

ASSOCIAÇÃO DO PAPILOMA VÍRUS HUMANO (HPV) COM NEOPLASIAS PENIANAS.

Joaquim Torquato Alves Neto¹; Jailton Oliveira Rocha²; Paulo Cilas da Silva³; José Carlos Santos Feitosa⁴ Giovanni Tavares de Souza⁵.

Discente de biomedicina na *Faculdade Mauricio de Nassau*, joaquim.torquato@hotmail.com¹; discente de biomedicina pela *Faculdade Mauricio de Nassau*, jailtom2009@hotmail.com²; discente de biomedicina pela *Faculdade Mauricio de Nassau*, paulosilasdasilva27@gmail.com³; discente de biomedicina pela *Faculdade Mauricio de Nassau*, carlossantos201105@gmail.com⁴; docente da *Faculdade Mauricio de Nassau*, giovannitavares66@hotmail.com⁵.

Resumo: O câncer de pênis é uma doença rara, sendo o carcinoma de células escamosas responsável por 95% dos casos de neoplasias malignas do pênis, acometendo, em geral, homens entre a quinta e a sexta década de vida. Apesar de sua etiologia ser desconhecida, vários estudos indicam a associação HPV e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basalóide ou verrucoso. Outros fatores de risco podem ser observados como a presença de fimose, múltiplos parceiros sexuais, histórico de doença venérea, más condições de higiene e o tabagismo. A infecção é transmitida na maior parte das vezes durante o contato sexual, sem o uso do preservativo por acesso direto das partículas virais às células basais através de pequenos traumas ou soluções de continuidade. O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, cujos principais diagnósticos diferenciais são cancro sifilítico, cancro mole e condiloma simples ou gigante. A suspeita de infecção pelo HPV pode ser feita pelos exames citológicos, com esfregaços de amostras de secreções uretrais, da mucosa do pênis e raspados de lesões cutâneas. O tratamento do câncer de pênis pode contar com cirurgia, radioterapia e quimioterapia e vai depender da extensão do tumor. Em grande parte dos casos opta-se pela cirurgia para controle local da patologia. O diagnóstico precoce pode evitar a amputação do membro que produz sequelas físicas, sexuais e psicológicas no indivíduo.

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de pênis, HPV, subtipos de HPV.

Introdução

O câncer de pênis é uma doença rara, todavia mais frequente na população de baixo nível socioeconômico e em países em desenvolvimento como o Brasil, principalmente nas regiões norte e nordeste, acometendo geralmente homens na terceira

idade. Indivíduos jovens também podem ser acometidos com tal patologia. O principal tipo histológico é o carcinoma de células escamosas e relacionado à irritação crônica por má higiene, fimose e doenças sexualmente transmissíveis, principalmente pelo HPV. Nos países onde a circuncisão infantil é comum a incidência desses

carcinomas no pênis é muito baixa. Alguns estudos de câncer de pênis tem demonstrado uma ligação entre os casos de HPV com lesões malignas e benignas. Essa associação tem fundamental importância do HPV com a origem do câncer peniano. Em 2003, estabeleceu-se a classificação do HPV em alto e baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico. Os de baixo risco são geralmente encontrados em alterações condilomatosas e os de alto risco são associados aos carcinomas. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos 26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de provável alto risco. Os tipos de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 e os tipos 34, 57 e 83 não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, consideradas de risco indeterminado. O diagnóstico, no homem, pode ser feito, facilmente, nos casos em que as lesões são vistas macroscopicamente. Porém, na maioria das vezes, há necessidade de se empregar a citologia, a peniscopia, a histopatologia, métodos de biologia molecular e por meio de biópsia incisiva da lesão, cujos principais diagnósticos diferenciais são cancro sifilítico, cancro mole e condiloma simples ou gigante. A imuno-histoquímica e a sorologia têm pouca aplicação na prática clínica atualmente.

O tratamento do câncer de pênis pode contar com cirurgia, radioterapia e quimioterapia e vai depender da extensão do tumor. Em grande parte dos casos opta-se pela cirurgia para controle local da patologia. O diagnóstico precoce pode evitar a amputação do membro que produz sequelas físicas, sexuais e psicológicas no indivíduo. O presente trabalho teve como objetivo demonstrar a relação existente entre o câncer de pênis e o Papiloma vírus Humano (HPV) e identificar os principais tipos de HPV de alto risco prevalentes nos carcinomas penianos.

Metodologia

A pesquisa bibliográfica, descritiva e exploratória, foi realizada durante os meses de março a abril de 2016, utilizando como bases de dados o SCIELO, Google acadêmico, periódicos CAPES e PUBMED/Medline, nas línguas Portuguesa e Inglesa. Foram selecionados 20 artigos publicados dos últimos 20 anos e as seguintes palavras-chave foram utilizadas: HPV; câncer de pênis; principais causas do câncer de pênis; subtipos de HPV.

Resultados e discussão

O câncer de pênis é uma doença rara, sendo o carcinoma de células escamosas responsável por 95% dos casos de neoplasias malignas do pênis, acometendo, em geral,

homens entre a quinta e a sexta década de vida (CARVALHO et al., 2007). No Brasil o câncer de pênis corresponde a aproximadamente 2,1% de todos os tumores do homem (FAVORITO et al., 2008), sendo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste (INCA, 2013).

Apesar de sua etiologia ser desconhecida, vários estudos indicam a associação entre o papiloma vírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas do pênis, principalmente em lesões com padrão basalóide ou verrucoso (CARVALHO et al., 2007). Além do HPV, outros fatores de risco podem ser observados, como a presença de fimose, as baixas condições socioeconômicas, número elevado de parceiros sexuais, histórico de doença venérea, más condições de higiene e o tabagismo. Outras condições associadas a estes tumores são inflamação, feridas ou ulcerações no pênis (DALING et al., 2005).

Em 2003, estabeleceu-se a classificação do HPV em alto e baixo risco, de acordo com o potencial oncogênico. Os de baixo risco são geralmente encontrados em alterações condilomatosas e os de alto risco são associados aos carcinomas. Foram classificados 15 tipos de vírus de alto risco, entre eles estão os tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, e 58, sendo que os tipos 26, 53 e 66 poderiam também ser considerados de

provável alto risco. Os tipos de baixo risco são: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, e CP6108 – e os tipos 34, 57 e 83 – não foram detectados em nenhuma das amostras e foram, portanto, consideradas de risco indeterminado (MUNOZ et al., 2003). A incidência de infecções por HPV de alto risco é mais elevada do que a de baixo risco. O HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital (MOSCICKR et al., 2001; MUNOZ et al., 2004), chegando até 66%, seguido dos tipos 18(15%), 45(9%) e 31(6%) sendo que os 4 tipos juntos, podem corresponder até a 80% dos casos. O tipo 16 também é o tipo mais comum detectado nos tipos de carcinoma invasor (BRISSON et al., 1996) e o tipo mais prevalente em quase todas as partes do mundo (IARC, 2005). É também o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses (GALLOWAY, 2003).

A infecção é transmitida na maior parte das vezes durante o contato sexual, sem o uso do preservativo por acesso direto das partículas virais às células basais através de pequenos traumas ou soluções de continuidade (FERRÁNDIZ-PULIDO et al., 2012).

A integração do DNA do HPV desregula a expressão das proteínas E6 e E7, que interagem com genes supressores tumorais p53 e proteínas do retinoblastoma (RB),

respectivamente. Este processo prejudica a função do gene onco-supressor, como reparação do DNA, diminuição da apoptose, e eventual morte celular, permitindo assim a indução da carcinogênese (MUNGER, 2002). O vírus HPV pode infectar as células do epitélio basal da pele ou dos tecidos e são classificados como cutâneos ou mucosos (MUNGER; MOWLEY, 2002). A maior parte das infecções por HPV são benignas e elas desaparecem espontaneamente dentro de 1 a 5 anos (BURD et al., 2002).

O diagnóstico de câncer peniano é feito por meio de biópsia incisional da lesão, cujos principais diagnósticos diferenciais são cancro sifilítico, 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 (CARVALHO et al., 2007). A suspeita de infecção pelo HPV pode ser feita pelos exames citológicos, com esfregaços de amostras de secreções uretrais, da mucosa do pênis e raspados de lesões cutâneas e mucosas. O encontro do efeito citopático do vírus, traduzido morfológicamente pela coilocitose, é sugestivo de HPV. A citopatologia peniana (raspado da glândula, sulco balanoprepucial e meato uretral) deve fazer parte da avaliação

dos parceiros de mulheres com diagnóstico de HPV (CARVALHO et al., 2007).

O tratamento do câncer de pênis pode contar com cirurgia, radioterapia e quimioterapia e vai depender da extensão do tumor. Em grande parte dos casos opta-se pela cirurgia para controle local da patologia. O diagnóstico precoce pode evitar a amputação do membro que produz sequelas físicas, sexuais e psicológicas no indivíduo (INCA, 2008). Dentre os métodos não invasivos disponíveis atualmente, existe uma toxina com propriedades citotóxicas chamada podofilina (SCEINFELD; LEHMAN, 2006) e o ácido tricloroacético, um agente cáustico que combate verrugas anogenitais por meio do contato (TCHERNEV, 2009). Um dos métodos invasivos mais confiáveis para a remoção de lesões únicas ou múltiplas na região anogenital é o método cirúrgico (SCEINFELD; LEHMAN, 2006).

De acordo com as pesquisas observou-se que existe uma variação nos achados com presença da infecção pelo HPV em associação com o carcinoma peniano. Notou-se que o HPV tipo 16 é o mais prevalente nas infecções do trato genital chegando até 66% de todos os casos que foram estudados, seguido dos tipos 18(15%), 45(9%) e 31(6%) sendo que os 4 tipos juntos, podem corresponder até a 80% dos casos. O tipo 16 também é o tipo mais comum detectado nos

tipos de carcinoma invasor e o tipo mais prevalente em quase todas as partes do mundo. É também o mais persistente, com duração de 12 meses ou mais, enquanto infecções por outros tipos de HPV duram 6-8 meses.

Conclusão

Os profissionais da área de saúde tendo como base o presente estudo podem contribuir com a prevenção, diagnóstico e tratamento dos carcinomas de pênis usando as seguintes ferramentas: orientação da população quanto à importância dos métodos de higiene pessoal, prevenção no ato sexual principalmente com o uso de preservativos, a prática do autoexame e a orientação para que seja feita a circuncisão ainda na infância, pois além de facilitar a higiene na região peniana, impede o acúmulo e proliferação de patógenos, principalmente o HPV. Destacam-se entre esses profissionais, os Biomédicos, visto que os mesmos podem participar efetivamente em todas as etapas desse processo, tendo em vista que possuem atribuições e respaldo científico suficiente e específico para auxiliar nas ações médicas.

Referências

Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urologic Oncology* 2007; 25(5): 361-367.

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

BRISSON et al. Determinants of persistent detection of human papillomavirus DNA in the uterine cervix. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 173, n. 4, p. 794-799, 1996.

BURD, E. M., Human Papillomavirus and Cervical Cancer. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 16, n. 1, p. 1-17, 2003.

CARVALHO, N. S., KANNEMBERG, A. P., MUNARETO, C., YOSHIOKA, D., FERREIRA, M. A., et al. Associação entre HPV e câncer peniano: revisão de literatura. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, v. 19, n. 2, p. 92-95, 2007.

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.

Cruz MR, Cerqueira DM, Cruz WB, Câmara GNL, Brígido MM, Silva EO, Carvalho LG, Martins CR. Prevalence of human papillomavirus type 16 variants in the Federal

District, Central Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2004; 99(3):281-282.

DALING, J. R. et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. International Journal of Cancer, v. 8, n. 116, p. 606-616, 2005.

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.

FAVORITO, L. A., et al. Epidemiologic study of penile cancer in Brazil. International Brazil Journal of Urologic, v. 3, n. 34, p. 587-593, 2008.

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia –FEBRASGO. Papilomavirus humano (HPV): diagnóstico e tratamento, 2014.

FERRÁNDIZ-PULIDO, C.; DE TORRES, I.; GARCÍA-PATOS, V. Penile squamous cell carcinoma. Actas Dermo-Sifiliográficas, v. 103, n. 6, p. 478-487, 2012.

GALOWAY, D. Papillomavirus vaccines in Clinical Trials. The Lancet Infectious Diseases, v. 3, n. 89, p. 469-475, 2003.

Instituto Nacional de Câncer. <http://www.inca.gov.br/>. Acessado em 10/03/2016

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human Papillomaviruses, v. 64, p. 1-179, 1995.

MOSCICKR et al. Risks for Incident human Papillomavirus infection and low grade squamous intraepithelial lesion development in young females. Journal of American Medical Association, v. 285, p. 2995-3102, 2001.

MUNGER K., MOWLEY, P. M. Human Papillomavirus immortalization and transformation functions. Virus Research, v. 89, n. 2, p. 13-28, 2002.

MUNOZ et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of colombian women with normal cytological results. The Journal of Infectious Diseases, v. 190, n. 12, p. 2077-2087, 2004.

SCHEINFELD, N., LEHMAN, D. S. An evidence-based review of medical and

surgical treatments of genital warts.
Dermatology Online Journal, v. 12, n. 3, p. 5,
2006.

Sociedade Brasileira de Urologia.
[http://portaldaurologia.org.br/previna-
se/cancer-de-penis](http://portaldaurologia.org.br/previna-se/cancer-de-penis). Acessado em 10/03/2016

TCHERNEV, G. Sexually transmitted
papillomavirus infections: epidemiology,
pathogenesis, clinic, morphology, important
differential diagnostic aspects, current
diagnostic and treatment options. Anais
Brasileiros de Dermatologia, v. 84, n. 4, p.
377-389, 2009.

Teixeira JC, Derchain SFM, Teixeira LC,
Santos CC, Panetta K, Zeferino LC.
Avaliação do parceiro sexual e risco de
recidivas em mulheres tratadas por lesões
genitais induzidas por Papilomavírus Humano
(HPV). Rev Bras Ginecol Obstetrícia
2002;24(5):315-320.

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.