



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
“ANTONIO FRAGA MOURET”

DIAGNÓSTICO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO POR
INMUNOHISTOQUÍMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO POR CÁNCER DE PENE

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
UROLOGIA

PRESENTA

DRA. KARINA VILLASEÑOR ALVAREZ

ASESOR

DR. EDGAR BELTRÁN SUAREZ

DRA. ELSA ACOSTA JIMÉNEZ

DR. BERNAL HUMBERTO ESQUINCA MORENO



CIUDAD DE MÉXICO

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Félix Santaella Torres
Profesor Titular del Curso de Urología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Karina Villaseñor Álvarez
Residente de cuarto año de Urología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2016-3501-58

INDICE

RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	6
MATERIALES Y MÉTODO	10
RESULTADOS.	13
DISCUSION	21
CONCLUSIONES	23
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25
ANEXOS.	28

RESUMEN

Título. Diagnóstico del Virus del Papiloma Humano por Inmunohistoquímica en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por Cáncer de Pene.

Material y métodos. Establecer la prevalencia del diagnóstico de VPH16 en pacientes con Cáncer de Pene y determinar las diferencias clínico patológicas entre los pacientes positivos y los negativos. Fue un estudio retrolectivo, descriptivo, transversal, en pacientes operados por cáncer de pene en el Servicio de Urología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, Chi cuadrada, prueba exacta de Fisher.

Resultados. Se estudiaron 32 casos, la media de edad fue 66 años, 75% fueron positivos a VPH16. El uso de preservativo fue de 9.4%, el 56.3% eran fumadores. El tipo epidermóide se presentó en 96.9% de los cuales 95.8% fueron positivos a VPH16. El subtipo histológico que predominó fue el verrugoso en 34.4%, con 39.1% de positivos. El tipo de tumor más frecuente fue el invasor con un 54.2% con 37.5% de positivos a VPH16.

Conclusiones. La frecuencia en el diagnóstico de VPH 16 en el cáncer de pene en nuestra población fue de 75%, la mayor frecuencia en los subtipos histológicos verrugoso así como estadios tempranos y cánceres de bajo grado, nos hacen pensar en la relación entre la infección y el tipo de presentación de nuestros casos, sin poder aun establecer un proceso causal directo del virus para el cáncer de pene, por lo que es conveniente continuar con estudios y series de pacientes mayores.

Palabras clave. *Cáncer de Pene, VPH, Inmunohistoquímica*

ABSTRACT

Title. Diagnosis of Human Papilloma Virus by Immunohistochemistry in patients undergoing surgical treatment for Penile Cancer.

Material and methods. To establish the prevalence of the diagnosis of HPV16 in patients with penile cancer and to determine the clinical pathological differences between the positive and negative patients. It was a retrospective, descriptive, cross-sectional study in patients operated for penile cancer in the Urology Service of the Hospital of Specialties National Medical Center La Raza. Statistical analysis: Descriptive statistics, Chi square, Fisher exact test.

Results. We studied 32 cases, mean age was 66 years, 75% were positive for HPV16. Condom use was 9.4%, 56.3% were smokers. The epidermoid type was present in 96.9% of which 95.8% were positive for HPV16. The predominant histological subtype was warty in 34.4%, with 39.1% of positive. The most frequent type of tumor was the invader with 54.2% with 37.5% positive for HPV16.

Conclusions. The frequency in the diagnosis of HPV 16 in penile cancer in our population was 75%, the higher frequency in the histological subtypes warty as well as early stages and low-grade cancers make us think about the relationship between infection and Type of presentation of our cases, without even being able to establish a direct causal process of the virus for the penis cancer, reason why it is convenient to continue with studies and series of elderly patients.

Keywords. Cancer of the penis, HPV, Immunohistochemistry

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

CANCER DE PENE

El cáncer de pene es una rara entidad maligna y una enfermedad potencialmente mutilante, se presenta en hombres de la tercera edad con una media de presentación a los 60 años, alcanzando su pico máximo a los 70 años. La incidencia en países desarrollados va del 1.0 por 100,000 habitantes sin embargo con una notable variación demográfica con tasas de presentación más elevadas en países como África, Asia y Sudamérica de hasta 4.4 por 100,000 habitantes.¹ Se ha observado también mayor incidencia en hispanos blancos, indios nativos Americanos y por último en negros y caucásicos. El cáncer de pene es muy común en regiones con alta prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH). La prevalencia del cáncer de pene se relaciona con la presencia de infección por VPH en la población, siendo esta la causa por la cual se explica la variación de prevalencias a nivel mundial.¹

Las neoplasias malignas de pene tiene predilección por originarse de primera instancia en el glande, seguido por la mucosa de la cara interna del prepucio y finalmente el surco balano prepucial el cual es raramente afectado por la entidad neoplásica. Las lesiones generalmente inician en el glande y lentamente se extienden hasta involucrar totalmente el glande y el cuerpo del pene.⁸ Hasta el 45% tienen metástasis ganglionares, mientras que el resto de los pacientes tienen patología inflamatoria secundaria a una infección del tumor primario.⁹ Aproximadamente un 20% albergan micro metástasis ganglionares.¹⁰

El carcinoma de células escamosas es el tipo histopatológico más frecuente diagnosticado en las neoplasias malignas de pene, afectando alrededor del 48-65% de todos los carcinomas de pene.⁸

Macroscópicamente se presenta de dos formas, como una masa papilar exofítica, o como una lesión ulcerosa.⁹ Histológicamente el carcinoma de células escamoso es clasificado usando el sistema de BRODERS (anexo 4), para definir el nivel de diferenciación. Las lesiones de bajo grado constituyen el 50% de los casos reportados.¹⁰

Cubilla y col. Dividieron el carcinoma de pene (CaPe) en carcinoma escamoso superficialmente extendido, carcinoma verrugoso y carcinoma multicéntrico. El Carcinoma de extensión superficial es el más frecuente y tiene un patrón de crecimiento radial, que puede extenderse a la mucosa del glande, el prepucio y surco coronal y la uretra, es infiltrante y poco o moderadamente diferenciado.¹¹

El carcinoma vertical presenta una gran tendencia a metástasis a nodos linfáticos, son lesiones fungantes y ulceradas, invade profundamente el cuerpo cavernoso, son tumores moderadamente o poco diferenciados.¹³⁻¹⁴

El carcinoma de tipo verrugoso se presenta como una masa vegetante en el glande y microscópicamente se encuentra extremadamente diferenciado. Se considera que el condiloma acuminado gigante es un carcinoma de este tipo el cual se encuentra relacionado en 85% con infección por virus del VPH tipos 6 y 11.¹⁵

El carcinoma multicéntrico representa hasta el 5% de los casos, se presentan dos o más focos de carcinoma separados por tejido benigno, afectando a más de un compartimiento epitelial, generalmente son de extensión superficial.

El CaPe también se puede clasificar de acuerdo a su histología en 6 tipos.

Carcinoma típico o usual: se encuentran bien o moderadamente diferenciados, se encuentran nidos de células irregulares con citoplasma eosinófilo.

Carcinoma basaloide: abarca cerca del 10% de todos los casos, es de invasión profunda, con nidos de pequeñas células poco diferenciadas. Tienen una alta frecuencia de recurrencia y metástasis a ganglios linfáticos y mal pronóstico.

Carcinoma verrugoso: se encuentran muy bien diferenciados exofíticos y papilares, se presentan en el glande y a veces en el prepucio o surco coronal, son de crecimiento lento.

Carcinoma papilar: Carcinomas exofíticos con papilas revestidas por células atípicas sin cambios coilocíticos, son bien o moderadamente diferenciados y presentan zonas irregulares amplias de queratinización entre las papilas.

Carcinoma Sarcomatoide: son muy poco comunes, agresivos y compuestos predominantemente por células fusiformes y a veces células gigantes.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷

Los factores de riesgo consisten en fimosis, procesos inflamatorios crónicos del pene (balanopostitis, balanitis serótica obliterante, liquen escleroso), tabaquismo, infección por VPH condilomatosis, pobre higiene peneana, acumulación de

esmegma, zonas rurales, estatus socio-económico bajo y múltiples parejas sexuales, inicio temprano de actividad sexual. , ^{1,2,3} También se ha observado una relación entre los paciente no circuncidados y la presencia de la neoplasia en comparación con pacientes circuncidados a edades tempranas. ^{1,2,4, 5}

Infección por virus de papiloma humano, parece jugar un rol muy importante en el desarrollo del cáncer de pene, DNA del VPH se ha identificado en 70-100% de las neoplasias intraepiteliales y en 30-40% de las muestras de tejido de cáncer invasor de pene. Así como con el descubrimiento de más de 200 genotipos de papilomavirus, de los cuales 100 se encontraron en humanos. El VPH sexualmente transmitido pertenece al subgrupo A, conocido también como alfa papilomavirus y representan cerca de 30 genotipos. ^{2,4}

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por VPH es extremadamente común; en los estados unidos se estima aproximadamente 6.2 millones de infecciones nuevas al año, la mayoría son asintomáticas sin resultar en cambios epiteliales, por lo cual no son detectadas por examen físico o citologías.

El pico de prevalencia se presenta entre los 20-24 años relacionándose con el inicio de vida sexual, mientras que el descenso subsecuente refleja la adquisición de inmunidad y el predominio de las relaciones monógamas. ¹⁹

La información genética del VPH está en forma de una doble cadena de ADN circular envuelta en una cubierta capsida, su genoma consta de 8000 pb aproximadamente. Toda la información codificante del virus se encuentra en una sola hebra, la cual la constituyen nueve marcos de lectura abierta, dos de ellos L1 y L2, (del inglés late) contiene aproximadamente 2500 pb y codifican para las proteínas de la estructura viral. ¹⁹ Otros siete marcos de lectura abierta, llamados early, de aproximadamente 4500 pb están implicados en el control y reproducción viral y la manifestación del potencial patógeno. ¹⁹ Las 1000 pb restantes están dentro de una región llamada LCR (Long Control Region), la cual está localizada en contigüidad de los genes E6 y E7, esta contiene el origen viral de la replicación y los elementos de control para la transcripción y la replicación, la transcripción ocurre en una sola dirección. ¹⁹ La transcripción y la replicación están ligadas al estado de

diferenciación de la célula infectada.¹⁹ El resultado de los eventos infecciosos depende principalmente de tres factores: 1) La multiplicidad de la infección, 2) la interacción con carcinógenos químicos o físicos, 3) la respuesta inmune.²⁰

La proteína E2 funciona como represor de E6 y E7 debido a su localización cercana a la región de control; por el contrario la falta de expresión de E2 se relaciona con la expresión de E6 y E7 y su integración al genoma de la célula.²¹ Para integrarse al ADN de la Célula Hospedera, debe ocurrir un rompimiento en el genoma viral. Esta separación no ocurre al azar, muchos rompimientos son encontrados en la región E1/E2 del virus. El resultado de este rompimiento aparece como una pérdida de la función de esos dos genes y una desregulación de los genes E6/E7, resultando en la transformación celular.²⁰ Tras unirse a proteínas para inactivar a los genes supresores tumorales (genes p53, Rb y pRb lo que lleva a un crecimiento descontrolado.^{4,7} De esta manera el VPH juega un rol importante en la oncogénesis presentando diferentes tasas de presentación de acuerdo a los diferentes subtipos histológicos de cáncer de pene. Lo que sugiere que el VPH actúa como cofactor en la carcinogénesis en algunas variantes de cáncer de pene así como otros subtipos no están relacionados con la infección. Los subtipos más frecuentes de VPH en cáncer de pene son VPH 16 (72%), VPH 6 (9%) y VPH 18 (6%).

La presencia de VPH en neoplasia intraepitelial de pene es elevada (NIP 1/2/3) así como en el tipo histopatológico basaloide, representando alrededor del 75 -80% y disminuyendo a 30 – 60% en el carcinoma de células escamosas invasor. Siendo estos la mayoría. Los estudios han reportado una prevalencia heterogénea de subtipos de alto riesgo VPH, sugiriendo que solo una cierta cantidad de casos son atribuibles a la infección viral. En los estudios realizados por Backes et al y Miralles-Guri 2009, se estableció una prevalencia de VPH aproximada de 46.9 y 47.9%.¹⁹ Provieniendo de la idea de que la identificación del VPH implicaría un rol causal en el proceso carcinogénico, la fracción atribuible a de cáncer de pene relacionado con VPH se puede estimar en un 40%-50% de los canceres de pene así como mediante estudios moleculares se ha confirmado el rol del VPH 16 representando cerca de la mitad de los casos de tumores de pene (64.07%) y VPH 18 (9.70%) con una prevalencia global estimada de aproximadamente 73.78%¹⁹. Sin embargo aún no

está clara la asociación entre el VPH y cáncer de pene en comparación con los pacientes con cáncer de pene sin presencia de VPH. ⁴

Por esta razón se han desarrollado una gran variedad de tecnologías para detectar la presencia del VPH en especial en Cáncer de Pene. ²¹ Siendo posible demostrar por tinción con inmunoperoxidasa el antígeno del VPH así como proteínas del ciclo celular con valor pronostico. ²³⁻²⁴

MATERIALES Y MÉTODO

Objetivos:

1. Establecer la prevalencia del diagnóstico del Virus del Papiloma Humano por inmunohistoquímica en pacientes con Cáncer de Pene
2. Determinar las diferencias clínico-patológicas en los pacientes con cáncer de pene positivos por inmunohistoquímica a VPH con los negativos por inmunohistoquímica a VPH.

Diseño: Se realizó un Estudio retrolectivo, descriptivo, transversal, en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cáncer de pene en el Servicio de Urología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza “Antonio Fraga Mouret”.

Se incluyeron a los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pene, sometidos a tratamiento quirúrgico secundario al mismo (penectomía radical, parcial con o sin linfadenectomía inguinal), de los cuales se contaban con bloques de parafina y laminillas con tumor viable para el estudio. Así como a pacientes con seguimiento oncológico verificable en el periodo establecido del estudio (expediente clínico completo). Tras recabar la información se procedió a seleccionar las laminillas y bloques de parafina más representativos y viables del tumor, a los cuales se les realizó la determinación inmunohistoquímica para virus del papiloma humano VPH-16.

Técnica:

- a) Se realizaron cortes de parafina con el micrótopo a 3 micras, sobre portas señalizados.
- b) Desparafinación y rehidratación con xilol y gradiente de alcoholes hasta agua destilada.
- c) Recuperación antigénica mediante calor o enzimática.
- d) Unión con Ag-Ac. Se cubre la muestra con la dilución del anticuerpo primario, el tiempo de incubación es de media hora.
- e) Lavar con tampón TBS (2 veces por 5 minutos)
- f) Unión al anticuerpo secundario mediante el sistema en Visión (DAKO) Tiempo de incubación media hora.
- e) Sistema de revelado con peróxido de hidrogeno y tetrahidrocloreto 3-3diamino bencidina (DAB /cromógeno)
- g) Lavar con tampón
- h) Tinción de contraste con hematoxilina de Mayer (2 minutos de incubación)
- i) Lavar con agua corriente por 2 minutos
- j) Deshidratación con gradiente creciente de alcoholes hasta xilol
- k) montaje permanente

Posteriormente se realizó una revisión de los casos bajo el microscopio de luz Leica microsystems Wetzler Gim6V tipo: 020-518.500DM/LS, las mediciones se realizaron con microfotografías obtenidas con la cámara digital Moticam 2300 número de serie S011263M (motic images plus 2.0ML).

Se excluyeron del estudio a un total de 18 pacientes de la muestra original de 50 casos por falta de expediente clínico completo, falta de seguimiento oncológico comprobable y material histopatológico (laminillas y bloques de parafina) no viables para su estudio.

La el tamaño de la muestra fue una muestra finita por conveniencia de 50 pacientes.

Análisis Estadístico.

El procedimiento de análisis tendrá una fase descriptiva univariada, se realizará con estadística básica utilizando medidas de tendencia central (media, mediana, moda) para variables como edad y tamaño del tumor, expresando en porcentajes la frecuencia de la enfermedad así como la recurrencia clínica.

Se realizara un análisis bivariado utilizando las variables de interés y las explicativas: la asociación entre el marcador de inmunohistoquímica y las características clínico-patológicas (tamaño del tumor, infiltración vascular, grado, tipo histológico y estadio) se estimara a través de ji cuadrada (X^2) a un nivel de significancia del 5% y prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS.

En el estudio realizado se analizaron 32 sujetos para los cuales la media de edad es de 66 años con una desviación estándar de 15-2 dentro de los cuales se encontró en un 75% de sujetos positivos por inmuno histoquímica al VPH16.

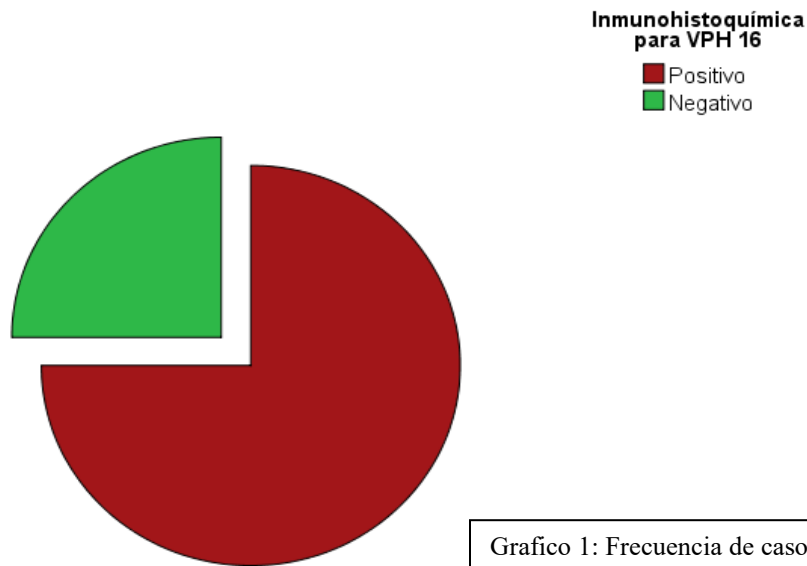


Grafico 1: Frecuencia de casos positivos a VPH 16

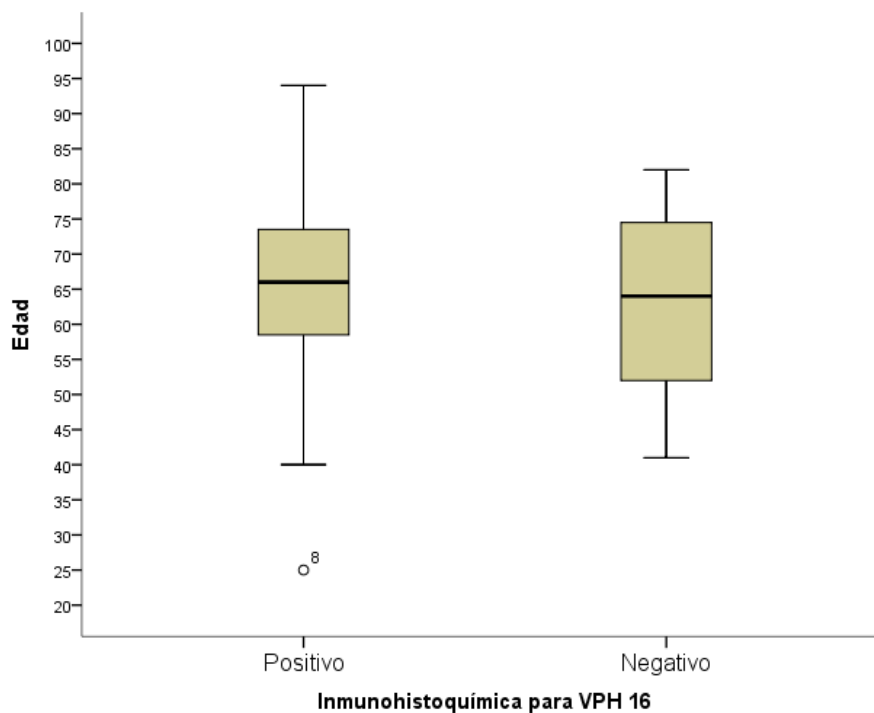


Grafico 2: Distribución etaria en relación al marcaje con IHQ.

Uso de Preservativo

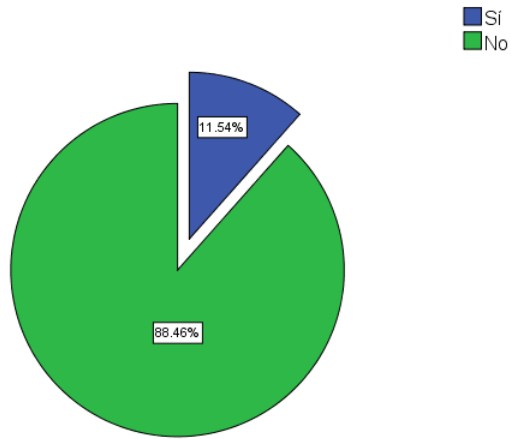


Grafico 3: Frecuencia en uso de preservativo

Características demográficas:

Dentro de las características demográficas de la población pudimos encontrar que el uso de condón era muy bajo 9.4%, que el 43.8% tenían parejas de riesgo.

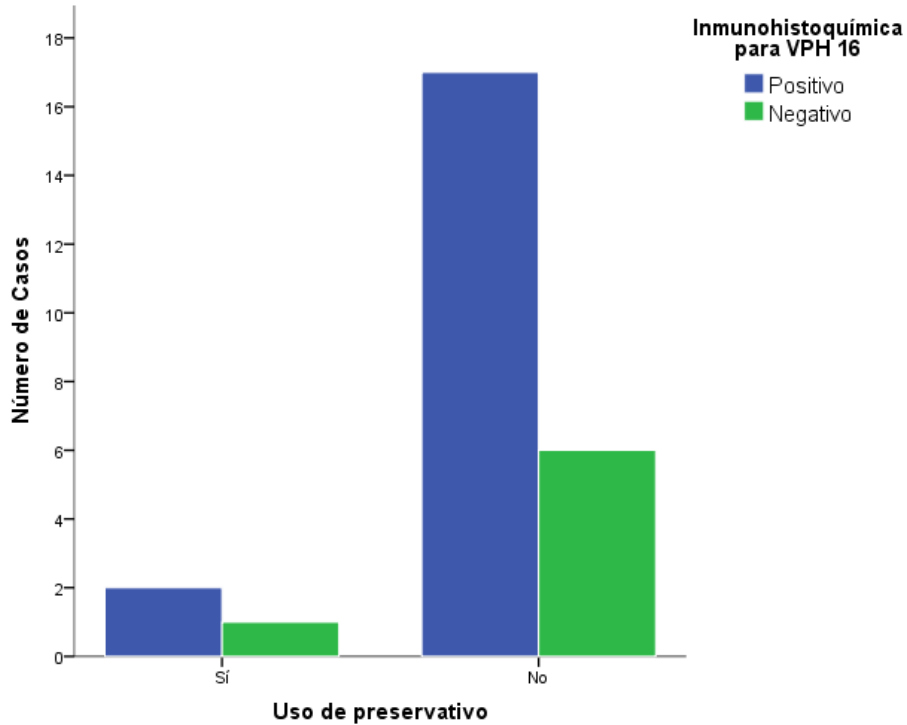


Grafico 4: Frecuencia en el uso de preservativo y relación con casos positivos a VPH 16.

Un porcentaje bajo reportaba enfermedades de transmisión sexual 9.4%.

Con respecto a la orientación sexual el 93.8% eran heterosexuales y solo el 6.3% bisexuales.

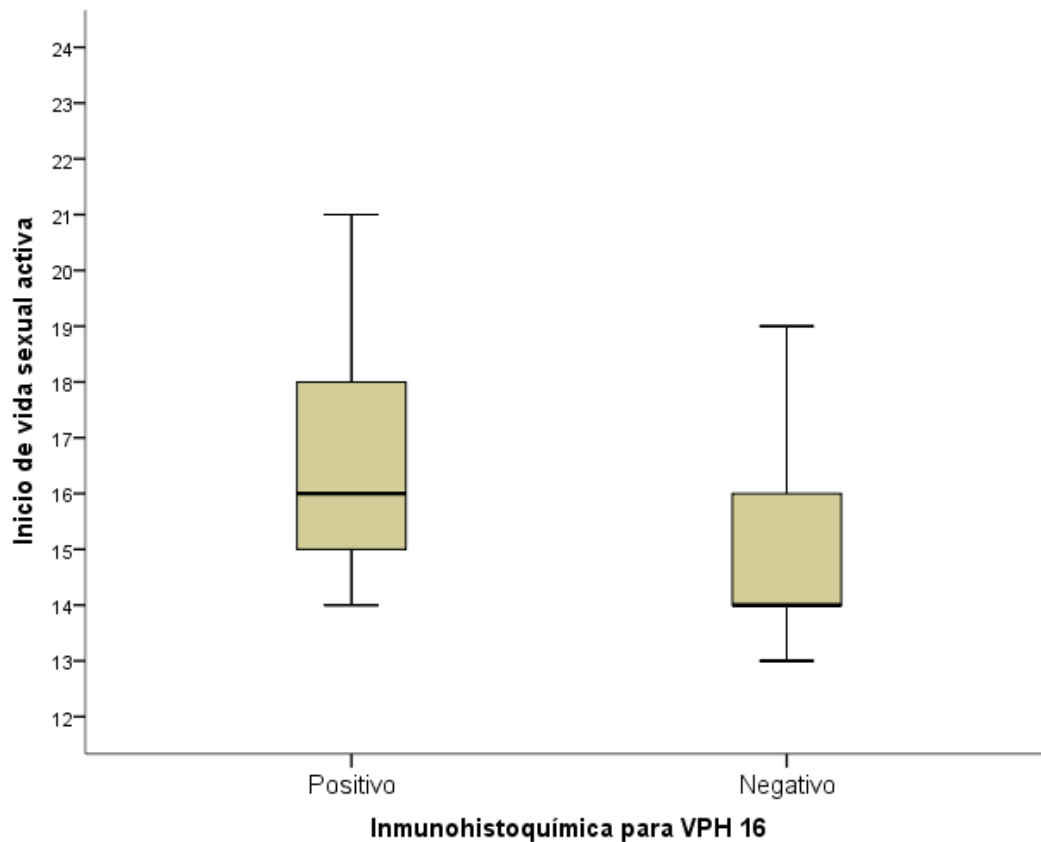


Grafico 5: Inicio de vida sexual activa en pacientes y su relación con casos positivos a VPH 16.

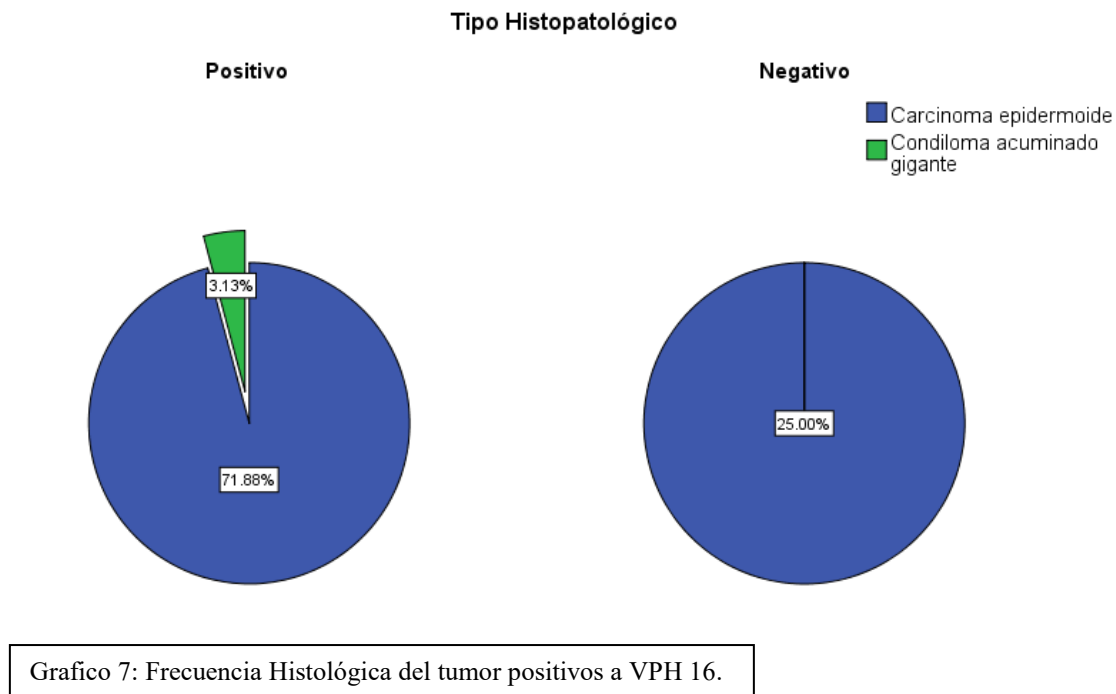
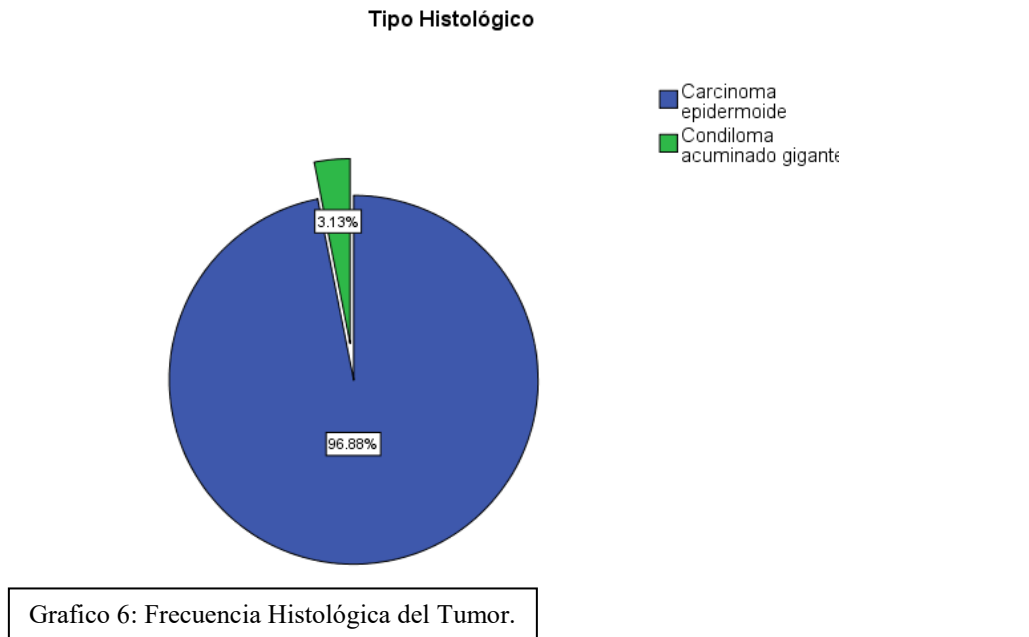
El inicio de vida sexual activa para los pacientes positivos a VPH16 se encontró entre los 15 y 18 años sin una diferencia importante entre los pacientes negativos.

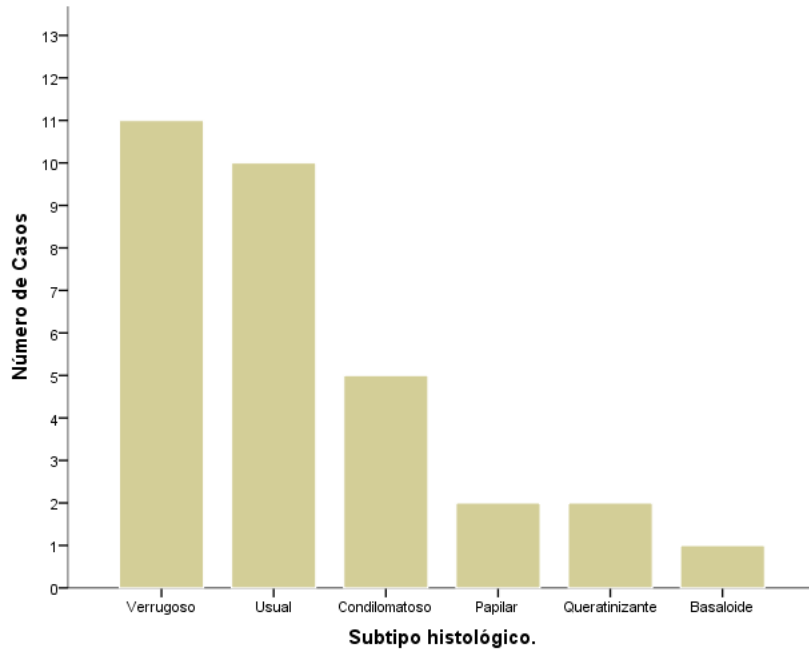
Con respecto a enfermedades crónico degenerativas se encuentra que el 34.4 y el 37.5% de los sujetos tenía diabetes Mellitus e hipertensión arterial respectivamente.

En cuanto a toxicomanías encontramos que el 56.3% de los sujetos eran fumadores y el 87.5% eran bebedores, de los cuales solo el 37.5% eran bebedores intensos. El grado de estudios se reportó bajo encontrando el mayor grupo con estudios de primaria en un 78.1%.

Características Histológicas:

Con respecto a las características histológicas del cáncer encontramos una mayor frecuencia en el tipo epidermoide con un 96.9% de los cuales el 95.8% es positivo para el marcaje realizado para VPH16.





Hablando del subtipo histológico podemos encontrar que el verrugoso, usual y condilomatoso se encontraron en un 34.4%, 31.3% y 15.6% respectivamente, con un porcentaje de positivos de 39.1%, 21.7% y 21.7% para cada uno de los mencionados.

Grafico 8: Frecuencia subtipo histológico.

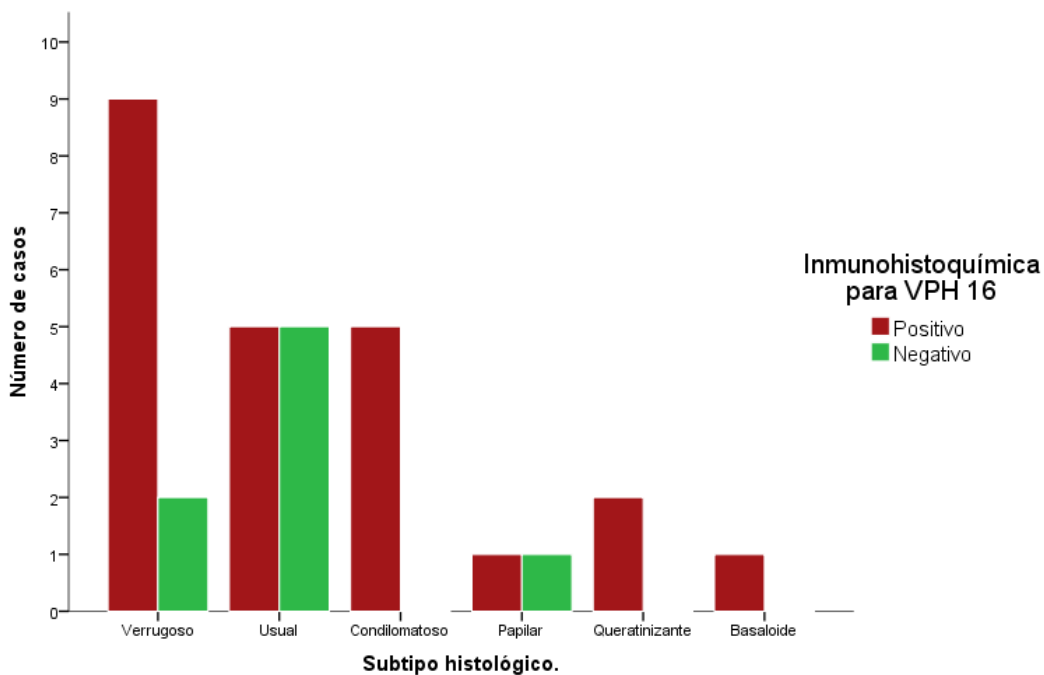


Grafico 9: Número de casos positivos a VPH 16 de acuerdo al subtipo histológico

El tipo de tumor más común fue el invasor seguido por el infiltrante de los mismo el 54.2% y 37.5% se encuentran positivos para VPH16 respectivamente.

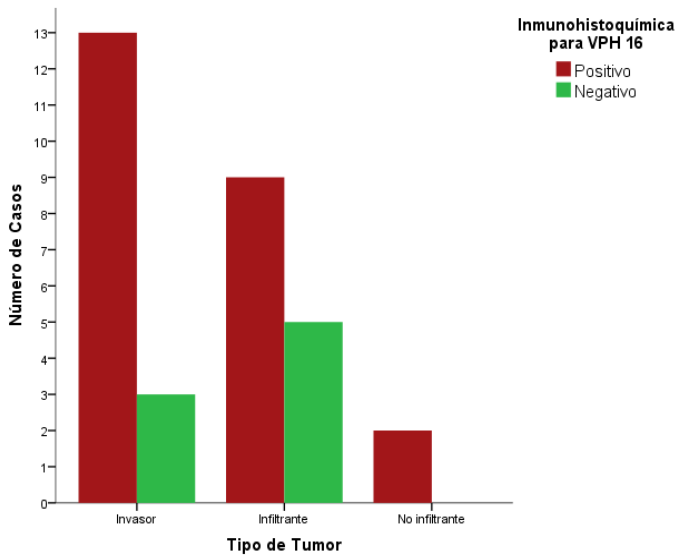


Grafico 10: Número de casos positivos a VPH 16 de acuerdo al tipo de tumor

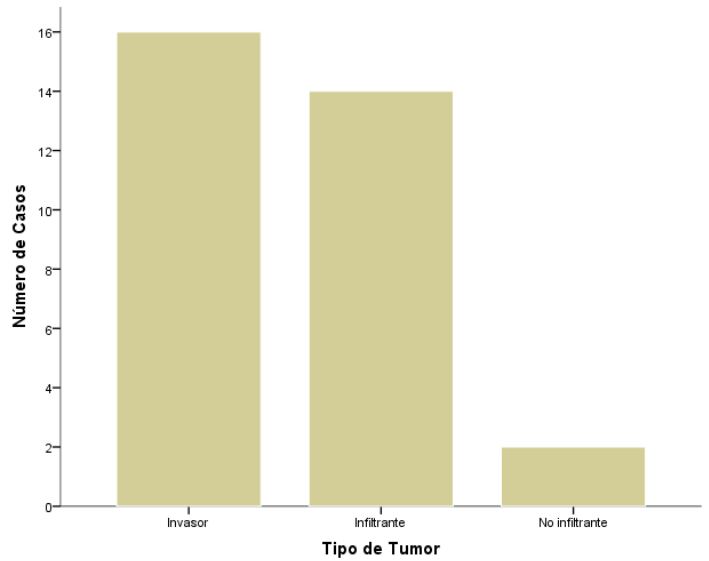


Grafico 11: Frecuencia de acuerdo al tipo de tumor

La intensidad de marcaje se encuentra débil en un 43 % donde el lugar más frecuente observado fue el citoplasma con un 59.4%.

En cuanto al estadio tumoral histopatológico pTNM, se dividió en el estadio tumoral, pT1 con 10 casos (31.2%), pT2 con 10 casos (31.2%), pT3 con 9 casos (28.1%), pT4 con 3 casos (9.3%) de los cuales se encontró en su mayoría positividad para VPH16 en pT1 con 80% de positivos y pT3 con 80% de positivos.

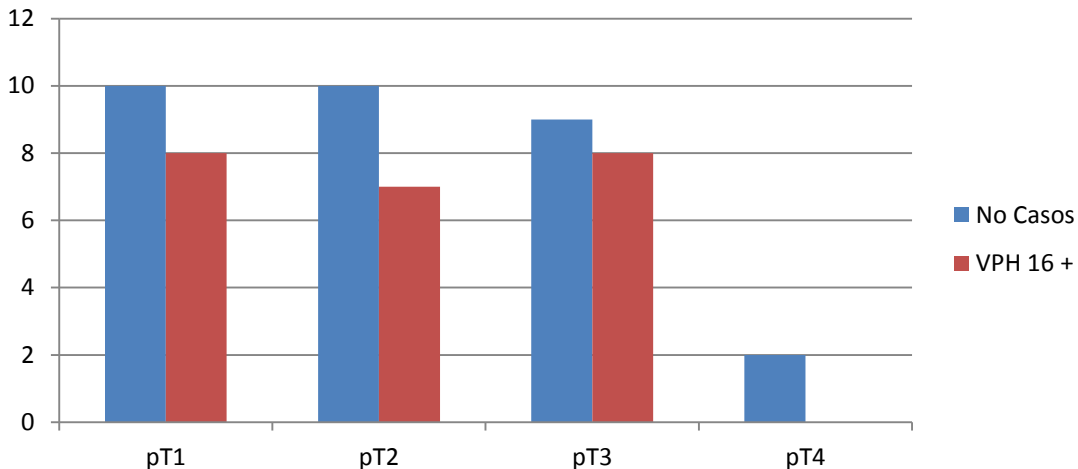
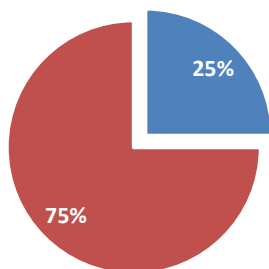


Grafico 12: Frecuencia de estadio tumoral y su relación con el VPH 16

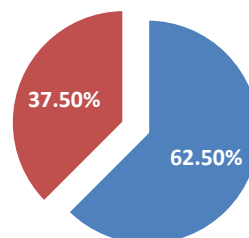
Se encontraron 8 muertes relacionadas a la patología representando el 25% de los casos, de los cuales el 62.5% resultaron positivos al VPH 16.

Mortalidad



■ Si ■ No

Defunciones



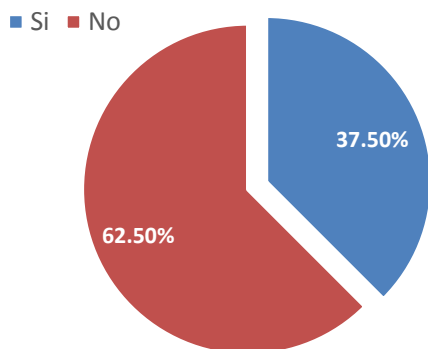
■ Positivos VPH 16 ■ Negativos VPH 16

Grafico 13: Número de muertes presentes

Grafico 14: Número de muertes presentes positivas a VPH 16

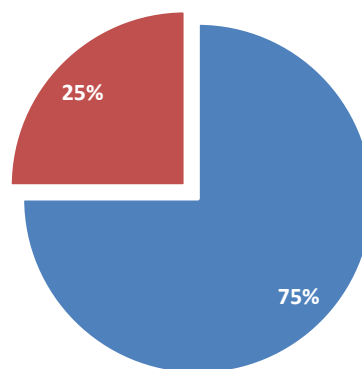
Se presentaron 12 recidivas tumorales a nódulos linfáticos, representando un 37.5% no se encontraron recidivas locales, se encontró una positividad para VPH 16 del 75% en los pacientes que desarrollaron recidiva tumoral.

Recidivas



■ Si ■ No

Recidivas



■ Positivas VPH 16 ■ Negativas VPH 16

Grafico 15: Número de recidivas presentes

Grafico 16: Número de recidivas presentes positivas a VPH 16

Análisis bivariado:

Se encontró que existe diferencia entre las medias de índice tabáquico y la positividad para VPH16, con respecto al uso de condón y positividad en la prueba inmunohistoquímica para VPH 16 una razón de momios (RM) de 0.71 con intervalos De confianza IC 95% (0.005 – 9.26) una P= 0.63, para ETS y VPH16 RM de 1.28 con IC95% (1.05 – 1.57) P= 0.41, con respecto al tabaquismo se encuentra un riesgo de 2.78 más aquel que fuma con respecto el que no, con IC 95% (0.53 - 14.50) p= 0.22, el ser heterosexual con RM= 0.73 con IC95% (0.59 -0.91) con p= 0.56.

Las complicaciones para la cirugía se encuentran con un riesgo de 1.25 con respecto a la presentación de VPH 16 con IC 95% (0.05 – 26.86) con una p=0.73, finalmente incrementa el riesgo en un 38% la circuncisiones, con una RM 1.38 con IC 95% (1.10 – 1.72) con una p= 0.41

DISCUSIÓN

El cáncer de pene es una rara entidad maligna y una enfermedad potencialmente mutilante que afecta principalmente a adultos de la tercera edad. En nuestra serie la media de edad fue de 66 años. En otras revisiones la edad de presentación oscilo entre 57.6 - 71.7 años.^{7, 25, 26, 27}

Dentro de las características demográficas de nuestra población encontramos un nivel de estudios bajo ya que el 78.1% de los pacientes no avanzaron más allá de la primaria, datos congruentes con otras series de casos en los que encontraron que entre el 71-78% únicamente contaba con educación elemental.^{6,26,27} En cuanto a toxicomanías encontramos que el 56.3% de los sujetos eran fumadores, con un riesgo de 2.78 más para fumadores con respecto de los no fumadores, con IC 95% (0.53 -14.50) $p= 0.22$, encontrando resultados similares en otras series con tasas de 56.6 - 76% de fumadores de los cuales 55% eran activos en el momento del estudio.^{6, 26, 27} sin embargo el mecanismo exacto por el cual el tabaquismo juega un rol en el desarrollo del cáncer de pene aún permanece desconocido. El 87.5% eran bebedores; de ellos, solo el 37.5% eran bebedores intensos sin encontrar una relación significativa con la positividad al VPH 16 o el estadio tumoral.

El inicio de vida sexual activa se encontró entre 13-21 años con una media de 16.6 años, edad que se encuentra en común en estudios como el de Chaux et al.²⁶ Con respecto a la orientación sexual el 93.8% eran heterosexuales y solo el 6.3% bisexuales, siendo predominantemente en pacientes heterosexuales.⁶ El uso de preservativo en nuestra población fue muy bajo: 9.4%, fue mayor el número de casos positivos a VPH 16 en este grupo con una razón de momios (RM) de 0.71 con IC 95% (0.005 – 9.26) una $P= 0.63$ y presentando hasta un 43.8% de contacto con parejas sexuales de riesgo. El número de parejas sexuales oscilo entre las 3 y más de 20 parejas encontrándose entre el rango reportado a nivel internacional.^{6,26}

Dentro de las características histológicas del cáncer encontramos una mayor frecuencia en el tipo epidermóide con un 96.9% de los cuales el 95.8% es positivo para el marcaje realizado para VPH16. Hablando del subtipo histológico podemos

encontrar que el verrugoso, usual y condilomatoso se encontraron en un 34.4%, 31.3% y 15.6% respectivamente, con un porcentaje de positivos de 39.1%, 21.7% y 21.7% para cada uno de los mencionados, resultados que difieren con algunas series en las cuales se encontró predominantemente el tipo usual con tasas de presentación de entre el 32-70% y encontrando únicamente entre el 3-20% el tipo verrugoso, subtipo en el que se incluyeron a los tumores de tipo condilomatoso como el Tumor de Buschke-Lowenstein del cual encontramos un caso en nuestra serie.^{13, 26}

El tipo de tumor más común fue el invasor seguido por el infiltrante de los mismo el 54.2% y 37.5% se encuentran positivos para VPH16 respectivamente. En cuanto al estadio tumoral histopatológico pTNM, se dividió en el estadio tumoral, pT1 con 10 casos (31.2%), pT2 con 10 casos (31.2%), pT3 con 9 casos (28.1%), pT4 con 3 casos (9.3%) de los cuales se encontró en su mayoría positividad para VPH16 en pT1 con 80% de positivos y pT3 con 80% de positivos. Difiriendo ligeramente con algunas series de casos en los que el estadio al diagnóstico era más tardío pT3-pT4²⁵ y pT2-pT3²⁷ Lo que podría deberse a la distribución geográfica en la que se realizaron las series y al número de casos ya que otro estudio con 15 pacientes reporto estadios tempranos al diagnóstico pT1-pT2 en Reino unido.¹³

Basados en la clasificación de Broders 16 casos (50%) tuvieron un grado histológico 1, 15 (46%) con un grado 2 y solo 1 paciente (3.1%) presento un grado 3. Lo que concuerda con algunos reportes epidemiológicos en los que refieren que el 50% de los casos de carcinoma epidermoide de pene se presenta como bien diferenciado.^{7, 10,27}

Se presentaron 12 recidivas tumorales a nódulos linfáticos, representando un 37.5% no se encontraron recidivas locales, se encontró una positividad para VPH 16 del 75% en los pacientes que desarrollaron recidiva tumoral. Los tumores pT3 fueron los que presentaron mayor tasa de recidiva con 4 casos (33.3%) seguido por pT1 y pT2 con 3 casos (25%), Presentándose también en algunas series el predominio de recidivas en tumores pT3 como lo documentaron Diz Rodríguez et al. En los que también se asoció las recidivas con el tipo de procedimiento asociado más a la

cirugía parcial.²⁵ Se encontraron 8 muertes relacionadas a la patología representando el 25% de los casos, de los cuales el 62.5% resultaron positivos al VPH 16, Sin observarse relacionada al estadio tumoral.

CONCLUSIONES

De acuerdo con los hallazgos derivados de nuestra investigación podemos concluir lo siguiente:

La proporción de pacientes con cáncer de pene positivos para virus del papiloma humano 16 mediante diagnóstico por inmunohistoquímica fue de un 75%.

El nivel de estudios bajo encontrado en nuestra población de un 78.1% que únicamente curso educación elemental nos hace pensar que existe una causalidad para la adquisición del VPH 16 por los datos encontrados en otras series en las que también se encuentran niveles muy bajos de educación y socioeconómicos en los pacientes con cáncer de pene.

El tabaquismo en nuestra población fue de un 56.3% encontrando un riesgo significativo del 2.78 veces más riesgo para el desarrollo de cáncer de pene en comparación con los no fumadores. Datos que concuerdan a nivel mundial y que si bien aún no se conoce el mecanismo exacto por el cual el tabaquismo juega un papel importante en el desarrollo de la neoplasia si se sabe también del riesgo mayor de adquirir el virus del papiloma humano en pacientes fumadores.

El uso de preservativo en nuestra población fue muy bajo siendo del 9.4% siendo mayor el número de casos positivos a VPH 16 en este grupo.

El subtipo histológico más frecuente fue el verrugoso seguido por el usual y el condilomatoso en un 34.4%, 31.3% y 15.6% respectivamente, con un porcentaje de positivos de 39.1%, 21.7% y 21.7% para cada uno de los mencionados, resultados que difieren con algunas series en las cuales se encontró predominantemente el tipo usual con tasas de hasta de un 70%, lo que nos hace pensar que el aumento en la tasa de diagnósticos de tipo verrugoso tenga una relación con la presencia de VPH 16 en nuestra población, sin alejarnos de las tasas reportadas para la frecuencia en el diagnóstico del carcinoma epidermóide de tipo Usual.

El estadio tumoral histopatológico que predominó al diagnóstico se encontraron en pT1 y pT2 con 31.2% seguido por pT3 con un 28.1% cada uno de los cuales se encontró en su mayoría positividad para VPH16 entre un 70-80%. Lo que podría deberse nuevamente a la presencia de virus del papiloma humano ya que este se relaciona con subtipos histológicos de bajo grado, como se encontró en nuestra población con un 50 y un 46% de Grado 1 y Grado 2 de la clasificación de Broders, con crecimientos más lentos y lesiones verrugosas con patrón de crecimiento inicial horizontal, que son más impactantes y molestas para el paciente lo que llevaría a una revisión médica más temprana, difiriendo ligeramente de las series publicadas en otros países de América Latina en los que los estadios tumorales al diagnóstico se encontraron más avanzados.

Se encontró una tasa de recidiva a nódulos linfáticos del 37.5%, presentando una positividad para VPH 16 del 75% en los pacientes que desarrollaron recidiva tumoral. Siendo los tumores pT3 los que presentaron mayor tasa de recidiva siendo 4 casos (33.3%) seguido por pT1 y pT2 con 3 casos (25%).

A pesar de la importancia que la infección del virus del papiloma humano parece adquirir tras varias series de estudios a nivel mundial, aun no se puede establecer que por sí sola represente un riesgo importante para el desarrollo del cáncer de pene, lo que sí se sabe es que contribuye aunado a otros factores de riesgo que se han demostrado propiedades oncogénicas como el tabaquismo, y características demográficas propias de la población como lo son el nivel socioeconómico bajo, las medidas de higiene precaria, el aumento en el número de parejas sexuales, el inicio de vida sexual a temprana edad y la deficiencia en el uso de preservativo que cada vez parecen tener más y más significancia en las grandes series a nivel mundial. Falta mucho por estudiar de la patología en nuestro medio; es necesario un grupo mayor de estudio y seguimientos más prolongados y estrechos para conocer y estudiar las características y factores pronósticos de la patología que no hagan llegar a un diagnóstico temprano y a campañas de concientización y educación sobre la entidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer-C. JLM, Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27:141–150
2. Pascual A, Pariente M, Godínez JM, Sánchez-Prieto R, AtienzaR M, Segura M and Poblet E. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol* 2007; 22: 177-183
3. Pirog EC MD. Molecular markers and HPV detection in the diagnosis of lower genital tract lesions.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 3.2015
5. Larke NL, Thomas SL and Weiss HA. Male circumcision and penile cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer causes and control* August 2011; 22(8): 1097- 1110.
6. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, Carter JJ, Porter PL, Galloway DA, McDougall JK and Krieger JN. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking In in situ and invasive disease. *Int. J. Cancer*: 2005; 116: 606–616
7. Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornella MH, Andrada-Serpa MJ. Human Papillomavirus and Penile Cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV Typing and Clinical Features. *International Braz J Urol*. 2008; 4:467-476.
8. Oliveira-Costa JP, Gobbi da Silveira G, Figueiredo Soave D, de Castilho Fernandes A, Oliveira LR, Ribeiro-Silva A and Soare FA: Human Papillomavirus Infection and Penile Cancer: Past, Present and Future 2010; 10:5772-55811
9. Stoler MH, The Virology of cervical neoplasia: an HPV-associated malignancy. *Cancer J*. 2003; 5:360-76.

10. Cubilla AL, Barreto J, Caballero C, Ayala G, Riveros M. Pathologic features of epidermoid carcinoma of the penis. A prospective Study of 66 cases. *Am. J Surg Pathol.* 1993; 17(8): 753-63.
11. Cubilla AL, Reuter V, Velazquez E, Piris, Saito S, Young RH, Histologic classification of penile carcinoma and its relation to outcome in 61 patients with primari resecction. *Int J Surg Pathol* 2001; 9:111-120.
12. Ornellas AA, Seixas ALC, Marota A, Wisnecky A , Campos F, de Morales JR. Surgical treatment of invasive squamous cel carcinoma of de penis: retrospective analisis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151:1244-1249.
13. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatica metastases of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor institute of Milan: *Archa Ital rol Androl* 1996; 68:169-172.
14. Picconi MA, Eijan AM, Diestefano AL, Pueyo S, Alonio LV, Gorostodi S, Teyssie AR, Casabe A. Human Papilomavirus (HPV) DNA in Penile Carcinomas in Argentina: Analisis of Primary Tumors and Lymphnodes. (2000)
15. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Cerutto MA, Novarra G, Cavalleri S, Artibani W. Predictive pathological factors of lymph nodes involvement in the squamous cell carcinoma of the penis. *Int Urol Nephrol* 2002; 34: 245-250.
16. Pizzocaro G, Piva L, Nicolai N. Treatment of lymphatica metastases of squamous cell carcinoma of the penis at the National Tumor institute of milan: *Archa Ital rol Androl* 1996; 68:169-172.
17. Mobilio G, Ficarra V. Genital treatment of penile carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001; 11:299-304
18. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma *J Clin Pathol* 2009; 62:870-878
19. Katelaris PM, Cpssart YE, Rose BR, Thompson CH, Sorich E, Nigtingales B, Dallas PB, Morris J. Human papilomavirus; The Untrated Male Reservoir. *J Urol* 1998; 140:300-305.
20. Walter JB. *Patologia Humana. El manual Moderno.* Mexico 1994; 734

21. Abeloff MD, Armitage JO, Licker SA, Niederhuber J. *Clinical Oncology* 2000; 2:1885-1896.
22. Toki T, Oikawa N, Tase T, Wada Y, Yajima A, Suzuki M, Higshiiwai H. *Immunoperoxidase demonstration of papillomavirus antigen in dysplasia of the uterine cervix. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1985; 37:411-15.
23. Sarkar, Miles FH, Plieth BJ, Crissman DH, *Detection of Human Papillomavirus in squamous Neoplasm of the penis. J Urology.* 1992; 147:389-392.
24. Iwasawa A, Kumamoto Y, Fujinaga K. *Detection of human Papilloma virus Deoxyribonucleic Acid in penile Carcinoma by Polymerase Chain Reaction and in Situ Hybridization. J Urol* 1993; 149:59-63.
25. Diz Rodríguez R, Vírveda Chamorro M, Arance Gil I, Quijano Barroso P, Martínez Benito M^aM, Paños Lozano P. *Revisión de los tumores epidermoides de pene. Actas Urol Esp.* 2007; 31 (1): 7-10

ANEXOS.

ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Protocolo					
	Diagnóstico <u>inmunohistoquímico</u> para Virus del Papiloma Humano en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por Cáncer de Pene.				
No de Protocolo	<input type="text"/>	No de Afiliación	<input type="text"/>	Edad	<input type="text"/>
DATOS CLINICO- PATOLOGICOS					
Estado funcional	<input type="text"/>	<u>Estadificación clínica</u>	T <input type="text"/>	N <input type="text"/>	M <input type="text"/>
Recidivas	<input type="text"/>	Mortalidad	<input type="text"/>		
DATOS ANATOMOPATOLOGICOS					
Tipo histológico	<input type="text"/>	Patrón de crecimiento	<input type="text"/>	Grado	<input type="text"/>
<u>Inmunohistoquímica</u>	V	<input type="text"/>	Debil <input type="text"/>	Leve <input type="text"/>	Moderada <input type="text"/>
	P	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	H	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

ANEXO 2
SISTEMA DE ESTADIFICACION TNM PARA CANCER DE PENE
AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC)



National
Comprehensive
Cancer
Network*

NCCN Guidelines Version 2.2015
Penile Cancer

Table 1

American Joint Committee on Cancer (AJCC)
TNM Staging System for Penile Cancer (7th ed., 2010)

<i>Primary Tumor (T)</i>		ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS			
TX	Primary tumor cannot be assessed	Stage 0	Tis	N0	M0
T0	No evidence of primary tumor		Ta	N0	M0
Ta	Noninvasive verrucous carcinoma*				
Tis	Carcinoma in situ	Stage I	T1a	N0	M0
T1a	Tumor invades subepithelial connective tissue without lymph vascular invasion and is not poorly differentiated (i.e., grade 3-4)	Stage II	T1b	N0	M0
T1b	Tumor invades subepithelial connective tissue with lymph vascular invasion or is poorly differentiated		T2	N0	M0
T2	Tumor invades corpus spongiosum or cavernosum		T3	N0	M0
T3	Tumor invades urethra	Stage IIIA	T1-3	N1	M0
T4	Tumor invades other adjacent structures	Stage IIIB	T1-3	N2	M0
*Note: Broad pushing penetration (invasion) is permitted; destructive invasion is against the diagnosis		Stage IV	T4	Any N	M0
<i>Regional Lymph Nodes (N)</i>			Any T	N3	M0
Clinical Stage Definition*			Any T	Any N	M1
cNX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
cN0	No lymph node metastasis				
cN1	Palpable mobile unilateral inguinal lymph node				
cN2	Palpable mobile multiple or bilateral inguinal lymph nodes				
cN3	Palpable fixed inguinal nodal mass or pelvic lymphadenopathy unilateral or bilateral				
Pathologic Stage Definition*					
pNX	Regional lymph nodes cannot be assessed				
pN0	No regional lymph node metastasis				
pN1	Metastasis in a single inguinal node				
pN2	Metastasis in multiple or bilateral inguinal lymph nodes				
pN3	Extranodal extension of lymph node metastasis or pelvic lymph node(s) unilateral or bilateral				
*Note: Pathologic stage definition based on biopsy or surgical excision.					
<i>Distant Metastasis (M)</i>					
M0	No distant metastasis				
M1	Distant metastasis				

ANEXO 3
CLASIFICACIÓN EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

Clasificación Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Grado	ECOG
0	Actividad normal sin restricción ni ayuda
1	Actividad restringida. Deambula
2	Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado
3	Capacidad restringida para los cuidados y el aseo personal. Más del 50% del tiempo encamado
4	Incapacidad total. No puede cuidar de sí mismo. El 100% del tiempo encamado
5	Difunto

ANEXO 4 ESCALA DE GRADUACIÓN DE BRODERS

CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS ESPINOCELULARES

GRADUACIÓN DE BRODERS

Grado	% de células indiferenciadas	Otras características
Grado I	< 25%	Queratinización
Grado II	<50%	
Grado III	<75%	Atipia, pérdida de puentes intracelulares
Grado IV	>75%	