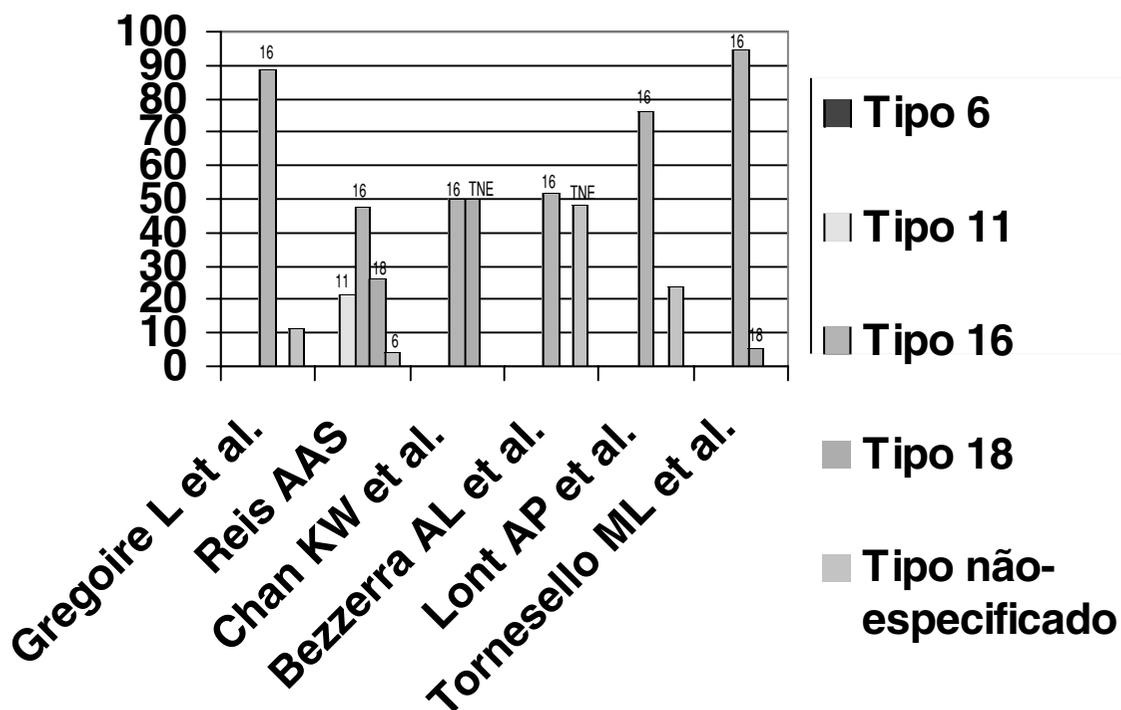
*Os dados a respeito da população analisada nos trabalhos de Gregoire L *et al.*⁸, Reis AAS⁹, Gross G; Pfister H¹⁰, Chan KW *et al.*¹, Bezerra AL *et al.*¹¹, Lont AP *et al.*¹² e Kulski K *et al.*¹³ não constavam no material utilizado.

**No artigo de Gross G; Pfister H¹⁰ não foi encontrado o número de casos analisados.

Tabela 2: Principais tipos de HPV encontrados nas amostras de câncer peniano

Autor(es)	Tipo 6	Tipo 11	Tipo 16	Tipo 18	Método	N
Gregoire L <i>et al.</i> ⁸			88,5% (os demais tipos por serem inúmeros não estão aqui definidos)		PCR, <i>Southern blot</i>	117
Reis AAS ⁹	0,23%	21,7%	47,8%	26,0%		100
Chan KW <i>et al.</i> ¹			50,0%	50,0%	PCR	41
Bezerra AL <i>et al.</i> ¹¹			52,0%		PCR	82
Lont AP <i>et al.</i> ¹²			76,0%		PCR	71
Tornesello ML <i>et al.</i> ²			94,7%	5,3%	PCR	41

*Os artigos analisados não avaliaram todos os tipos de HPV.

Grafico 1: Tipos de HPV encontrados nas amostras de câncer peniano

Os resultados variam bastante de um estudo para o outro, pois vários fatores podem influenciar, como o método utilizado, o número de pacientes e o local onde foi realizado o estudo populacional com características demográficas específicas.

Entre os artigos analisados, foi encontrada a presença de HPV em pacientes com câncer peniano com uma média de prevalência em torno de 30,0%, sendo que alguns trabalhos apresentaram uma maior discrepância em relação a essa média.

Como explicação para tal variação podem-se citar a heterogeneidade das populações estudadas (idade, nacionalidade, etnia, estado civil), o número de casos analisados em cada estudo (a maioria deles analisando uma amostra pequena), o método utilizado, o centro em que foi realizada a pesquisa, entre outros. No artigo de Tornesello *et al.*², por exemplo, foi analisada a população italiana, encontrando 46,3% de prevalência do HPV no câncer peniano. Segundo esse autor, a variante de HPV tipo 16 com maior oncogenicidade está aumentando nesta população, fato que justifica a maior prevalência do HPV no câncer peniano em relação à média dos demais trabalhos. Villa & Lopes¹⁴ também apresentaram discrepância similar, com uma prevalência de 44,4%, entretanto o número de casos analisados neste estudo foi de apenas 18, o que poderia comprometer a confiabilidade dos resultados.

Os estudos mostram maior prevalência do HPV em lesões não-invasivas do que em carcinoma invasivo. Segundo Gregoire *et al.*⁸ o DNA do HPV apresenta associação significativa com o carcinoma de células escamosas que exibem alterações basalóides. Os mesmos autores afirmam que a presença do DNA do HPV está relacionada a uma maior agressividade do tumor localizado na glândula do pênis.

Em relação às pessoas portadoras de HIV e aids, os autores afirmam que elas apresentam potencial risco para as doenças relacionadas ao HPV. A imunossupressão estimula a infecção pelos tipos oncogênicos, contribuindo para um aumento da frequência de lesões pré-cancerosas. A incidência dos tipos de HPV de alto risco é maior nos indivíduos portadores do HIV que nos soronegativos.

Em relação à sobrevida destes pacientes há divergências nos estudos. Bezzerra *et al.*¹¹ afirmam que não há associação da presença de HPV no câncer peniano com relação à sobrevida em 10 anos. Já Lont *et al.*¹² concluíram que a sobrevida em 5 anos é menor nos HPV negativos (78,0%) que nos HPV positivos (93,0%). Opondo-se aos resultados anteriores, Gil¹⁵ concluiu que a presença do HPV, em especial do tipo 16, está relacionada à menor sobrevida.

Desta forma, observamos ainda que, embora o percentual da participação da infecção pelo HPV seja concordante na maioria dos estudos, vários fatores estão para serem definidos, como os tipos mais frequentes de HPV oncogênicos além do 16 e 18, bem como a relação desta presença com o tipo histológico e a evolução da lesão.

CONCLUSÃO

Com base nos achados dos estudos, conclui-se que o HPV demonstrou uma média de associação de 30,3% com o câncer peniano, em especial o tipo 16.

Notou-se uma maior prevalência do HPV em lesões não-invasivas.

Investigações adicionais devem ser realizadas para a avaliação de outros parâmetros que possam ser de interesse na conduta destes casos.

Pelos resultados nos achados dos estudos aqui apresentados, conclui-se que o achado de DNA-HPV associado ao câncer peniano variou de 15,0% a 46,3%, em especial com tipo 16.

Notou-se uma maior prevalência do HPV em lesões não-invasivas.

Investigações adicionais devem ser realizadas para a avaliação de outros parâmetros que possam ser de interesse na conduta destes casos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Chan KW, Lam KY, Chan AC, Lau P, Srivastava G. Prevalence of human papillomavirus types 16 and 18 in penile carcinoma: a study of 41 cases using PCR. *Journal of Clinical Pathology* 1994; 47(9): 823-826.
- Tornesello ML, Duraturo ML, Losito S, Botti G, Pilotti S *et al.* Human papillomavirus genotypes and HPV16 variants in penile carcinoma. *International journal of cancer* 2008; 122(1): 132-7.
- DATASUS (Banco de dados do Sistema Único de Saúde). . Acessado em 21/10/2007.
- Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urologic Oncology* 2007; 25(5): 361-367.
- Instituto Nacional de Câncer. <http://www.inca.gov.br/>. Acessado em 21/10/2007.
- Sociedade Brasileira de Urologia. <http://www.sbu.org.br>. Acessado em 21/10/2007.
- Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2000; 205: 189-193.
- 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. *Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(22): 1705-1709.
- Reis AAS. O papel do papiloma vírus humano na carcinogênese dos tumores de pênis: uma abordagem epidemiológica e molecular. 2005. 134 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas) – Universidade Federal de Goiás, Goiânia.
- Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Medical Microbiology and Immunology* 2004; 193(1): 35-44.
- Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR *et al.* Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer Journal* 2001; 91(12): 2315-21.
- Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J *et al.* Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *International Journal of Cancer* 2006; 119(5): 1078-81.
- Kulski JK, Demeter T, Mutavdzic S, Sterrett GF, Mitchell KM *et al.* Survey of histologic specimens of human cancer for human papillomavirus types 6/11/16/18 by filter in situ hybridization. *American Journal of Clinical Pathology* 1990; 94(5): 566-70.
- Villa LL, Lopes A. Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *International Journal of Cancer* 1986; 37(6): 853-5.
- Gil AO, Pompeu ACL, Goldstein PJ, Saldanha LB, Mesquita JLB *et al.* Analysis of the association between human papillomavirus with penile carcinoma. *Brazilian Journal of Urology* 2001; 27: 461-468.
- Doherty GM. *Current Surgical Diagnosis & Treatment*. 12ª Ed. New York: McGraw-Hill, 2003.

Endereço para correspondência:

NEWTON SERGIO DE CARVALHO
Rua Saldanha Marinho, 1422, apto 801,
Curitiba, PR. CEP 80430-160.
E-mail: infectogin@ufpr.br

Recebido em: 17/08/2007

Aprovado em: 20/09/2007