

11201
25

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO "XXI"
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
DELEGACION 3 SUROESTE DEL D. F.



CARCINOMAS DE PENE. ESTUDIO CLINICO
PATOLOGICO Y ANALISIS MORFOLOGICO DE
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, DE
ENERO DE 1990 A JULIO DEL 2000 EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO "XXI"

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANATOMIA PATOLOGICA

PRESENTA

DR. LAZARO ARIEL RAMIREZ BALDERRAMA

ASESOR: DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

COASESOR: DRA. DULCE MA. HERNANDEZ HERNANDEZ

285811



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. NIELS WACHER RODARTE
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN

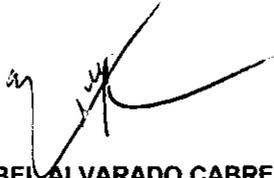


DRA. MA. DE LOURDES CABRERA MUÑOZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. SERAFÍN DELGADO GALLARDO
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MEDICA DEL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL

ASESORES DE TESIS:



DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO
MEDICO ADSCRITO AL SEVICIO DE ANATOMIA PATOLOGICA HOSPITAL
DE ONCOLOGIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DRA. DULCE MA. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
MEDICO ADSCRITO AL ÁREA DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE
ONCOLOGIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INDICE

PRESENTACIÓN	1
FIRMAS DE ACEPTACIÓN	2
INDICE	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	7
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
DEFINICIÓN DE VARIABLES CLINICAS	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES ANATOMOPATOLÓGICAS	24
MATERIAL Y METODOS	28
RESULTADOS CLINICOS	33
RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS	39
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIONES	49
BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS	53
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS	54
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ANATOMOPATOLÓGICOS	55
TABLA 1	56
TABLA 2	57
RESULTADOS DEL ESTUDIO DE PCR	59

RESUMEN

El carcinoma epidermoide del pene es una neoplasia maligna que se origina del epitelio escamoso y ocupa una frecuencia aproximada de 0.4 a 0.6% en Europa y EE.UU. En México ocupa el 1.3% de las neoplasias de los 40 a los 60 años, ocupando el lugar numero 20 en mortalidad, la edad promedio al momento del diagnóstico es de 58 años con un rango de 40 a 70 años, sin embargo en algunos estudios se ha encontrado hasta en un 22% en menores de 40 años. En los países en los que el Carcinoma Cervico Uterino es frecuente también se eleva la incidencia de Carcinoma epidermoide de pene. Aunque la etiología es aún discutida, entre los factores de riesgo reconocidos para el desarrollo de esta neoplasia principalmente se encuentra el tabaquismo, mala higiene, relacionada principalmente por un incremento en la producción de esmegma, la ausencia de circuncisión y se destaca también la participación del Virus del Papiloma Humano.

OBJETIVO:

El objetivo del presente trabajo es identificar la frecuencia de infección (morfológica y molecular) del virus de Papiloma Humano en Carcinoma Epidermoide de pene, además de describir las características clínicas y epidemiológicas en la serie de pacientes referidos al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante el periodo de enero de 1990 a julio del 2000.

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional en donde se recopiló la información clínico patológica de pacientes con Carcinoma Epidermoide de pene y se revisaron las laminillas de cada caso describiendo detalladamente la localización de la neoplasia, subtipo histológico, grado histológico, variante morfológica, profundidad de la lesión y principalmente la presencia o ausencia morfológica característica de infección por Virus del Papiloma Humano y en una submuestra de los casos se realizó

PCR para identificar la frecuencia de infección para Virus del papiloma Humano subtipos 16 y 18.

RESULTADOS:

Se estudiaron 80 casos completos de los pacientes con los que se contó tanto con historia clínica como material de patología (laminillas en HE y Bloques de parafina). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 64 años con un rango de 24 a 94 años (el 33% de los pacientes menores de 60 años). El 5% de los pacientes con antecedentes de circuncisión previa. Las principales manifestaciones clínicas fueron: Lesión exofítica 87.5% (70 casos), dolor 50% (40 casos), lesión ulcerada 20% (16 casos), aumento de consistencia 35% (28 casos), secreción fétida en el sitio de la lesión 25% (20 casos), síntomas generales 35% (28 casos), y prurito 28.7% (23 casos). 19 pacientes (23%) tenían antecedentes de enfermedad de transmisión sexual (Gonorrea, sífilis y condilomas con mayor frecuencia). De los 80 casos estudiados se encontró que 49 (61%) presentaron características morfológicas de infección por VPH, en 10 casos (13%) se encontraron datos morfológicos sugestivos de infección por VPH y en 21 casos (26%), no se identificaron características de infección por Virus del Papiloma Humano. Se realizó PCR a 45 casos (56.2%) de estos caso y se encontró positividad en el 72% de los casos, en el 100% para el subtipo 16.

CONCLUSIONES:

El Carcinoma epidermoide de pene tiene una frecuencia del 1.2% de todas las neoplasias estudiadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. En los estudios reportados previamente se encuentra una buena correlación de frecuencia e infección por VPH con los datos encontrados en este estudio. La variante típica del carcinoma epidermoide del pene es una de las variantes morfológicas más frecuentes (AFIP, 1999). Los datos encontrados en este estudio apoyan fuertemente el posible papel etiológico del Virus del papiloma Humano en la patogénesis del carcinoma

epidermoide del pene, y la alta prevalencia de la infección por Virus del papiloma Humano en los pacientes con neoplasia intraepitelial de alto grado asociada a carcinoma epidemoide de pene entre la población mexicana. En este estudio encontramos que hay una gran concordancia entre los datos morfológicos que sugieren infección por virus del papiloma humano y el Hallazgo por reacción en Cadena de Polimerasa, y en estos casos la variante más frecuente es del subtipo 16.

ABSTRACT

PURPOSE:

The incidence of penile carcinomas has increased in recent years. Recently, Human Papilloma Virus (HPV) infection has been implicated in the pathogenesis of penile squamous cell carcinoma (SCC). The aim of this study is to analyze the epidemiological, clinical, morphologic and molecular characteristics of penile carcinomas (CaPe) in Mexican patients.

METHODS:

All cases of penile carcinomas from 1990 to 1995 at the Instituto Mexicano del Seguro Social Cancer Center were reviewed. Data related to patient's lifestyle and sexual habits, as well as, clinical information was collected. Two pathologist reviewed histological slides. Polimerase Chain Reaction performed detection of HPV 16 DNA.

RESULTS:

Eighty patients had SCC of the penis. The age ranged between 24 and 94 (median 65). Five patients were circumcised. In 40 patients High Grade Intraepithelial Neoplasia (IEN) was detected adjacent to the tumor. The mean tumor size was 4.4 cm. The correlation between tumor size and lymph node metastasis was not significant ($p=0.33$). In 71% of cases the histological type corresponded to typical SCC. HPV 16 was detected in 72% of the patients, most of the HPV+ cases showed a typical histological type.

CONCLUSIONS:

These data supports the possible etiologic role of HPV in the pathogenesis of CaPe and the high prevalence of HPV infection and IEN in association with CaPe among Mexican patients.

ANTECEDENTES

El carcinoma de pene es una enfermedad rara en Europa y Estados Unidos con una frecuencia aproximada de 0.4 a 0.6 % de todas las neoplasias malignas en el hombre pero es relativamente frecuente en algunas regiones de América Latina, África y Asia, en donde se ha calculado entre el 10 y 20% de las neoplasias malignas en el hombre (1,2,3,4,27). Se ha observado un incremento en el carcinoma de pene en aquellas regiones geográficas en donde el carcinoma de cervix ocupa el primer o uno de los primeros lugares en cuanto a morbilidad y mortalidad. Según el registro histopatológico de neoplasias en México de 1993 a 1997 el carcinoma de pene y de otros órganos genitales masculinos se encuentra en el lugar No. 20 con el 1.3% de las neoplasias en la edad productiva y en el lugar No. 18 con 1.1 % después de los 60 años de edad. El carcinoma *epidermoide* de pene representa aproximadamente el 95% de todas las neoplasias malignas de esta localización anatómica con un promedio de edad al diagnóstico de 58 años (5,14) aunque es poco común en hombres menores de 40 años, en un estudio realizado en Estados Unidos el 22% de todos los pacientes fueron menores a 40 años y 7% menores de 30 años (24), se han reportado además casos aislados de carcinoma epidermoide de pene en niños (25).

La etiología del carcinoma epidermoide de pene aún es muy discutida y se han propuesto varios factores de riesgo como el tabaquismo, higiene deficiente, la producción de esmegma, la irritación crónica subyacente a la fimosis, ausencia de circuncisión y en los últimos años se ha encontrado una relación importante con la infección por virus del papiloma Humano (VPH), en algunos estudios se encontró hasta en un 90% (5,8,9,21,27). Se han descrito lesiones asociadas con el desarrollo posterior de carcinoma epidermoide de pene como la Neoplasia Intraepitelial de alto Grado (Figura 1), leucoplaquia, balanitis Xerótica Obliterans, la enfermedad de Bowen, Eritroplasia de Queyrat y/o el Condiloma Acuminado Gigante (17, 22, 27).

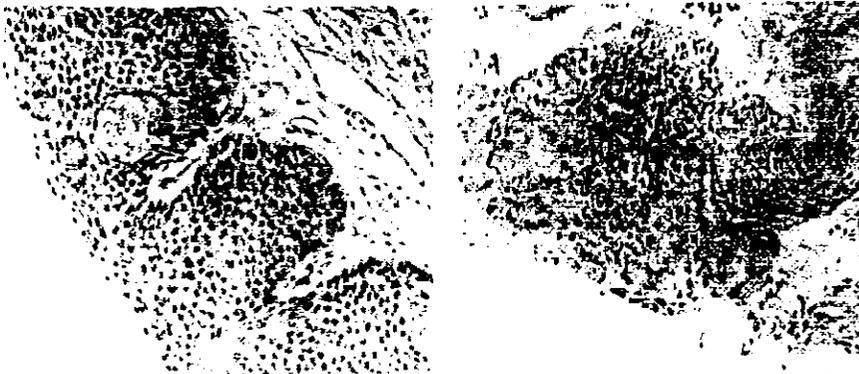


Figura 1: Neoplasia intraepitelial de alto grado, asociada a cambios por Virus del Papiloma Humano

Desde el punto de vista histológico el carcinoma epidermoide puede subdividirse de acuerdo con el tipo celular y grado histológico (1). La clasificación que recomienda la Organización Mundial de la Salud incluye los tipos queratinizante, no queratinizante, verrugoso y condilomatoso, con la añadidura de los carcinomas papilares y linfoepitelioma (Scully y Col, 1994) y de acuerdo al grado histológico (Cubilla y col, 1993) se clasifica de la siguiente manera:

Grado I.- Bien diferenciado

Grado II.- Moderadamente diferenciado

Grado III.- Pobremente diferenciado, de células fusiformes o anaplásico

El carcinoma epidermoide de pene es una neoplasia muy agresiva, y por lo general el patrón de diseminación es locoregional (1,14,18,19,23,27). La localización más frecuente es en glande y en prepucio (Jara Rascón, 1991). Las metástasis a ganglios linfáticos están relacionadas con el tipo crecimiento. En el tipo vertical se encuentran hasta en un 82%, en el de diseminación superficial hasta en un 42% y en los de tipo multicéntrico hasta en un 33% (1). Estos hallazgos son importantes en la selección de la terapéutica apropiada y enfatizan la necesidad de un estrecho seguimiento de los

pacientes en los que no se llevó a cabo la resección completa de glande, surco coronal y prepucio (18,19) La diversidad morfológica puede estar relacionada a los diferentes agentes causales. En el pronóstico de esta patología es importante tomar en cuenta la extensión de la lesión, además un factor pronóstico determinante son las metástasis a ganglios linfáticos; Sin positividad a ganglios linfáticos hay un índice de sobrevida global a 5 años del 90.69% y cuando hay metástasis a ganglios linfáticos, la sobrevida disminuye hasta 9.39% a 5 años (6) En la literatura de nuestro país no hay estudios adecuados en donde se realice una correlación clínico patológica de las lesiones neoplásicas de origen epitelial en el pene, analizando el tipo histológico, el grado, la extensión de la lesión, y la relación de estas lesiones con los tipos de virus de papiloma humano principalmente, ya que este último se ha reconocido como uno de los agentes carcinógenos más importantes en los estudios más recientes.

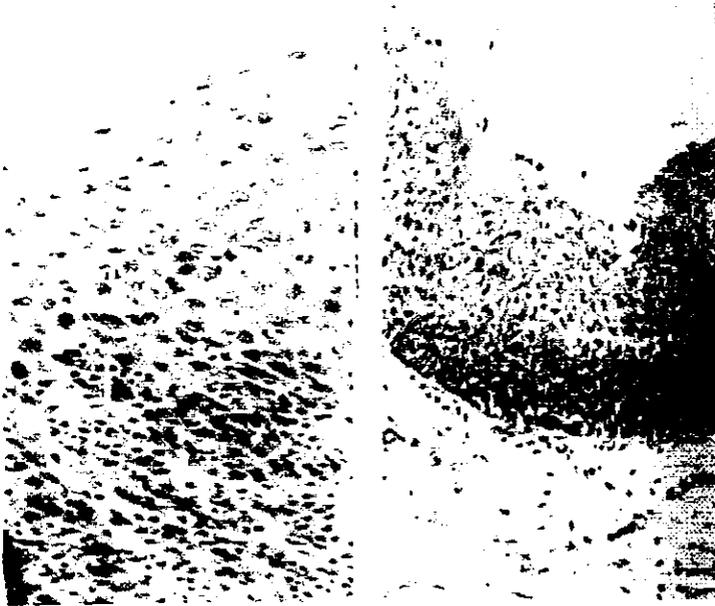


Figura 2: Neoplasia Intraepitelial de Alto Grado asociada a importantes cambios por infección del Virus del Papiloma Humano con los típicos coilocitos.

El diagnóstico morfológico de infección de por Virus de papiloma humano se ha descrito principalmente en las citologías cervico-vaginales, sin embargo estos cambios son aplicables al resto de las superficies epiteliales principalmente en mucosas en donde es posible identificar a células del estrato superficial con un halo perinuclear característico, asociado a otros cambios como irregularidad de la membrana nuclear, engrosamiento de la cromatina, y un incremento variable en el tamaño del núcleo, también conocidos como Coilocitos (Figura 2). Estos cambios son descritos como lesiones escamosas intra epiteliales que se clasifican como bajo grado de acuerdo al tamaño del halo peri nuclear y la atipia nuclear y de alto grado cuando este halo es más visible al examen histológico, hay atipia parabasal, desorganización y un incremento en el índice de mitosis (28).

Uno de los factores de riesgo que se han reconocido recientemente es la presencia de infección por virus del papiloma Humano. La familia de los papilomavirus, pertenece a un grupo heterogéneo de virus, la naturaleza infecciosa de estos virus en las verrugas animales y humanas se demostró desde principios del siglo XX. Los primeros intentos de relacionar este tipo de infección con el desarrollo de neoplasias malignas, así como el estudio de sus interacciones con otros factores carcinogénicos fueron realizados por Rous y colaboradores en 1930. Basado en observaciones iniciales Rous demostró el potencial carcinógeno en la infección por VPH de conejos y describió la primera cepa carcinomatosa como CRPV (Cottontail rabbit papillomavirus). La primera visualización de las partículas de papilomavirus en las verrugas humanas se reportó en 1949 por Strauss y colaboradores. La estructura del genoma del papilomavirus fue descifrada por Crawford y Crawford en 1963 y 2 diferentes líneas de estudio contribuyeron al desarrollo en la investigación del papilomavirus:

- 1) En 1959 Olson y colaboradores reportaron la inducción de tumores vesicales en gatos por un papilomavirus bovino encontrado en los fibropapilomas de piel, este mismo virus

se volvió tumorigeno en los hámsteres, de esta forma un segundo grupo de papilomavirus además del descrito por Rous se encontró como claramente capaz de inducir tumores malignos.

- 2) El segundo estudio es más antiguo y lo desarrollaron Lewadowsky y Lutz en 1922, en donde reportaron una verrugosis generalizada en humanos de tipo hereditario, desarrollada en la piel de los sitios expuestos al sol, llamaron a este síndrome *Epidemoplasia verruciformis* y en ese entonces no se percataron del potencial origen infeccioso de las placas papilomatosas y las máculas que cubrían la piel afectada. El interés por el virus del papiloma humano se desarrolló gradualmente en la segunda mitad de 1970 cuando se llevaron a cabo talleres, en donde parcialmente se plantearon hipótesis que postulaban que los papilomavirus pueden tener un papel importante en el desarrollo del cáncer de cervix. En 1980 se aislaron nuevos tipos de VPH (HPV 6 y 11) de verrugas genitales y posteriormente directamente de biopsias de cáncer cervical los tipos de VPH 16 y 18 que actualmente se reconocen como los tipos virales de la familia del VPH con mayor poder oncogénico lo que provocó una rápida expansión en el trabajo experimental y en abordajes epidemiológicos tempranos. Aún así tomó una década más para que el papel etiológico de los tipos específicos del VPH en cáncer de cervix y sus respectivas lesiones precursoras fuera más o menos aceptado de forma generalizada. Recientemente se han reconocido la relación entre el virus del papiloma humano y otros tipos de neoplasias como carcinoma de piel, carcinoma de orofaringe, carcinoma de esófago y anorrectal, por lo tanto el virus del papiloma se reconoce como el virus carcinomatoso más común y parece tener un papel muy importante pero aún desconocido como el más grande patógeno carcinógeno.

El VPH es un subgrupo de la familia papovaviridae y se han aislado 77 tipos (Ver tabla 1) de VPH, incluyendo más de 20 tipos encontrados en las lesiones intra-epiteliales escamosas

(5). El VPH 6,11,42,43 y 44 se han detectado en aproximadamente el 25% de las lesiones de bajo grado y ocasionalmente en lesiones de alto grado. El VPH 6 es el tipo más común aislado en las lesiones de bajo grado. El VPH 16 y 18 son reconocidos actualmente como los tipos virales con mayor poder oncogénico y se encuentran en la mayoría de las lesiones de alto grado. El diámetro de las partículas virales del VPH son aproximadamente 55 nm, el DNA genómico se encuentra en una doble hélice circular. El DNA viral se ha asociado a proteínas semejantes a las histonas, se encuentra encapsulado por 72 capsómeros, la proteína principal de la cápside se encuentra codificada por un fragmento L1 que parece contener epítopes reactivos para la neutralización específica, esta proteína tiene un peso molecular de aproximadamente 55,000 KD y es la que se conserva con más frecuencia entre los diferentes tipos de papilomavirus; El fragmento L2 codifica para un componente estructural adicional de la cápside viral pesa aproximadamente 75,000 KD y se conserva con menos frecuencia en los diferentes tipos de VPH (5,21, 22, 26). El genoma del VPH consiste en 7,200 a 8,000 pares de bases y puede dividirse principalmente en tres regiones: Región de control larga (LCR) cubriendo cerca del 10% del genoma, región temprana (E) cuya función es el mantenimiento de las funciones reguladoras encargadas de la persistencia del genoma y la región tardía (L) que codifica para las proteínas estructurales. El LCR regula la expresión genética viral que es muy compleja y esta controlada por factores de transcripción celulares y virales y la mayoría de la regulación ocurre dentro de la región LCR que varía substancialmente en la composición de nucleótidos entre los tipos de VPH individuales. Dentro de los elementos activos del LCR que regulan la transcripción se encuentran los genes E6 y E7 que constituyen los genes para la inmortalización y el mantenimiento del fenotipo maligno de las células neoplásicas malignas cervicales positivas para VPH, además la regulación intragenómica de la actividad de los genes E6 y E7 por la proteína viral E2 juega un papel importante en la activación o supresión de estos oncogenes (5,11. 23).



Figura 3: Las infecciones de transmisión sexual, son un factor de riesgo para el desarrollo posterior de neoplasias malignas del tipo de Carcinoma epidermoide, principalmente porque la mayoría presentan una coinfección por VPH de alto grado (subtipos 16 y 18).

La incidencia de la infección por el Virus del papiloma Humano (VPH) se ha incrementado de tal forma que en la actualidad es la forma más común de infección viral en el tracto genital femenino y masculino. La transmisión del virus del papiloma humano se facilita por la presencia de superficies epiteliales maceradas, en la región ano-genital se transmite principalmente por contacto sexual (Figura 3) y existe una relación ampliamente conocida entre el número de parejas sexuales y la presencia de infección por el VPH, ocasionalmente la infección por VPH puede ser transmitida digitalmente de una superficie epitelial a otra, por fomites, instrumental médico y plumas láser (22, 23). En los últimos años, varios estudios han mostrado la asociación entre el virus del papiloma humano y las neoplasias de células escamosas en el tracto genital femenino. El diagnóstico morfológico de infección de por virus de papiloma humano se ha descrito principalmente en las citologías cervico-vaginales, sin embargo estos cambios son aplicables al resto de las superficies mucosas en donde es posible identificar a células del estrato superficial con un halo perinuclear característico, asociado a cambios nucleares como irregularidad de la membrana nuclear, engrosamiento de la cromatina, y un incremento variable en el tamaño nuclear (Coilocitos). Estos cambios son descritos

como lesiones escamosas intra epiteliales que se clasifican como bajo grado de acuerdo al tamaño del halo perinuclear y la atipia nuclear y de alto grado cuando este halo es más visible al examen histológico, hay atipia parabasal, desorganización y un incremento en el índice de mitosis (28). El VPH es una infección común en el aparato genital femenino y se ha asociado a una gran variedad de procesos que afectan el epitelio escamoso. Los cambios histopatológicos van desde una hiperplasia exofítica característica del condiloma acuminado, hasta lesiones planas de un carcinoma in situ o invasor (Figura 4). El VPH desarrollado en el tracto genital femenino ha sido objeto de numerosas investigaciones, en contraste, las infecciones por VPH y su asociación en el tracto genital masculino han sido menos estudiadas y probablemente el virus pueda afectar el epitelio escamoso de la región genital de forma similar a como afecta al sexo femenino. El tipo de virus del papiloma humano se considera como uno de los factores de mayor agresividad, además de otros factores como lo es el pH, la afección a los genes supresores tumorales como el p53 y la transformación de las regiones E6 a E7 del genoma del VPH para los tipos celulares 6, 11, 16 y 18 (5,8,21,26).

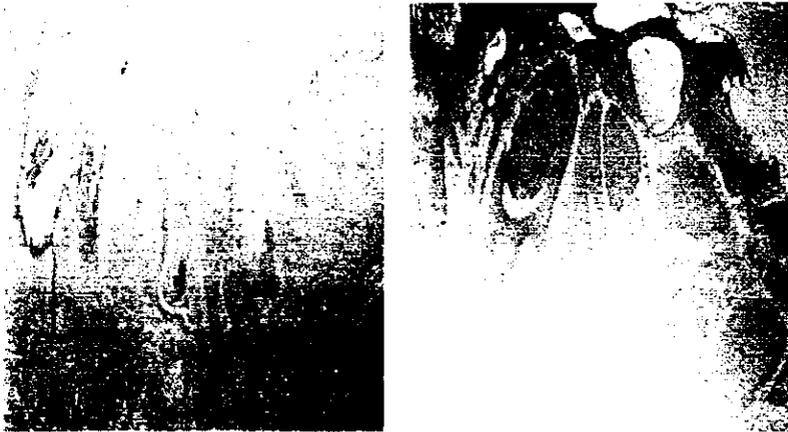


Figura 4: Carcinoma epidermoide bien diferenciado con crecimiento exofítico y endofítico, que deben distinguirse de lesiones benignas del tipo de condiloma, además de buscar focos de carcinoma epidermoide típico.

Se ha propuesto que además del tipo viral hay otros factores que pudieran condicionar una transformación maligna, por ejemplo las condiciones de higiene, enfermedades de transmisión sexual (Figura 3), la fimosis, el tabaquismo, promiscuidad, además de las condiciones propias del huésped, de donde se ha tomado como uno de los más importantes el pH en donde se desarrolla este virus, así como factores ambientales. Aunque ciertos tipos de VPH se han identificado en la génesis del carcinoma cervico-uterino, la prevalencia exacta del VPH y su papel en el desarrollo progresivo de la neoplasia no ha sido establecido claramente, principalmente por que la información depende de los métodos de detección como la hibridación in situ o el filtro con pruebas específicas para la detección viral. En los estudios de PCR no se han encontrado diferencias significativas con respecto a la detección de las cadenas virales con respecto al material en fresco en comparación con el tejido fijado en formol y en bloque de parafina, por lo que Manos et al (1999), describen la técnica con pocas variedades para obtener las cadenas de DNA (29).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El carcinoma epidermoide del pene es neoplasia que tiene una baja frecuencia sin embargo se ha descrito que la prevalencia se incrementa en los países en donde el carcinoma cervicouterino es una de las principales causas de morbilidad (como en México), la observación de que hay un incremento en la frecuencia de presentación entre carcinoma de cervix y el de pene, sugiere que estas dos neoplasias comparten algunos de los factores de riesgo, y uno de los más importantes es la presencia de infección por virus del papiloma Humano.

En México no existe un registro adecuado de la frecuencia de VPH y carcinoma epidermoide del aparato masculino, principalmente debido a la dificultad analizar las características epidemiológicas, clínico-patológicas y genéticas para tipificar los tipos de VPH del material de biopsias. Por lo que el problema se plantea de la siguiente manera:

¿Cuál es la frecuencia de Infección por Virus de Papiloma Humano (morfológica y molecular) del Carcinoma Epidermoide de pene y el papel que desempeña en su desarrollo, en una serie de pacientes referidos al Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

La frecuencia de infección por virus de papiloma humano por datos morfológicos de la biopsia o por Reacción en cadena de polimerasas (PCR) será igual o mayor al 90% en pacientes referidos al Hospital de Oncología, con diagnóstico de carcinoma epidermoide de pene. Lo que sugiere que el Virus del papiloma Humano desempeña un papel importante en la etiopatogenia del Carcinoma epidermoide de pene.

OBJETIVOS

GENERAL:

Identificar la frecuencia y las principales características morfológicas del virus del papiloma humano en los pacientes estudiados con carcinoma epidermoide y describir las principales características clínico patológicas.

PARTICULARES

- Determinar la frecuencia de carcinoma epidermoide en la población estudiada.
- Analizar las características clínico patológicas del carcinoma de pene.
- Analizar las características epidemiológicas.
- Tipificar al VPH en un subgrupo de pacientes
- Comparar los resultados obtenidos con el resto de la literatura mundial

DEFINICION DE VARIABLES CLINICAS

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA
Edad	Años cumplidos al momento del diagnóstico	Cuantitativa	1. Menor a 30 años 2. 30 a 50 años 3. Mayor a 50 años
Estado Civil	El que se refiere en el expediente en la Historia clínica.	Cualitativa	1. Soltero 2. Casado 3. Viudo 4. Divorciado 5. Unión libre 6. Otro
Escolaridad	Grado máximo de estudios referido en la Historia Clínica del expediente, sin especificar si la se termino o no.	Cualitativa	1. Sin escolaridad 2. Primaria 3. Secundaria 4. Preparatoria 5. Técnico 6. Profesional 7. Otro
Ocupación	Actividad a la que se dedicaba el paciente, referida en la nota de trabajo social del expediente clínico.	Cualitativa	1. Jubilado 2. Obrero 3. Empleado 4. Profesional 5. Comerciante 6. Otro
Estado socioeconómico	El referido en la nota de trabajo social del expediente clínico	Cualitativa	1. Alto 2. Medio 3. Bajo
Tabaquismo	Número de cigarrillos consumidos por día, información obtenida de la historia clínica	Cuantitativa	1. Negado 2. 1-5 3. 6-10 4. Más de 10
Alcoholismo	Ingesta de bebidas alcohólicas hasta alcanzar el estado de embriaguez por mes.	Cualitativa	1. Negado 2. 1-2 3. 3-5 4. Más de 5
Inicio de vida sexual activa	Edad en que tuvo su primera relación sexual	Cuantitativa	1. Menos de 15 2. 16 a 20 3. Mas de 20

Circuncisión	Cirugía realizada antes del diagnóstico de carcinoma de pene.	Cualitativa	1. Negativo 2. Positivo
Número de Parejas sexuales	Parejas sexuales desde el inicio de la vida sexual hasta el momento del diagnóstico.	Cuantitativa	1. Ninguna 2. 1-3 3. 4-6 4. Más de 6
Lesiones genitales en la pareja	De acuerdo a los datos registrados en el expediente clínico sobre el conocimiento de lesiones genitales en alguna de sus parejas sexuales, principalmente verrugas.	Cualitativa	1. Si 2. No 3. No sabe En caso de afirmar, que tipo de lesiones.
Cáncer genital en la pareja.	De acuerdo a los datos registrados en el expediente clínico sobre el conocimiento de neoplasias malignas en alguna de sus parejas sexuales.	Cualitativa	1. Si 2. No 3. Desconoce
Enfermedades de transmisión sexual	Se buscará en el expediente clínico el antecedente de enfermedades de transmisión sexual.	Cualitativa	1. Si 2. No En caso de afirmar, que tipo de enfermedad presentó.
Fecha y de inicio de síntomas	Fecha en que el paciente detectó la sintomatología y las características de la misma.	Cualitativa	1. Ninguna 2. Aumento de volumen regional 3. Dolor local 4. Induración 5. Ulceración 6. Sangrado 7. Disuria 8. Otra
Diagnóstico clínico	Diagnóstico registrado en la nota de ingreso del expediente clínico, enfatizando las características de benignidad o malignidad de la lesión inicial.	Cualitativa	1. Lesión benigna 2. Lesión maligna 3. No clasificada Especificando el diagnóstico.

Diagnóstico Histopatológico	Diagnóstico realizado por el patólogo que inicialmente vio la primera biopsia, registrado en la nota de envío de su HGZ o en la Historia clínica.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Lesión intraepitelial benigna 2. Carcinoma epidermoide in situ 3. Carcinoma epidermoide invasor 4. Otro
Estadio clínico	<p>Estadio clínico evaluado antes de la primera cirugía registrado en el expediente clínico, de la clasificación de Jackson.</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Tumor confinado al glande o prepucio. II. Invasión al cuerpo, sin metástasis a ganglios o a distancia. III. Tumor confinado al pene, con metástasis inguinales operables. IV. Tumor afectando estructuras adyacentes, ganglios linfáticos inguinales inoperables y/o metástasis a distancia 	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IV
Metástasis	Presencia de metástasis a ganglios linfáticos inguinales o a distancia en las evaluaciones subsecuentes.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Sitio de metástasis	Ganglios linfáticos o a distancia	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglios linfáticos 2. Estructuras adyacentes 3. A distancia
Tratamiento	Manejo que se dio inicialmente referido en el expediente clínico.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Resección quirúrgica local 2. Resección amplia con disección ganglionar 3. Radioterapia

			adyuvante 4. Quimioterapia adyuvante 5. Otro.
Evolución de la enfermedad	Manifestaciones clínicas encontradas en el paciente posterior al tratamiento y tiempo en que se manifestaron después del tratamiento inicial	Cualitativa	1. Curación 2. Remisión (especificar tiempo) 3. Metástasis 4. Recurrencia 5. Fallecimiento
Complicaciones	Manifestaciones encontradas posteriormente a la cirugía, principalmente la derivadas de una cirugía extensa.	Cualitativas	1. Déficit funcional 2. Infecciones 3. Dehiscencia 4. Otras.

DEFINICION DE VARIABLES ANATOMOPATOLOGICAS:

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA
Cambios Morfológicos sugestivos de VPH	Cambios mínimos que se encuentran en el estudio histopatológico en los que se determina infección por VPH, caracterizados por la presencia de un halo perinuclear, asociado a cambios nucleares como irregularidad en la membrana nuclear, engrosamiento de la cromatina y un incremento variable en el tamaño nuclear (presencia de Coilocitos).	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente 3. Cambios sugestivos pero no diagnósticos por carecer de todas las características
Determinación de VPH por PCR.	Presencia de VPH por el método de PCR descrito por Manos Et al.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente <p>Cuando el VPH este presente se determinará el tipo.</p>
Localización anatómica	Se especificará exactamente en donde se inició la lesión primaria de pene y en caso de ser una lesión extensa, específicamente que sitios esta afectando, debido a que esta es una parte importante para la estadificación de esta neoplasia.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Glande 2. Surco coronal 3. Prepucio 4. Cuerpos cavernosos 5. Cuerpo esponjoso 6. Afección peneana extensa 7. Extensión extrapeneana ganglionar 8. Extensión extrapeneana extraganglionar.
Subtipo	De los tipos de Carcinoma	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Carcinoma

histológico	epidermoide se realizara una clasificación del Subtipo histológico de acuerdo a las características establecidas por la OMS para el carcinoma epidermoide y revisada por Scully y col. en 1994.		<p>escamoso</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Carcinoma Verrugoso 3. Carcinoma basaloide escamoso. 4. Carcinoma de células fusiformes 5. Carcinoma adenoescamoso
Patrón de crecimiento	<p>Se establecieron 4 patrones de crecimiento en el artículo de Cubillas en 1993 y estos criterios se aplicarán en este apartado:</p> <p>Diseminación superficial: Infiltración bifásica y carcinoma in situ extenso, usualmente afectando más de un compartimiento y creciendo de forma radial a lo largo de la superficie del glande, surco coronal, prepucio, incluso uretra.</p> <p>Crecimiento vertical: Unifocal de alto grado, neoplasia invasora profunda con mínimo o sin carcinoma in situ.</p> <p>Verrugoso: papilar de bajo grado y endofítico</p> <p>Multicéntrico: 2 o más tumores primarios independientes, separados por mucosa no neoplásica</p>	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Diseminación superficial 2. Crecimiento vertical 3. Verrugoso 4. Multicéntrico
Grado histológico	<p>Se clasificarán en los grados establecidos por Cubillas y Col. En 1993:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. Bien diferenciado II. Moderadamente diferenciado III. Pobrementemente diferenciado. 	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Bien diferenciado 2. Moderadamente diferenciado 3. Pobrementemente diferenciado
Tamaño	Se registrara el eje mayor del	Cuantitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. De 1 a 2 cm.

	tumor primario en fresco utilizando centímetros como escala y se establecerán categorías.		<ol style="list-style-type: none"> 2. De 3 a 5 cm 3. De 6 a 10 cm 4. Más de 10 cm
Nivel anatómico de infiltración	Esta categoría se determinará de acuerdo a la infiltración del tumor tomando en cuenta la profundidad de la neoplasia y está relacionado con la extensión de la lesión.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mucosa 2. Lámina propia 3. Cuerpo esponjoso 4. Cuerpo cavernoso 5. Extensión profunda
Invasión vascular y perineural	Se determinará por la identificación de grupos de células neoplásicas localizadas alrededor de un nervio o infiltrando al mismo o identificando histológicamente a grupos de células neoplásica dentro de un vaso o afectando la pared.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente
Afección a límites quirúrgicos.	Para medir este parámetro se tomarán en cuenta los cortes en donde se incluyeron los límites quirúrgicos y será necesario identificar tinta histológicamente, por lo que se determinará si hay afección o no cuando grupos de células neoplásicas afecten este límite marcado.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente 3. Sin afección pero a menos de 3 mm del borde.
Afección ganglionar.	Se determinará si hay neoplasia en alguno de los cortes histológicos de ganglios linfáticos, esta se define identificando grupos de células neoplásicas en el mismo, este parámetro se incluye para la estadificación del tumor.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente
Metástasis a	Se determinará por la	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente

distancia	identificación de células neoplásicas en una extensión extrapeneana no continua del tumor, no tomando en cuenta ala afección a ganglios linfáticos que se toman en cuenta por separado, este parámetro también es de importancia para la estadificación.		2. Ausente
Recurrencia	Se tomará en cuenta la historia clínica, y se determinará por la remisión de la sintomatología después del primer tratamiento y se determinará el tiempo desde la fecha del tratamiento hasta la aparición de sintomatología sugestiva de recurrencia tumoral.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. De 1 a 3 meses 2. De 4 a 6 meses 3. De 7 a 12 meses 4. Más de 12 meses 5. 2 o más recurrencias
Tratamiento	Se especificará el tipo de tratamiento realizado al tumor primario, tomando en cuenta el tratamiento adyuvante.	Cualitativa	<ol style="list-style-type: none"> 1. Conservadora- Excisión local 2. Penectomía parcial. 3. Penectomía radical 4. Resección en bloque: Pene, uretra, escroto, pubis anterior y cistoprostatectomía. 5. Resección ganglionar 6. Tratamiento adyuvante con quimioterapia o radioterapia.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI" de pacientes que asistieron a este centro hospitalario en el periodo comprendido entre el 1º de Enero de 1990 y el 1º de Julio del 2000. De cada uno de los pacientes se recopiló la información en el archivo clínico y el archivo histológico. En el estudio se incluyeron 80 pacientes de 89 pacientes encontrados con diagnóstico histopatológico definitivo de Carcinoma epidermoide de pene, en todos se realizó tratamiento quirúrgico con penectomía parcial o total, y en el material estudiado se incluyeron en promedio 8 bloques de parafina con las respectivas laminillas para estudio histopatológico en donde se identificó tejido con áreas representativas de la lesión neoplásica. En todos los casos se contó con los bloques de parafina, de donde se realizó corte para obtener tejido a 4-5 micras, y se tiñó con Hematoxilina y Eosina.

Se revisaron en todos los casos los expedientes clínicos de donde se realizó una Historia clínica dirigida de donde se recolectó la siguiente información:

Nombre, edad, estado socioeconómico y cultural, tabaquismo (activo o pasivo), alcoholismo, toxicomanías, antecedente de circuncisión previa a la aparición de la sintomatología principal, comportamiento sexual, enfermedades de transmisión sexual, sintomatología, tiempo de evolución, diagnóstico clínico, tratamiento inicial, comportamiento de la neoplasia (progresión con infiltración local, metástasis ganglionar o a distancia), estadio clínico (según la clasificación de Jackson), tiempo de supervivencia. Se realizó un seguimiento de los casos con un mínimo de 2 meses y hasta 6 años.

En todos los casos se realizó la clasificación Histopatológica del tumor de acuerdo a lo descrito por el Dr. Cubillas en 1993 primero por cada uno de los dos patólogos participantes y

posteriormente en revisión conjunta, tomando como base los criterios descritos en el anexo 2.

El carcinoma epidermoide de pene puede presentarse de acuerdo su topografía en glande, surco coronal y prepucio principalmente y puede presentar 4 patrones de crecimiento:

- a) Diseminación superficial (42%): puede tener infiltración bifásica y carcinoma in situ extenso usualmente involucrando más de un compartimiento y creciendo de forma radial a lo largo de la superficie del glande, surco coronal y prepucio, incluso hasta uretra;
- b) Crecimiento vertical (32%) unifocal de alto grado, neoplasia invasora profunda con mínimo o sin carcinoma in situ;
- c) Verrugoso (18%) papilar de bajo grado y endofítico y
- d) Multicéntrico (8%) 2 o más tumores primarios independientes separados por mucosa no neoplásica.

En las zonas adyacentes al tumor se buscó la presencia de lesión intraepitelial de alto grado, que se caracteriza por displasia epitelial, asociada a cambios morfológicos de infección por virus del papiloma humano como son la presencia de halo perinuclear, irregularidad de la membrana nuclear, binucleación y condensación cromatinica; La replicación viral en la zona superficial, intermedia y profunda del epitelio escamoso produce el efecto visible solo en la infección por virus del papiloma Humano, referido como Coilocitosis, de acuerdo a Koss y Durfee, quienes describieron por primera vez este cambio citopático en 1956. Las células infectadas por VPH son alargadas esféricamente, mostrando la característica que estos autores describieron como "vacuolización perinuclear" (o halo), cambios en el tamaño y la forma del núcleo, localizado centralmente, ensanchado, de forma angular o contraído. De acuerdo a estos cambios las células pueden mostrar de leve a moderada atipia.

En todos los casos se contó con los bloques de parafina y en el 56% de los casos se realizó PCR para buscar la presencia o

ausencia de Virus del papiloma Humano, utilizando la técnica descrita por Manos y colaboradores.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA DEL BLOQUE DE PARAFINA

El espécimen histológico (tejido fijado en formol y en bloque de parafina) de las lesiones del carcinoma de pene y de algunas zonas periféricas a la lesión consideradas como normales del material disponible en el archivo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

Las muestras (cortes a 5-10 micras) serán separadas y preparadas para PCR por una modificación de los métodos descritos con anterioridad (Shibata y col. 1988). Cada corte será colocado en un tubo de ensaye y extraído 2 veces con Octano para disolver la parafina y posteriormente se colocará 2 veces en Etanol. El sobrenadante se resuspenderá en 100 micro litros de K⁺ buffer, incubado a 55°C durante 2-3 horas y luego a 95°C por 10 minutos. Los detritus remanentes serán depurados y 10 microlitros del sobrenadante serán utilizados para PCR.

AMPLIFICACION PARA PCR

Las reacciones de amplificación serán realizadas utilizando la Polimerasa termo-acuática (Taq) estable al calor (Saiki y col. 1988). Las reacciones conteniendo alícuotas de muestras clínicas o de controles de DNA en 100 micro litros de solución conteniendo 50 mM de KCl, 2 mM de MgCl₂, 10 mM de Tris (pH de 8.3) 200 micro Moles de dNTP (dATP, dGTP, dCTP, dTTP) 100 microgr. De gelatina, 2.5 unidades de Polimerasa Taq, y 50 pico moles de cada *primer* consenso (MY11 y MY09) los tejidos obtenidos de parafina serán sometidos a 40 ciclos de amplificación (a diferencia de 30 ciclos si fueran obtenidos de material en fresco). La amplificación de los productos será analizada por electroforesis en gel de Policrilamida, teñidos con bromuro ethidium y visualizados por luz ultravioleta.

La amplificación de los *primers* utilizados en esta estudio fueron diseñados y amplificados en aproximadamente 450- bp de

fragmentos de DNA de cada una de las 5 secuencias de VPH genitales. La amplificación de los productos expande los nucleótidos 6722-7170 en el VPH-6 y en las regiones correspondientes a otros VPH genitales. Los primers para PCR MY11 (GCMCAGGGWCATAAYAATGG) y del MY09 (CGTCCMARRGGAWACTGATC), son *primers* sintetizados en paralelo negativos y positivos respectivamente, estos han degenerado en varias posiciones como para justificar de forma suficiente y complementar cada uno de los VPH (M denota A más C; R denota A más G; W denota A más T; Y denota C más T).

El DNA del VPH control es obtenido de plásmidos recombinantes conteniendo VPH (6, 11 y 33) o DNA de líneas celulares conteniendo VPH (VPH-16: ShiHa [ATCC No. HTB35] o CaSki [ATCC No. CRL1550]; y VPH-18: HeLa [ATCC No. CCL2]). DNA de la línea celular K562 (ATCC No. CCL243) será utilizado como un control negativo de VPH. El DNA celular (15 ngr) o 100 pico gramos de plásmido será utilizado en las amplificaciones control.

ANALISIS DE LA HIBRIDIZACION

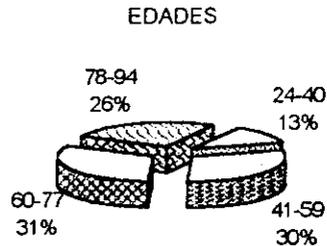
Una alícuota de cada muestra examinada será mezclada con 100 micro litros de 0.4 M de NaOH y 25 mM de EDTA y serán aplicados en filtros de nylon Genatran-45 (Plasco). Posteriormente se realizarán duplicados de los filtros. El DNA será fijado a los filtros con irradiación con luz UV por 5 minutos. Los filtros serán hibridizados con tubos de ensaye con oligonucleotidos sensibles a P (2x10 a la 7ª a 3x10 a la 7ª cpm/pmoles). La hibridación será llevada a cabo de 5 a 15 horas a 56°C en 6x SSC, solución de Denhardt, 0.5% de SDS, 100 micro gramos/ml de esperma de Salmón y de 2x 10 a la 6ª a 3x10 a al 6ª cpm de prueba por ml. Los filtros serán lavados en 2xSSC y 0.1% de SDS por 1 minuto a temperatura ambiente y posteriormente 2 veces a 56°C por 10 minutos. Serán realizadas exposiciones auto radiográficas con película Kodak XAR.

La prueba consenso será mezclada con 2 oligonucleotidos, ambos correspondientes a las cadenas codificadas. , MY1019 (CTGTGGTAGATACCACWCGCAGTAC) y MY18 (CTGTTGTTGATACTACACGCAGTAC), la mezcla de estas pruebas es complementaria para VPH-16 en la región de nucleótidos 6771 y los otros tipos de VPH (11, 16, 18, 33) en las regiones homólogas. Se utilizarán las pruebas específicas de tipo MY12 (CATCCGTAACCTACATCTTCCA), para el VPH-6; MY13 (TCTGTGTCTAAA TCTGCTACA) para VPH-11, MY14(CATACACCTCCAGCACCTAA) para VPH-16, WD74 (GGATGCTGCACCGGCTTGA) para VPH-18, y MY16 (CACACAAG TAACTAGTGACAG) para VPH-33. Cada prueba corresponde específicamente a las cadenas que codifican el DNA respectivo para cada VPH.

Se realizó análisis estadístico para la interpretación de las características morfológicas principalmente en aquellos casos en los que la morfología es ampliamente sugerente de virus del papiloma Humano y los resultados por PCR fueron negativos.

RESULTADOS

Se recopilaron inicialmente 89 casos de los cuales se excluyeron 9 casos, 7 por carecer de bloques de parafina y laminillas y 2 casos por no contar con el expediente clínico o forma de encontrar información clínica. En los 80 casos restantes se encontraron tanto el expediente clínico, como los bloques de parafina suficientes para llevar a cabo la recolección de datos clínicos y el análisis histopatológico, así como material necesario para realizar estudios de PCR en todos los casos.



GRAFICA 1: Presentación del Carcinoma epidermoide por grupos de edad.

RESULTADOS DE LOS DATOS CLINICOS

De los 80 casos seleccionados se encontró que la media de edad fue de 62 años (con un rango de 24 a 94 años) y con una mediana de 60 años. El 13% de los pacientes tenían una edad de 24 a 40 años, el 30% de 41 a 59 años, el 31% de 60 a 77 años y el 26% de 78 a 94 años. Se catalogaron en el expediente clínico de acuerdo a su nivel socioeconómico a 33 (41%) en bajo y 47 (59%) en medio. Se encontró que 63 pacientes (79%) no presentaron antecedentes familiares neoplásicos y 17 pacientes presentaron antecedentes familiares positivos (21%) de los que destacan en mama, próstata y pulmón (Gráfica 6). En cuanto a la escolaridad (Gráfica 2), de los 80 pacientes 11 (13%) no realizaron algún tipo de estudio, 27 (33%) no completaron la educación primaria; 27 (33%) completaron la educación primaria; 7 (9%) no completaron la educación secundaria; 2(3%) completaron la educación secundaria, 2 (3%) realizaron estudios de secundaria técnica; 2 (3%) con bachillerato incompleto y 2 (3%) con bachillerato completo. De los 80 pacientes 64 (80%)

presentaron tabaquismo referido en el expediente clínico (Gráfica 3) de la siguiente manera: 21 (26%) leve (1-5 cigarrillos / día), 25 (31%) moderado (6-10 cigarrillos / día) y 18 (23%) intenso (Más de 10 cigarrillos / día). El 82 % presentó alcoholismo, 54 pacientes (67%) leve (1 -2 veces /mes), 9 pacientes (11%) moderado (3 a 5 veces / mes), 3(4%) intenso (más de 5 veces / mes) y 14 (18%) pacientes negaron este hábito. A 5 de los 80 pacientes (6%) se les realizó la circuncisión (Gráfica 4) y de estos a 3 de ellos 10 años antes del inicio de la sintomatología por sinequias



Figura 5: Carcinoma epidermoide de la variedad exofítica con zonas ulceradas en el surco balano-prepucial y glande.

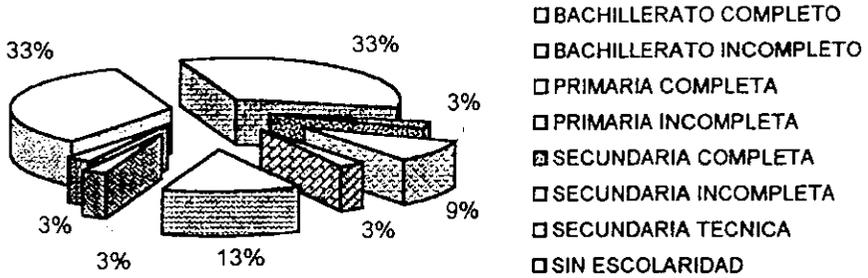
y 75 pacientes (94%) no se les realizó este procedimiento antes del inicio de la sintomatología. Se encontró que 19 (23%) de estos pacientes presentaron enfermedades de transmisión sexual (Gráfica 5) de estas la más frecuente fue gonorrea con 9 pacientes (11%), seguida por condilomas en 5 (6%), sífilis en 4(5%) y sífilis / gonorrea en 1 (1%), el resto de los pacientes 61 (77%) negaron antecedentes de enfermedades de este tipo. 65 pacientes (82%) no presentaron enfermedades concomitantes y el resto presentaron las siguientes: 4 pacientes (5%) con Diabetes Mellitus/Hipertensión arterial Sistémica; 3 pacientes(4%) únicamente con diabetes Mellitus, 2 pacientes (3%) únicamente con Hipertensión arterial sistémica, el resto presentó diversas patologías como Insuficiencia

cardiaca congestiva, arritmias y 1 de ellos con linfoma en tratamiento con quimioterapia. Se determinaron los siguientes estadios clínicos (Gráfica 7) 18 pacientes (23%) en EC I, EC II 34 pacientes (42%), EC III 23 pacientes (29%) y EC IV 5 pacientes (6%). La sintomatología inicial (Gráfica 8) encontrada fue lesión exofítica (Figura 5) en 70 (87.5%) pacientes de los cuales estaba ulcerada (Figura 6) en 16 (20%), con dolor en 40 pacientes (50%), como aumento de la consistencia en 28 (35%), con exudado en 20 pacientes (25%), con prurito en 23 pacientes (28.7%) y se acompañó de síntomas generales en 28 pacientes (35%). El tratamiento realizado (Gráfica 9) fue circuncisión en 12 casos (15%), penectomía parcial en 28 casos (35%), penectomía total en 37 casos (46.2%), linfadenectomía en 28 casos (35%), y se intentó tratamiento adyuvante con quimioterapia en 8 casos (10%) y con radioterapia en 6 casos (7.5%). La sobrevida promedio fue de 14.6 meses con un rango de 3 meses a 110 meses y una mediana de 8.



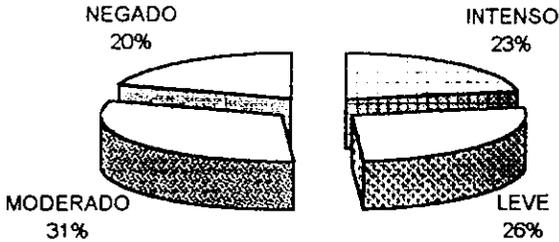
Figura 6: Carcinoma epidermoide, con lesión en glante, surco balanoprepucial y escroto, ulcerado e invasor.

ESCOLARIDAD



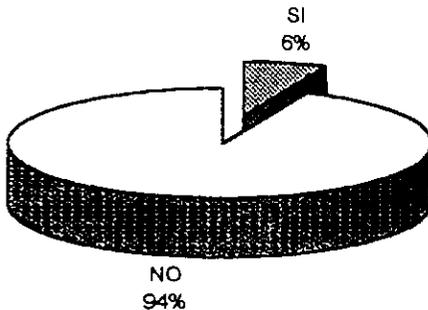
GRAFICA 2: Escolaridad máxima de los pacientes con carcinoma epidermoide.

TABAQUISMO



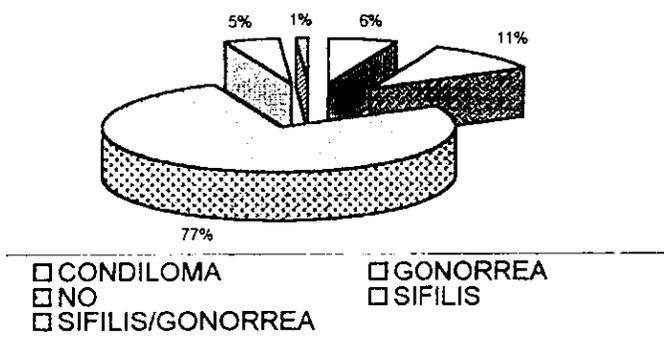
GRAFICA 3: Distribución de tabaquismo en los pacientes con CaPe.

CIRCUNCISION



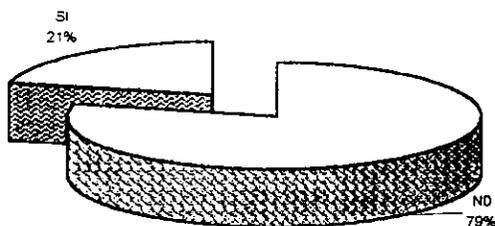
GRAFICA 4: Porcentaje de pacientes circuncidados previamente a la presentación de la sintomatología.

ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL



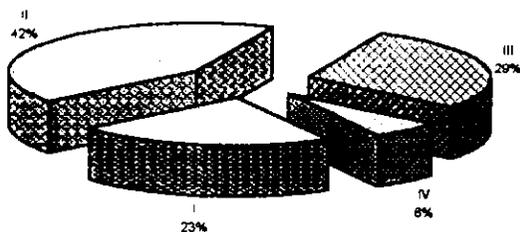
GRAFICA 5: Porcentaje de pacientes con afección por Enfermedades de Transmisión sexual

ANTECEDENTES HEREDO-FAMILIARES NEOPLASICOS



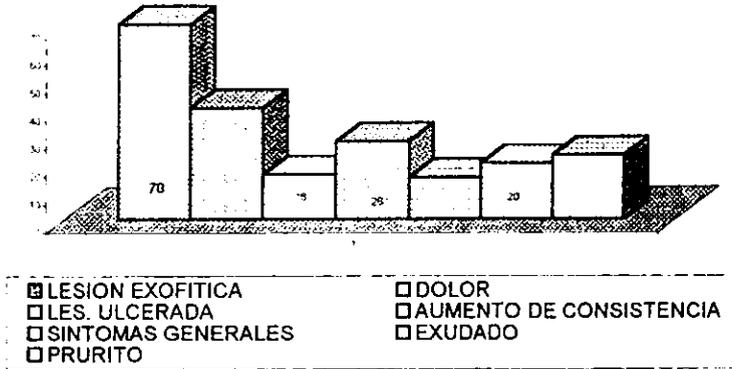
GRAFICA 6: Porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de neoplasia maligna

ESTADIO CLINICO



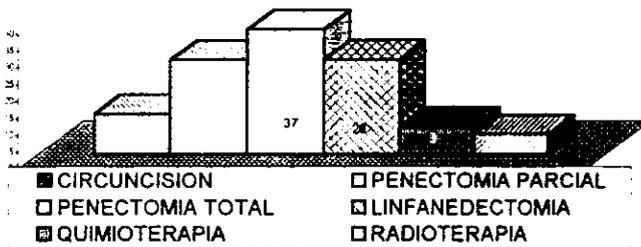
GRAFICA 7: Representación esquemática del porcentaje de pacientes encontrados en cada uno de los estadios clínicos.

SINTOMATOLOGIA



GRAFICA 8: Sintomatología y número de pacientes afectados en donde se observa que la lesión inicial más frecuente fue una lesión exofítica, seguida por dolor local.

TRATAMIENTO



GRAFICA 9: Representación esquemática del tipo de tratamiento más utilizado, en la mayoría de los pacientes se utilizó un tratamiento combinado

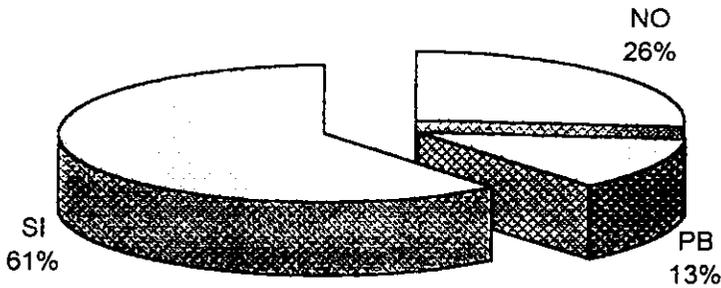
RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS:

Se encontraron datos histológicos de infección por el virus del papiloma humano como son halo peri nuclear, cambios nucleares como irregularidad de la membrana nuclear, hipercromatismo, binucleación, en 49 pacientes (61%), en 10 muestras (13%) se encontraron datos sugestivos sin embargo los cambios nucleares no fueron tan característicos de infección por lo que se tomaron como sugestivos de infección por VPH, y en 21 muestras (26%) se determinó que no existieron características de infección por virus del papiloma humano (Posteriormente se correlacionarán los datos aportados por el estudio de PCR). El tamaño del tumor en fresco fue menor de 2 cm en 17 casos (21%), de 2.1 a 4 cm en 23 casos (29%), de 4.1 a 6 cm en 26 casos (32%) y >6.1 cm en 14 casos (18%). El principal sitio anatómico de afección fue el glándula con 38 casos (48%) seguido por la combinación de glándula / surco balanoprepucial con 14 casos (18%), el prepucio estuvo afectado en 7 casos (9%), el surco balanoprepucial en 6 (7%), en 5 casos (6%) hubo extensión extraprostática, hubo 3 casos (4%) afectando la base del pene y en 2 casos (2%) se afecta glándula / prepucio. Se determinó el subtipo histológico de acuerdo a la clasificación establecida por Cubillas et al, resultando de la siguiente manera: tipo habitual 57 casos (70%), verrugoso 6 casos (8%), Condilomatoso 5 casos (6%), basaloide 2 casos (3%), fusiforme 1 caso (1%), papilar 1(1%) y se encontraron tipos histológicos combinados como Habitual / verrugoso 3 casos (4%), Habitual / papilar 2 casos (3%), Habitual/basaloide 2 casos (3%), Habitual/Condilomatoso 1 (1%). El tipo patológico se dividió de la siguiente manera: Crecimiento vertical 71 casos (89%), verrugoso 3 casos (4%), diseminación superficial 4 casos (5%), multicéntrico 1 caso (1%). El grado de diferenciación tumoral fue el siguiente: bien diferenciado 25 casos (31%), moderadamente diferenciado 38 casos (48%) y poco diferenciado 17 casos (21%). La profundidad de la infiltración encontrada fue únicamente en la mucosa (in situ) 1 caso (1%), hasta la lámina propia 13 caso (16%), el cuerpo esponjoso 49 casos (62%), cuerpo cavernoso

12 casos, no se identificaron zonas in filtrantes en 4 caso (5%) y un caso no fue valorable por la incidencia del corte 1 (1%).

Se identificaron lesiones que se han descrito previamente como precursoras de malignidad de la siguiente manera: Sin lesión identificada en 35 casos (44%), con Lesión intraepitelial de alto grado (LIAG) en 38 casos (48%), Hiperplasia papilar escamosa 2 (3%), Hiperplasia Pseudoepiteliomatosa /Lesión intraepitelial de alto grado en 1 caso (1%), Hiperplasia epitelial/Condiloma en 1 caso (1%), Condiloma en 1 caso (1%) y se encontró un caso con carcinoma epidermoide acantolítico in situ que correspondió a 1%. Se encontró invasión vascular y perineural en 24 casos (30%) y no hubo evidencia de la misma en 56 caso (70%). Los límites quirúrgicos estuvieron respetados en 70 casos (87%) y hubo afección de estos en 10 (13%). Se identificaron metástasis en 15 casos (19%), y no hubo evidencia de metástasis en 65 caso (81%).

DATOS HISTOLOGICOS DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO



Gráfica 10: Hallazgo de infección de virus del papiloma humano por microscopía de luz.

Se realizó el estudio de PCR en 50 bloques de parafina y se encontró una positividad del 72% para Virus del papiloma Humano del tipo 16 y ninguno para el tipo 18 (Anexo 3). En algunos casos se encontraron algunos casos positivos para el

VPH en donde no se pudo identificar la cepa lo que podría sugerir alguna cepa diferente a las previamente descritas. El 94% de los casos morfológicamente positivos para VPH presentaron una positividad para el VPH 18 por PCR (tabla 2). Y de los casos negativos morfológicamente solo 2 fueron positivos para VPH 16 por PCR.

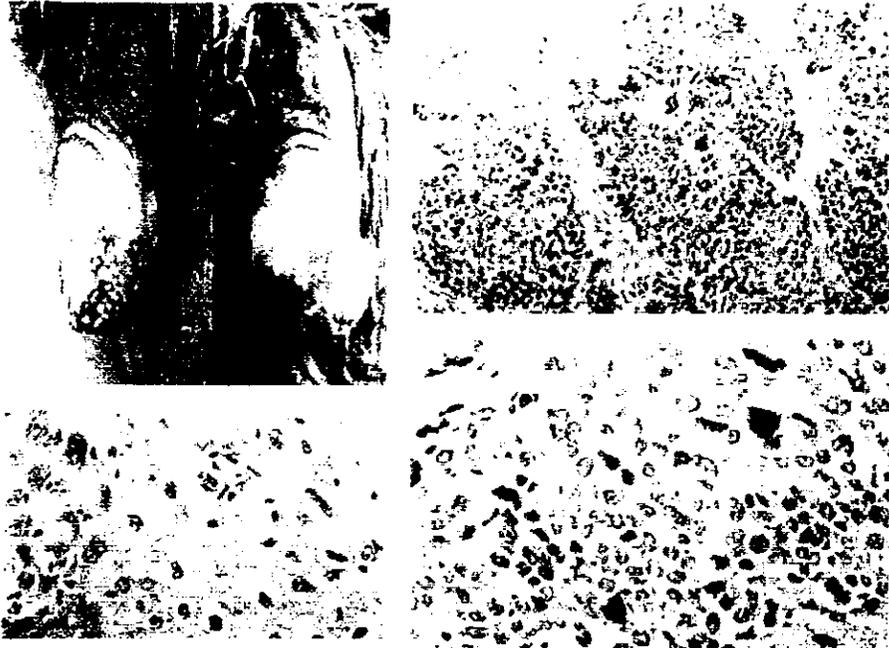
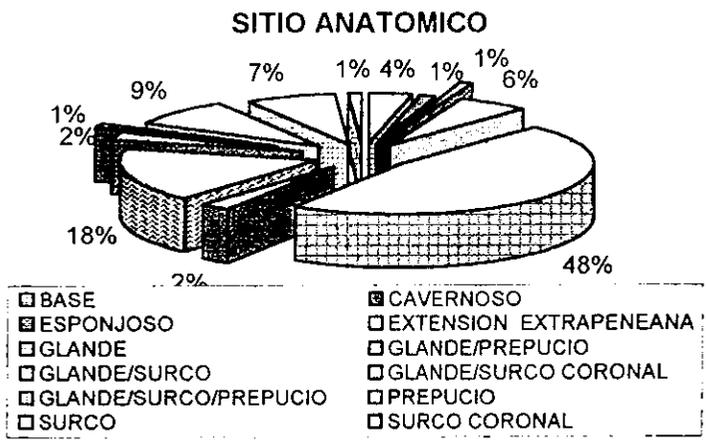
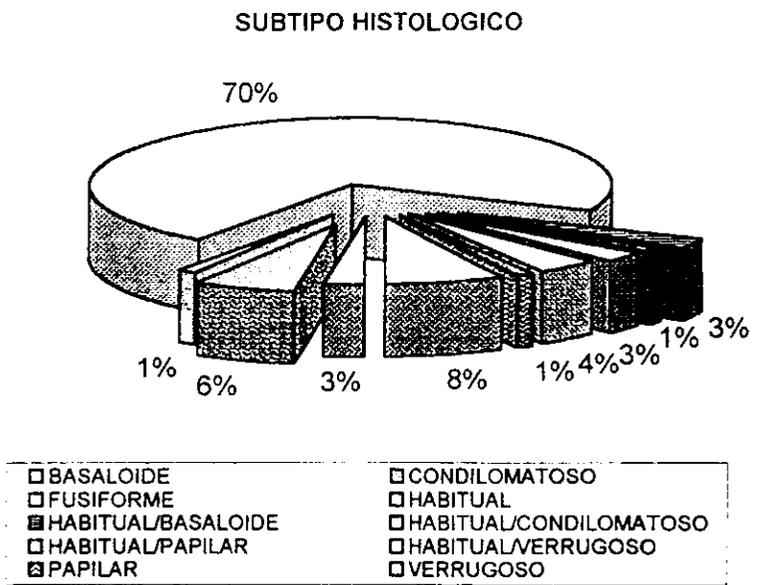


Figura 7.

- A. (superior izquierda).- Carcinoma epidermoide en glande con crecimiento exofítico. en donde clínicamente se identifica la lesión conocida como leucoplaquia alrededor de la lesión.
- B. (Superior derecha).- Histológicamente corresponde a un carcinoma epidermoide de la variedad basaloides, formando nidos de células neoplásicas, con pleomorfismo y mitosis abundantes.
- C. (Inferior derecha).- En un acercamiento se identifica claramente el pleomorfismo, las mitosis, con células gigantes neoplásicas de alto grado.
- C. (inferior izquierda).- En la periferia de la lesión se encontraron zonas con Neoplasia intraepitelial de alto grado y cambios por infección del VPH.

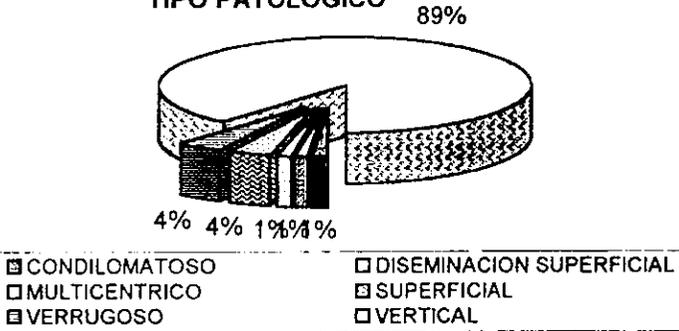


GRAFICA 11: Porcentaje de afección por localización anatómica, siendo la más frecuente en glannde.

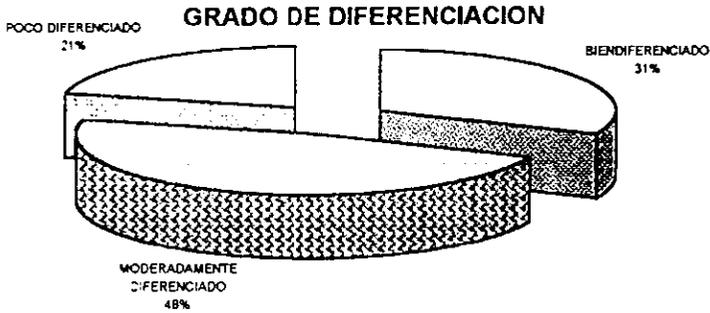


GRAFICA 12: Distribución porcentual de las lesiones neoplásicas encontradas por subtipo histológico.

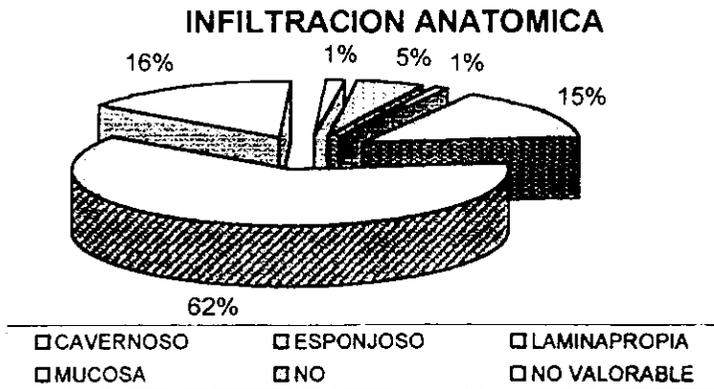
TIPO PATOLOGICO



GRAFICA 13: Distribución de la neoplasia de acuerdo al tipo patológico, con predominio del 89% de crecimiento vertical.

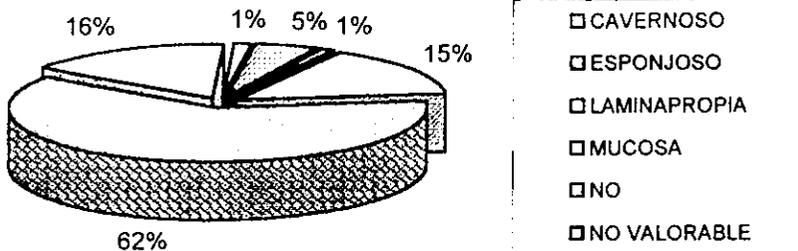


GRAFICA 14: Distribución porcentual de acuerdo al grado de diferenciación con predominio del moderadamente diferenciado.



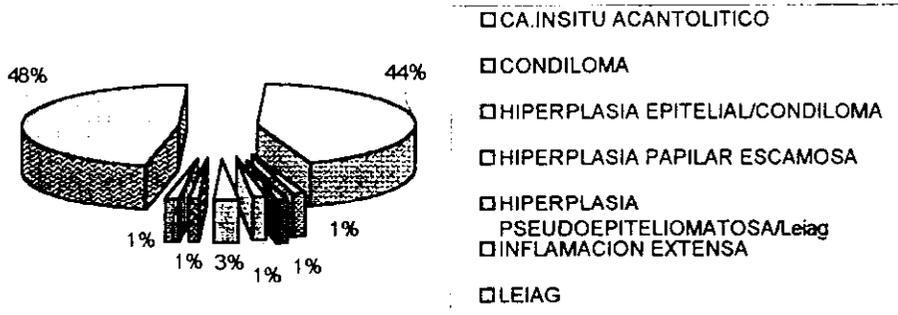
GRAFICA 15: porcentaje de acuerdo a la infiltración anatómica.

INFILTRACION ANATOMICA



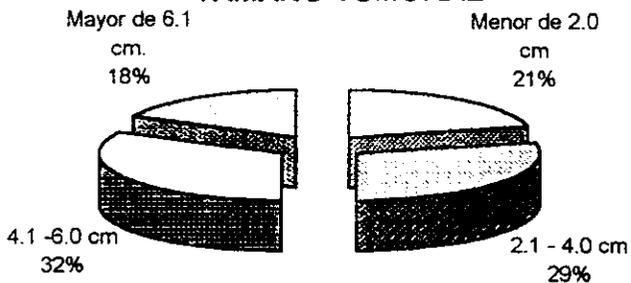
GRAFICA 16: Infiltración anatómica del carcinoma epidermoide del pene

LESION PRECURSORA



GRAFICA 17: porcentaje de lesiones precursoras coexistentes con el CaPe.

TAMAÑO TUMORAL



GRAFICA18: Distribución de acuerdo al tamaño tumoral.

DISCUSIÓN

El Carcinoma de pene es una neoplasia poco frecuente en países Europeos y en E. U.; sin embargo en los países en donde hay una incidencia elevada de carcinoma cervicouterino, los reportes indican un incremento en la incidencia de CaPe. En este trabajo destaca la importancia de que ambos comparten un factor de riesgo muy importante, que es la presencia de infección por Virus del Papiloma Humano. La presencia del VPH en las neoplasias genitales ha sido reportada en gran cantidad de publicaciones recientes (C. Dianzani y Col. 4,6, 31). Algunos autores han reportado la posible participación del Virus del papiloma Humano en el desarrollo de lesiones genitales como la neoplasia intraepitelial de alto grado y en neoplasias como el carcinoma epidermoide de pene (Sarkar et al). El Virus del papiloma Humano está considerado como un microorganismo con un epitelio-tropismo importante, y está asociado a múltiples lesiones mucosas cutáneas y epiteliales. Se ha discutido ampliamente la variabilidad del poder oncogénico de este virus y en la mayoría de los estudios realizados se concluye que depende en gran parte del subtipo viral, hay más de 70 genotipos diferentes identificados y en algunos hay DNA de VPH integrado al genoma de las células neoplásicas.

En un estudio realizado en 38 pacientes por Picconi y Col (31), en Buenos Aires Argentina, se investigó la relación entre carcinoma epidermoide de pene y la infección por el VPH, ellos encontraron DNA de VPH en 71% de sus muestras, cifras que son similares a lo encontrado por nosotros (72%), sin embargo Picconi reporta un predominio de VPH 18, a diferencia de nuestro estudio en donde encontramos una positividad al DNA de VPH 16 en prácticamente todos los casos. Picconi concluye que el carcinoma epidermoide del pene está etiológicamente relacionado con el VPH y especialmente los del alto riesgo como los tipos 16 y 18, por lo que los resultados encontrados en este estudio apoyan de manera importante estas conclusiones.

A pesar de que se han reportado casos de carcinoma epidermoide en pacientes jóvenes, es importante destacar que en este estudio el 43% de los pacientes fueron menores de 60 años y por lo tanto la edad de presentación de la neoplasia afectó de forma importante a la población en edad reproductiva. Además es importante resaltar que afectó principalmente a la población de los estratos socioeconómicos más bajos. El antecedente de tabaquismo que constituyó el 80% de la población estudiada y que ha sido considerado como factor de riesgo también estuvo presente en un porcentaje considerable.

La presencia de lesiones precursoras en la periferia de la lesión primaria está ampliamente documentada. Cubillas y colaboradores reportaron la presencia de hiperplasia epitelial hasta en el 75% de los casos y balanitis xerótica obliterans hasta en el 30% de los casos estudiados de carcinoma de pene. En nuestra casuística se encontró que la principal lesión asociada fue la Lesión intraepitelial de alto grado con un 48%, en un 3 % se encontró hiperplasia epitelial, en el 44% no hubo una lesión asociada y el resto fueron lesiones combinadas con hiperplasia, condiloma y procesos inflamatorios extensos.

El antecedente de ausencia de circuncisión previa encontrado en este estudio se correlaciona fuertemente con lo reportado previamente en la literatura, sin embargo en la población mexicana este tipo de cirugía es difícil de encontrar, en este estudio se encontraron 5 casos con circuncisión previa; en 2 de ellos este procedimiento se realizó en la niñez y en los 3 restantes se les realizó 10 años antes del inicio de la sintomatología y la indicación para realizarlo fueron la presencia de sinequias.

En los datos encontrados es importante destacar que el antecedente de infecciones de transmisión sexual, es un hallazgo frecuente, siendo la gonorrea el tipo de padecimiento más frecuente, seguido por sífilis, sin embargo es importante destacar que este tipo de infecciones casi siempre coexisten con otros tipos de infecciones, siendo esta más frecuente del

tipo viral y el agente que se encuentra con mayor frecuencia es el Virus del Papiloma Humano.

De acuerdo al patrón de crecimiento, los carcinomas de pene se clasifican en 4 grupos, a) de diseminación superficial mismo que se encontró con una frecuencia del 5% y b) el de crecimiento vertical que ocupó un lugar predominante con el 89% restante de los casos de nuestra serie c) Verrugoso en el 4% y d) multicéntrico en el 1%. La importancia de clasificar a los carcinomas epidermoides del pene en estos grupos se debe a que tienen un comportamiento clínico diferente, estos datos están apoyados en que se han encontrado pacientes en los que se les realizó circuncisión como tratamiento definitivo para carcinoma epidermoide y a los 2 a 5 años presentan una recurrencia por un carcinoma in situ o infiltrante en glánde, siendo previamente diagnosticados clínicamente como libres de enfermedad al momento de la cirugía. En los casos de carcinoma de pene de diseminación superficial es necesario realizar un monitoreo más cuidadoso con biopsias, por ejemplo en todos los pacientes con carcinoma clínicamente observable del prepucio, que muestre histológicamente un extenso componente in situ, o que compromete más de tres cortes histológicos consecutivos o con un margen positivo para carcinoma in situ, debe ser monitorizado de manera más estrecha con tomas de biopsia de glánde frecuentes, a pesar de que al resecarse no se presente lesión en límites quirúrgicos; En este tipo de pacientes es recomendable la toma de biopsia de mucosa uretral, debido a que es frecuente que se realice un crecimiento hacia este epitelio, esta zona debe ser cuidadosamente examinada como límite quirúrgico posterior en los carcinomas con esta variedad de crecimiento. El Dr. Cubillas considera que probablemente el carcinoma epidermoide con patrón de crecimiento vertical representa la fase tardía de uno de diseminación superficial, sin embargo en este estudio no es posible afirmar esta teoría debido a que al igual que él, los casos estudiado ya presentan un crecimiento extenso y en la mayoría de los casos no es posible identificar una zona de transformación.

Al igual que lo reportado previamente en la literatura los casos observados de carcinoma multicéntrico y condilomatoso son muy pocos como para poder obtener conclusiones sobre estas entidades clínico patológicas, sin embargo, son entidades que deben ser consideradas por separado debido que tienen un mal pronóstico en el caso del multicéntrico y un buen pronóstico en el condilomatoso.

Las variedades morfológicas del carcinoma epidermoide encontradas fueron las siguientes: Típica o habitual, verrugoso, condilomatoso, basaloide, fusiforme, papilar y en algunos casos se encontraron una mezcla de estas variedades. En esta serie la variedad morfológica predominante fue la habitual en el 70% de los casos estudiados, de tipo verrugoso en 8%, del tipo condilomatoso 6% y basaloide del 3%, del resto presento un patrón histológico mixto.

En ocasiones podemos encontrar neoplasias que muestran más de un tipo morfológico, debido a ello se deben tomar cortes múltiples de la lesión, pues una neoplasia de tipo verrugoso, puede coexistir con focos de carcinoma poco diferenciado, siendo este último el que determina la conducta biológica y por lo tanto uno de los principales factores que se toman en cuenta para la elección del tratamiento.

En cuanto al tratamiento utilizado en este estudio se tomó en cuenta el estadio clínico, el tipo histológico, además de las características específicas de cada paciente; sin embargo el más utilizado fue la penectomía tanto parcial como total y la sobrevida encontrada no presenta grandes variaciones con respecto a lo reportado en estudios previos.

CONCLUSIONES

- En la población mexicana, la infección por el Virus del Papiloma Humano puede ser un factor que participe en la génesis del carcinoma epidermoide de pene.
- La lesión intraepitelial de alto grado (lesión precursora) tiene una alta prevalencia en la población estudiada.
- El tipo histológico más frecuente de carcinoma de pene es el epidermoide típico o clásico.
- La mayor parte de los carcinomas que expresan positividad para el VPH fueron los típicos o clásicos.
- El Virus del papiloma Humano del subtipo 16 es el que se encontró presente con mayor frecuencia en nuestra casuística.
- La falta de circuncisión y el antecedente de enfermedad venérea son factores de riesgo para carcinoma de pene.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cubilla L.A.; Barreto J., Caballero C, et al. .Pathologic features of epidermoide carcinoma of the penis. AM J Surg Pathol 1993; 17(8): 753-763.
- 2) Narayana AS, Olney LE, Loening SA, et al. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. Cáncer, 1982; 49(10): 2185-91.
- 3) Mikhail GR. Cancers, precancers, and pseudocancers on the male genitalia. A review of clinical appearances, histopathology and management. J Dermatol Surg Oncol, 1980; 6(12): 1027-1035.
- 4) Norman RW, Millard OH, Mack FG, et al. Carcinoma of the penis: an 11-year review. Can J Surg, 1983; 26(5): 426-8.
- 5) Harald Zur Hausen. Papillomavirus infections a major cause of human cancers. Biochimica et Biophysica Acta 1996; F55-F78: 1288.
- 6) Pow Sang J, Ojeda J, Ramírez G, et al. Carcinoma of the penis: analysis of 192 consecutive cases at the Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Int Adv Surg Oncol, 1979; 2:201-202
- 7) Burner GC, Parker JD, Bates J, et al. Comparative analysis of Human Papillomavirus detection by polimerase chain reaction and virapap/viratyp Kits. Am J Clin Pathol, 1990; 94:554-560.
- 8) Sarkar FH, Miles BJ, Plieth DH, et al. Detection of human papillomavirus in squamous neoplasm of the penis. J Urol, 1992; 147:389-392.
- 9) Leis PF, Stevens KR, Baer SC, et al. A c-ras *Ha* mutation in the metastasis of a human papillomavirus (HPV-18) positive penile squamous cell carcinoma suggests a cooperative effect between HPV-18 and c-ras *Ha* activation in malignant progression. Cáncer, 1998; 83:122-129.
- 10) Kiviat NB, Koutsky LA, Critchlow CW, et al. Comparison of Southern transfer Hibridization and dot filter Hybridization for detection of cervical Human

- Papillomavirus infection with types 6,11,16,18,31,33 y 35. AM J Clin Pathol 1990; 94:561-565.
- 11) Rogel-Gaillard C, Breitbart F, Orth G. Human papillomavirus Type 1 E4 proteins differ in by their N-Terminal Ends have distinct cellular localizations when transiently express in vitro. Journal of virology 1992; 66(2): 816-823.
 - 12) Somogy L, Kalman E. Metaplastic carcinoma of the penis. J Urol, 1998; 160:2152-2153
 - 13) Bird E, Coburn M. Phallos preservation for urethral cancer: subcutaneous penectomy. J Urol, 1998; 158:2146-2148.
 - 14) Soria JC, Theodore C, Gerbaulet A. Epidermoid carcinoma of the penis. Bull cancer 1998; 85(9):773-84
 - 15) Omellas AA, Correia SA, Wisnesky A. The value of biopsy of the inguinal lymph nodes in patients with epidermoide carcinoma of the penis. Prog Urol, 1995; 5(4): 544-7.
 - 16) Cozar Olmo JM, Navarro J, De la Peña J, et al. Controversies over regional lymphadenectomy in carcinoma of the penis. Arch Esp Urol, 1991; 44(8): 951-955.
 - 17) Luciani L, Pisciolli F, Scappini P, et al. Value and role of percutaneous regional node aspiration cytology in the management of penile carcinoma. Eur Urol, 1984; 10(5): 294-302.
 - 18) Johnson DE; Lo RK. Management of regional lymph nodes in penile carcinoma. Five year results following therapeutic groin dissections. Urology, 1984; 24(4): 308-11.
 - 19) Johnson DE, Lo RK. Complications of groin dissection in penile cancer. Experience with 102 lymphadenectomies. Urology, 1984; 24(4): 312-4
 - 20) Goldstein AM, Reynolds WF, Terry R. Diagnostic problems of epithelial tumors of penis. Urology, 1977; 9(1): 79-82
 - 21) Nead MA, McConor. Activities of the transforming proteins of human papilloma viruses. Human Tumor Viruses, 1998
 - 22) Olivier Aynaoud, Monique Ionesco, Renzo Barrasso. Penile intraepithelial neoplasia. Cáncer, 1994; 74:1762-7

- 23) King Y Lam, Kwon W. Chan. Molecular Pathology and clinicopathologic features of penile tumors. Arch Pathol Lab Med, 1999; 123:895-904
- 24) Dean AL., Epithelioma of the penis. J Urol, 1935; 33:252.
- 25) Kini MG. Cancer of the penis in a child aged two years. Indian Med Gaz, 1944; 79:66.
- 26) Demeter TY, Kulski JK, Rakoczy P, et al. Detection of human papiloma virus DNA in cell scrapes and formalin-fixed, paraffin embedded tissue of the uterine cervix by filter in situ hibridization. J Med Virol, 1988; 26:397-409.
- 27) Burgers KJ, Badalament RA, Drago JR. Penile Cáncer. Urol Clin North Am, 1992; 19(2): 247-256.
- 28) Nuovo GJ, Walsh LL, Gentile JL, et al. Correlation of the papanicolau smear and Human Papilomavirus Type in women with biopsy-proven Cervical Squamous Intraepithelial lesions. Am J Clin Pathol, 1991; 96:544-548
- 29) Manos MM, Ting Y, Wright AJ, et al. use of Polymerase Chain Reaction Amplification for detection of Genital Human Papilomavirus. Cáncer Cells 7. Molecular Diagnosis of Human Cáncer, 1989. Pags. 209-214.
- 30) Poljak M, Katja S, Gale N. Detection of Human Papilomaviruses in tissue specimens. Advances in Anatomic Pathology. 1998, 5(4):216-234.
- 31) Picconi MA, Eijan AM, Distefano AL, et al. Human Papillomavirus (HPV) DNA in penile carcinomas in Argentina: Análisis of primary tumors and lymph nodes. Journal of Medical Virology, 2000. 61(1):65-9.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS CLINICOS

No. PROGRESIVO	NOMBRE DEL PACIENTE	
No. QUIRURGICO	AFILIACION	
DATOS		
EDAD		
ESTADO CIVIL		
ESCOLARIDAD		
OCUPACION		
ESTADO SOCIOECONOMICO		
EDAD DE LA PAREJA		
TABAQUISMO		
ALCOHOLISMO		
EDAD DE IVSA		
CIRCUNCISION		
NO. DE PAREJAS SEXUALES		
EDAD DE LA PAREJA		
PRESENCIA DE VERRUGAS EN LAS PAREJAS		
CaCU EN LA PAREJA		
ENFERMEDADES DE TRANSMISION SEXUAL		
SINTOMAS DE INICIO Y FECHA		
DIAGNOSTICO CLINICO		
DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO		
ESTADIO CLINICO DEL TUMOR		
PRESENCIA DE METASTASIS		
SITIO DE METASTASIS		
TRATAMIENTO		
EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD		
TIEMPO DE EVOLUCION		
COMPLICACIONES		

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS ANATOMO-PATOLOGICOS

No. PROGRESIVO	NOMBRE DEL PACIENTE		
No. QUIRURGICO	AFILIACION		
PARAMETRO	CRITERIOS		
DETERMINACION DE VPH			
LOCALIZACION ANATOMICA	1. GLANDE 2. SURCO CORONAL 3. PREPUCIO 4. CUERPOS CAVERNOSOS 5. CUERPO ESPONJOSO. 6. EXTENSIÓN EXTRAPENEANA		
SUBTIPO HISTOLOGICO	1. CARCINOMA ESCAMOSO 2. CARCINOMA VERRUGOSO 3. CARCINOMA BASALOIDE- ESCAMOSO 4. CARCINOMA DE CELULAS FUSIFORMES 5. CARCINOMA ADENOESCAMOSO		
TIPO PATOLOGICO DE TUMOR	6. DISEMINACION SUPERFICIAL 7. CRECIMIENTO VERTICAL 8. VERUGOSO 9. MULTICENTRICO		
GRADO HISTOLOGICO	1. BIEN DIFERENCIADO 2. MODERADAMENTE DIFERENCIADO 3. POBREMENTE DIFERENCIADO		
TAMAÑO	DIAMETRO DEL TUMOR PRIMARIO EN FRESCO (CM)		
NIVEL ANATOMICO DE INFILTRACION	1. MUCOSA 2. LAMINA PROPIA 3. CUERPO ESPONJOSO 4. CUERPO CAVERNOSO		
PROFUNDIDAD DE INFILTRACION			
INVASION VASCULAR Y PERINEURAL			
LIMITES QUIRURGICOS DE RESECCION			
METASTASIS A GANGLIOS LINFATICOS			
METASTASIS A DISTANCIA			
TRATAMIENTO REALIZADO			

TABLA 2

No.	TIPO HISTOLOGICO	MORFOLOGIA	TIPO VPH
89-3832	Ca. Típico, vertical, poco diferenciado.	VPH	16
89-3186	Ca. Típico+papilar, vertical, bien diferenciado	VPH+	16
89-3018	Ca. típico poco diferenciado	--	--
89-2641	Ca. Típico+Condilomatoso, vertical, poco diferenciado	VPH+	16
89-1259	Ca. Típico, vertical, moderadamente diferenciado	VPH+	16
89-1313	Ca. Típico+Condilomatoso, vertical, poco diferenciado	VPH+	16
91-4989	Ca. Típico, vertical, bien diferenciado	VPH+	16
92-2928	Ca. Típico, vertical, poco diferenciado	VPH+	16
92-1234	Ca. Típico, vertical, moderadamente diferenciado	VPH+	16
92-1208	Ca. Típico, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
93-3985	Ca. Típico, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
93-2778	Ca. Típico, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
93-2115	Ca. Cels. Fusiformes, vertical, poco diferenciado	VPH+	16
93-1961	Ca. típico, endofítico, mod. Dif-	-	--
95-4001	Ca. Típico, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
95-2904	Ca. Típico mod. Dif.	---	--
95-4513	Ca. Típico, con escasas papilas, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
96-3288	Ca. Típico, vertical, poco dif.	VPH+	16
96-1466	Ca. Condilomatoso, vertical, bien diferenciado	VPH+	16
96-1384	Ca. Típico, diseminación superficial, bien diferenciado	VPH+	16
97-1192	Ca. Típico, vertical, poco dif.	-	16
97-967	Ca. Típico, vertical, mod. Dif.	VPH+	16
98-5337	Ca. Verrugoso, vertical y superficial.	-	16
98-4902	Ca. Típico mod. dif.	--	--
98-4705	Ca típico mod. dif.	--	--
98-4118	Ca. Típico, vertical, nod. Dif.	SUGESTIVO	--

98-3419	Ca. Típico, vertical, bien dif.	SUGESTIVO	16
98-1779	Ca. Condilomatoso, exofítico, moderadamente diferenciado	VPH+	16
98-5855	Ca. Típico, vertical, poco dif.	VPH+	16
98-5682	Ca. Papilar, vertical, bien dif.	-	--
99-5548	Ca. Típico, mod. dif.	VPH+	--
99-5327	Ca. Típico+basaloide, vertical, mod. Diferenciado	VPH+	16
99-5302	Ca. Típico, crecimiento superficial, bien diferenciado	VPH+	--
99-3968	Ca. Papilar, vertical, moderadamente diferenciado	--	--
99-3811	Ca. Típico+condilomatoso, áreas fusocelulares focales, vertical, moderadamente diferenciado	VPH+	16
99-3613	Ca. Típico, diseminación superficial, bien diferenciado	VPH+	
99-3555	Ca. Típico, pseudocoilocitosis, vertical, moderadamente dif.	--	--
99-3328	Ca. Típico+verrugoso, vertical, bien diferenciado	--	--
99-3162	Ca. Típico, vertical, bien diferenciado	VPH+	16
99-3141	Ca. Típico, moderadamente dif.	VPH+	--
99-2851	Ca. Típico+Condilomatoso, vertical, moderadamente diferenciado	VPH+	16
99-1077	Ca. Típico, mod. Dif.	--	16
00-1845	Ca. Típico, mod. Dif.	--	16
00-715	Ca. Típico, mod. dif.	--	16

RESULTADOS INICIALES DE LA PRUEBA DE REACCION EN CADENA DE POLIMERASAS PARA EL CARCINOMA EPIDERMOIDE DE PENE.

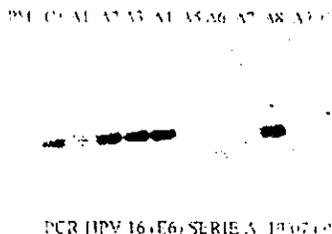
DETECCION Y TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN CARCINOMA DE PENE. EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN S. XXI-IMSS.

Primeros resultados

c) Se realizaron las PCRs para las series de muestras A y B, utilizando primers específicos para un fragmento de 126 pares de bases del gen E6 del VPH 16.

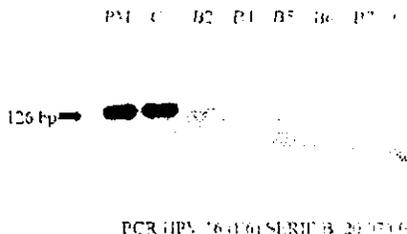
Serie A (Muestras entregadas el 16/06/00)

A1: 5548
A2: 1077 ---- VPH 16 positivo
A3: 715-9 ---- VPH 16 positivo
A4: 4705- 6 ---VPH 16 positivo
A5: 4902
A6: 5682-3
A7: 5327-13
A8: 3811-5 --- VPH 16 positivo
A9: RL39-3555-4



Serie B (Muestras entregadas el 29/06/00)

B2: 4001-5b ---- VPH 16 positivo
B3: 2904
B4: 4001-6
B5: 1334-1 ---- VPH 16 positivo
B6: 1334-6
B7: 4513-5 ----- VPH 16 positivo



**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**