

Diego F. Sánchez^{1,2}, Fiorella Grillón^{1,2}
Alcides Chau^{1,3,4}, Ingrid Rodríguez^{1,2}
José E. Barreto^{1,2}, Antonio L. Cubilla^{1,2}

¹Instituto de Patología e Investigación,
Asunción, Paraguay,

²Facultad de Ciencias Médicas,
Universidad Nacional de Asunción, Asunción, Paraguay

³Johns Hopkins University School of Medicine,
Baltimore, MD

⁴Facultad de Medicina,
Universidad del Norte, Asunción, Paraguay
Rev UN Med 2012 1(1): 85-99

Características demográficas, patológicas y detección del virus del papiloma humano en el carcinoma peneal: Revisión de estudios realizados en el Paraguay

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL CARCINOMA PENEAL

Existe una variación en la incidencia geográfica del cáncer peneal (Figura 1), con las cifras más elevadas en países de África, América del Sur y Asia (2-4/100.000 habitantes), y las más bajas en los Estados Unidos y Europa (0,3-1/100.000 habitantes). Las causas de esta variación no están del todo claras, pero se cree que están relacionadas con factores epidemiológicos. Varios de estos factores o condiciones han sido reportados como asociados con la alta prevalencia de cáncer peneal (Tabla 1).

En una evaluación prospectiva reciente de 100 casos, usando un cuestionario detallado, hemos delineado el perfil epidemiológico típico de pacientes con cáncer peneal que viven en una región con alta prevalencia como el Paraguay. Dichos pacientes presentaban un bajo nivel de educación, bajos ingresos económicos, provenían de regiones rurales, eran fumadores con inflamación crónica, verrugas y fisuras genitales, fimosis frecuente y deficientes hábitos higiénicos. Se demostró por la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) la presencia del virus del papiloma humano (HPV) en más de un tercio de los casos y estos pacientes tenían una historia sexual de 10 o más parejas sexuales a lo largo de su vida. Habría un indicio de que la distribución heterogénea de HPV podría explicar en parte la variación geográfica del cáncer pe-

neal. En un estudio, los carcinomas relacionados con HPV resultaron ser más prevalentes en pacientes asiáticos. En otro estudio fue sugerido que los pacientes africanos afectados con cáncer peneal demostraron una mayor incidencia de tumores relacionados con HPV que aquellos de otros continentes ("HPV prevalence and types in penile neoplastic and pre-neoplastic lesions". Laia Alemany, Cubilla AL et al, 27th International HPV Conference, Berlin, September 2011). Si este último hallazgo está relacionado con la alta incidencia de SIDA en África es aún incierto.

CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS DEL CARCINOMA PENEAL

La mayoría de las neoplasias del pene son carcinomas escamosos. Hasta hace poco no se conocía la heterogeneidad morfológica del carcinoma peneal. Se reconocen actualmente cerca de 14 subtipos, la mayoría de los cuales fueron originalmente descritos en el Paraguay (Tabla 2). La justificación de la separación de los tumores en diferentes clases se relaciona con la morfología distintiva de estas variedades, su correlación con factores etiológicos como la presencia de HPV, y con factores pronósticos. Cerca de la mitad de los carcinomas peneales son de histología escamosa convencional o tipo usual y el resto corresponde a tipos especiales.

Los **carcinomas verrucosos** son lesiones exofíticas con una superficie de corte característica: blanca, superficial y con una base ancha que separa el tumor del estroma. Microscópicamente es una neoplasia papilomatosa, acantótica y extremadamente diferenciada (Figura 2). Si no son invasivas, como la mayoría, y son de grado 1 en múltiples secciones, las metástasis no ocurren. La invasión focal en lámina propia (carcinoma verrucoso microinvasivo) no afecta el buen pronóstico. Sin embargo, si áreas significativas del tumor sufren dediferenciación de mayor grado o sarcomatoide, el tumor pasa a clasificarse como carcinoma verrucoso mixto (híbrido) . En tales circunstancias las metástasis pueden estar presentes en hasta 25% de los casos.

Los **carcinoma basaloides** son macroscópicamente ulcerativos e inespecíficos. Pero la superficie de corte es típica con una neoplasia sólida, firme, beige, moderada a profundamente invasiva con pequeños focos amarillos necróticos (Figura 3). Las características microscópicas demuestran un patrón en nidos sólidos o centralmente necróticos (comedonecrosis) (Figura 4). El centro puede estar compuesto de restos queratinicos. Las células son de tamaño pequeño a intermedio, basaloides, fusiformes o pleomórficas con muchas apoptosis y figuras mitóticas. Invasión vascular y perineural son comunes, así como, metástasis ganglionares .

Los **carcinomas condilomatosos (warty carcinomas)** pueden ser identificados macroscópicamente como tumores exofíticos con una apariencia en empedrado (Figura 5) La superficie de corte muestra un tumor exoendofítico. Histológicamente se observa la clásica papila condilomatosa, caracterizada por un patrón arborescente, un núcleo fibrovascular central y compuesta de células queratinizadas con coilocitosis pleomórfica superficial y profunda (Figura 6). La interfaz entre tumor y estroma es usualmente irregular. A diferencia de los condilomas gigantes (tumor de Buschke-Löwenstein) en el cual las células son benignas, en los carcinomas condilomatosos las células son malignas. El pronóstico es muy bueno y las metástasis inguinales ocurren raramente, especialmente en carcinomas que invaden en profundidad .

El diagnóstico de los **carcinomas papilares** es posible luego de excluir los carcinomas verrucosos y condilomatoso. Es considerado el tercer carcinoma peneal verruciforme. Macroscópicamente es un gran tumor exofítico en el cual la superficie de corte muestra una interfaz irregular entre tumor y estroma. Microscópicamente hay papilomatosis y bajo grado histológico (Figura 7). A diferencia de los carcinomas verrucosos,

la acantosis no es prominente y la interfaz entre tumor y estroma es irregular. En oposición a los carcinomas condilomatosos, no hay coilocitosis. El pronóstico es excelente, con raras metástasis .

Los **carcinomas condilomatoso-basaloides** son neoplasias heterogéneas exoendofíticas. Histológicamente tiene características mixtas de los carcinomas tipo condilomatoso y basaloides. Más frecuentemente, en la superficie, hay un tumor papilomatoso y un carcinoma basaloides invasivo de cuerpo esponjoso o cavernoso. El índice de metástasis es mayor que en el carcinoma condilomatoso pero menor que en pacientes con carcinoma basaloides .

Los **carcinomas sarcomatoides** están compuestos de una neoplasia bifásica de células epiteliales y fusiformes. Macroscópicamente pueden ser tumores polipoides o hemorrágicos y necróticos. Histológicamente pueden simular varios sarcomas tales como el fibrohistiocitoma maligno, leiomioma, fibrosarcoma u osteosarcoma (Figura 8). La inmunohistoquímica con citoqueratinas de alto peso molecular y p63 son útiles para el diagnóstico. El pronóstico de los pacientes con carcinoma sarcomatoide es malo [16].

Los **carcinomas pseudohiperplásicos** son tumores raros que afectan principalmente el prepucio de ancianos con una larga historia de liquen escleroso. Tienen extremadamente bajo grado y simulan la hiperplasia pseudoepiteliomatosa (Figura 9). La invasión es rara más allá de la lámina propia, dartos o cuerpo esponjoso. El pronóstico es excelente . No hemos observado metástasis ganglionar en más de 25 casos examinados.

Los **carcinomas pseudoglandulares** son tumores acantolíticos o adenoides debido a necrosis tumoral central. Estos tumores pueden tener una apariencia en panal de abejas, simulando tumores glandulares (Figura 10). Son usualmente de alto grado y se encuentran entre los carcinomas peneales más metastatizantes .

El **carcinoma cuniculatum** es probablemente una variante del carcinoma verrucoso caracterizado por un distintivo patrón de crecimiento laberíntico que simula madrigueras de conejos. Tumores similares han sido descritos originalmente en la región plantar del pie . Hay tractos tumorales y senos con formación frecuente de fístulas en el prepucio. Histológicamente son similares a los carcinomas verrucosos híbridos (Figura 11). No se ha reportado metástasis ganglionar .

Los **carcinomas mixtos** son neoplasias heterogéneas en las cuales 2 o más de las características arriba descritas se encuentran presentes. Excluyendo los tumores condilomatoso-basaloides, la combinación

más frecuente es la de carcinoma verrucoso/carcinoma escamoso usual.

El **carcinoma a células claras** fue reportado recientemente . Afecta preferencialmente la mucosa interna del prepucio de hombres jóvenes a de mediana edad, está asociado con infección por HPV (principalmente HPV-16) y muestra un curso clínico agresivo con frecuentes metástasis a ganglios inguinales y una alta mortalidad en comparación con los carcinomas escamosos usuales de pene. Las células tumorales son PAS, pan-CK, MUC-1, EMA y CEA positivas. La invasión vascular es un hallazgo frecuente. Cambios relacionados con infección por HPV son observados sólo en una minoría de los casos.

El **carcinoma adenoescamoso** es un tumor mixto raro caracterizado por nidos de tumor escamoso predominantes, intercalados con áreas focales de diferenciación glandular (Figura 12). Cerca de una docena de casos han sido reportados . El tumor se origina en la región central/perimeatal del glande y tiene tendencia a infiltrar profundamente. La mayoría de los tumores son de alto grado con frecuente invasión vascular y perineural. El índice de metástasis es alto pero la mortalidad específica por cáncer permanece baja. El componente glandular es positivo para tinciones de mucina y CEA.

El **carcinoma mucoepidermoide** de pene es un tumor sumamente raro el cual es histológicamente similar a su contraparte cervical . La población neoplásica está compuesta de células con diferenciación escamosa y células que muestran evidencia de diferenciación glandular sin una estructura glandular o ductal bien definida. Tinciones de CEA y mucina son positivas. Aunque se necesita una mayor cantidad de casos para su evaluación, parece ser que el carcinoma mucoepidermoide es más agresivo que el carcinoma adenoescamoso superficial .

DETECCIÓN DEL HPV EN EL CÁNCER PENEAL

Desde el estudio Gregoire et al se conoce la asociación preferencial de ciertos tipos de carcinomas peneales como los basaloides y los condilomatosos con el HPV y la negatividad del virus en carcinomas verrucosos y papilares. A pesar de la coexistencia geográfica de alta incidencia de cáncer peneal y cervical, la mayoría de los tumores de pene son histológicamente similares a los carcinomas vulvares pero no a los cervicales. Sin embargo, un subgrupo de carcinomas peneales, usualmente HPV positivos, son histológicamente

te idénticos al carcinoma cervical. Mientras que casi 100% de los carcinomas escamosos cervicales están relacionados con HPV el virus es encontrado sólo en un tercio a la mitad de los cánceres peneales y vulvares . Por estas razones se ha postulado una doble vía patogénica y etiológica para estos tumores . Dos evaluaciones independientes de varios estudios ha determinado una frecuencia media de detección de HPV en 48% de los carcinomas peneales .

Características morfológicas y genotipo del HPV:

Recientemente hemos reportado un estudio de detección de HPV en 202 casos de cáncer de pene del Paraguay, hasta hoy la serie más grande en la literatura médica. Se detectó HPV en 64 de los 202 tumores (32%). Un genotipo único fue identificado en la mayoría de los casos (48 casos, 75%) . Como en otros estudios, el HPV-16 fue el genotipo más frecuente (72%), seguido por el HPV-6 (9%) y el HPV-18 (6%), ya sea en infecciones aisladas o múltiples. A pesar de haberse detectado mayor variedad de genotipos aislados en el carcinoma escamoso de tipo usual (16, 6, 45, 11 y 18), no se encontró una asociación entre genotipos de HPV y subtipos especiales. Se demostró la presencia de genotipos de bajo riesgo en 4 carcinomas: dos de tipo usual (HPV-6 y HPV-11) y dos carcinomas condilomatoso-basaloides (ambos positivos para HPV-6). Los carcinomas condilomatoso-basaloides se asociaron más frecuentemente a infecciones múltiples (33%) que los carcinomas condilomatoso (29%), basaloides (16%) o de tipo usual (11%). En 6 de 13 tumores con infecciones virales múltiples (58%) se demostró la presencia simultánea de HPV de bajo y alto riesgo.

HPV y subtipos histológicos de carcinoma escamoso:

En el mismo estudio tratamos de correlacionar tipos histológicos con presencia o ausencia de HPV. Se utilizó para el efecto los criterios de clasificación histológica publicada por el *Armed Forces Institute of Pathology*, basada en los estudios realizados en el Paraguay . Los tipos de carcinoma más frecuentemente asociados con el HPV fueron los condilomatoso-basaloides (82%), basaloides (76%) y condilomatoso (39%). A pesar del clásico patrón condilomatoso con abundantes coilocitos pleomórficos , algunos carcinomas condilomatosos fueron negativos para HPV. Fue menos frecuente hallar HPV en los carcinomas de tipo usual (24%), mixto (19%), sarcomatoide (17%) y papilar (15%) No se demostró presencia de HPV en los carcinomas verrucosos, pseudohiperplásicos, pseudoglandulares ni cuniculatum. Los carcinomas mixtos fueron analizados por separado: las características condiloma-

tosas y/o basaloides se asociaron con positividad para HPV; 6 de los 15 casos mixtos con características condilomatosas y/o basaloides (40%) fueron positivos para HPV, mientras que ninguno de los tumores mixtos sin características condilomatosas y/o basaloides mostró evidencias de infección por HPV (Figura 13).

Expresión de p16^{INK4a} en subtipos de carcinoma peneal: Hemos estudiado el valor de la expresión inmunohistoquímica de p16^{INK4a} como un potencial sustituto para la detección de HPV más económico y sencillo, comparado con la PCR. Se encontró positividad para p16^{INK4a} en 53 de 202 carcinomas de pene

(26%). Hubo una fuerte asociación entre la coexpresión de HPV de alto riesgo y p16^{INK4a}, con una concordancia general del 84%. La mayor positividad se presentó en carcinomas basaloides o basaloides mixtos. En los carcinomas papilares, sarcomatoide, verrucoso, cuniculatum y pseudohiperplásico se encontraron proporciones intermedias. Índices concordantes positivos o negativos fueron altos para todos los subtipos (Figura 14). La expresión de p16^{INK4a} no sólo fue útil como un sustituto económico a la detección de HPV, sino también como método auxiliar para el diagnóstico diferencial en casos problemáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VI. IARC Scientific Publications No. 120. Lyon, France: IARC Press, 1992.
2. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC Press, 2007, p. 570-573.
3. Brinton LA, Li JY, Rong SD, Huang S, Xiao BS, Shi BG, Zhu ZJ, Schiffman MH, Dawsey S. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer* 1991; 47, 504-509.
4. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34, 189-193.
5. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, Hislop TG, Teh CZ, Ashley RL, Daling JR. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85, 19-24.
6. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology* 2010; 76, S2-6.
7. Cubilla AL, Chaux A, Rodriguez IM, Barreto JE, Netto GJ, Bosch XF, de San Jose S, Muñoz N, Hildesheim A. Phimosi, Lichen Sclerosus, Smoking, Poverty, Sexually-related Epidemiological Factors and Late Diagnosis are Prevalent among Patients with Penile Cancer in Paraguay [Abstract]. *Mod Pathol* 2011; 24, 186A.
8. Cubilla AL, Chaux A, Rodriguez IM, Barreto JE, Netto JC, Bosch FX, De San Jose S, Munoz E, Hildesheim A. Sexual History and Distinctive Pathological Features in HPV-Related Penile Carcinomas. *Mod Pathol* 2011; 24, 187A.
9. Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control* 2009; 20, 449-457.
10. Epstein JH, Cubilla AL, Humphrey PA. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Penis, and Scrotum. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology, 2011, p. 405-612.
11. Johnson DE, Lo RK, Srigley J, Ayala AG. Verrucous carcinoma of the penis. *J Urol* 1985; 133, 216-218.
12. Cubilla AL, Reuter VE, Gregoire L, Ayala G, Ocampos S, Lancaster WD, Fair W. Basaloid squamous cell carcinoma: a distinctive human papilloma virus-related penile neoplasm: a report of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22, 755-761.
13. Cubilla AL, Velazques EF, Reuter VE, Oliva E, Mihm MC, Jr., Young RH. Warty (condylomatous) squamous cell carcinoma of the penis: a report of 11 cases and proposed classification of 'verruciform' penile tumors. *Am J Surg Pathol* 2000; 24, 505-512.
14. Chaux A, Soares F, Rodriguez I, Barreto J, Lezcano C, Torres J, Velazquez EF, Cubilla AL. Papillary squamous cell carcinoma, not otherwise specified (NOS) of the penis: Clinicopathologic features, differential diagnosis, and outcome of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34, 223-230.
15. Chaux A, Tamboli P, Ayala A, Soares F, Rodriguez I, Barreto J, Cubilla AL. Warty-basaloid carcinoma: clinicopathological features of a distinctive penile neoplasm. Report of 45 cases. *Mod Pathol* 2010; 23, 896-904.
16. Cubilla AL, Velazquez EF, Young RH. Pseudohyperplastic squamous cell carcinoma of the penis associated with lichen sclerosus. An extremely well-differentiated, nonverruciform neoplasm that preferentially affects the foreskin and is frequently misdiagnosed: a report of 10 cases of a distinctive clinicopathologic entity. *Am J Surg Pathol* 2004; 28, 895-900.
17. Cunha IW, Guimaraes GC, Soares F, Velazquez E, Torres JJ, Chaux A, Ayala G, Cubilla AL. Pseudoglandular (adenoid, acantholytic) penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic and outcome study of 7 patients. *Am J Surg Pathol* 2009; 33, 551-555.
18. Kathuria S, Rieker J, Jablokow VR, Van den Broek H. Plantar verrucous carcinoma (epithelioma cuniculatum): case report with review of the literature. *J Surg Oncol* 1986; 31, 71-75.
19. Barreto JE, Velazquez EF, Ayala E, Torres J, Cubilla AL. Carcinoma cuniculatum: a distinctive variant of penile squamous cell carcinoma: report of 7 cases. *Am J Surg Pathol* 2007; 31, 71-75.
20. Liegl B, Regauer S. Penile clear cell carcinoma: a report of 5 cases of a distinct entity. *The American journal of surgical pathology* 2004; 28, 1513-1517.
21. Cubilla AL, Ayala MT, Barreto JE, Bellasai JG, Noel JC. Surface adenosquamous carcinoma of the penis. A report of three cases. *Am J Surg Pathol* 1996; 20, 156-160.

22. Jamieson NV, Bullock KN, Barker TH. Adenosquamous carcinoma of the penis associated with balanitis xerotica obliterans. *Br J Urol* 1986; 58, 730-731.
23. Kageyama S, Ueda T, Kushima R, Sakamoto T. Primary adenosquamous cell carcinoma of the male distal urethra: magnetic resonance imaging using a circular surface coil. *The Journal of urology* 1997; 158, 1913-1914.
24. Lam KY, Chan KW. Molecular pathology and clinicopathologic features of penile tumors: with special reference to analyses of p21 and p53 expression and unusual histologic features. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123, 895-904.
25. Masera A, Ovcak Z, Volavsek M, Bracko M. Adenosquamous carcinoma of the penis. *J Urol* 1997; 157, 2261.
26. Romero FR, de Castro MG, Garcia CR, Perez MD. Adenosquamous carcinoma of the penis. *Clinics* 2006; 61, 363-364.
27. Guimaraes GC, Cunha IW, Soares FA, Lopes A, Torres J, Chaux A, Velazquez EF, Ayala G, Cubilla AL. Penile squamous cell carcinoma clinicopathological features, nodal metastasis and outcome in 333 cases. *J Urol* 2009; 182, 528-534; discussion 534.
28. Froehner M, Schöbl R, Wirth MP. Mucoepidermoid penile carcinoma: clinical, histologic, and immunohistochemical characterization of an uncommon neoplasm. *Urology* 2000; 56, 154.
29. Layfield LJ, Liu K. Mucoepidermoid carcinoma arising in the glans penis. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124, 148-151.
30. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histologic variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87, 1705-1709.
31. Cervical Cancer. In: Boyle P, Levin B, eds. *World Cancer Report 2008*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2008, p. 418-423.
32. Krustup D, Jensen HL, van den Brule AJ, Frisch M. Histological characteristics of human papilloma-virus-positive and -negative invasive and in situ squamous cell tumours of the penis. *Int J Exp Pathol* 2009; 90, 182-189.
33. Toki T, Kurman RJ, Park JS, Kessis T, Daniel RW, Shah KV. Probable nonpapillomavirus etiology of squamous cell carcinoma of the vulva in older women: a clinicopathologic study using in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Int J Gynecol Pathol* 1991; 10, 107-125.
34. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, Pirog EC. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma: evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am J Pathol* 2001; 159, 1211-1218.
35. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsague X, Bosch FX, de Sanjose S. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62, 870-878.
36. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Chaux A, Kasamatsu E, Velazquez EF, Lezcano C, Monfuleda N, Tous S, Alemany L, Klaustermeier J, Munoz N, Quint W, de Sanjose S, Bosch FX. The basaloid cell is the best tissue marker for human papillomavirus in invasive penile squamous cell carcinoma: A study of 202 cases from Paraguay. *Am J Surg Pathol* 2010; 34, 104-114.
37. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Chaux A, Kasamatsu E, Monfuleda N, Tous S, Alemany L, Klaustermeier J, Munoz N, Quint W, de Sanjose S, Bosch FX. Value of p16INKa in the pathology of invasive penile squamous cell carcinomas: A report of 202 cases. *Am J Surg Pathol* 2011; 35, 253-261.