

Fatores de risco para o câncer peniano: revisão de literatura

Risk factors for penile cancer: literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n3-266

Recebimento dos originais: 05/05/2021

Aceitação para publicação: 15/06/2021

Nicácio Acioli Barbosa Rosas

Acadêmico de Farmácia pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Rua dos cravos, 285, conjunto Tiradentes- Aleixo- Manaus/AM

E-mail: nicaciorosas@hotmail.com

Paloma Menezes de Souza

Médica pela Universidade do Estado do Amazonas - UEA

Instituição: Santa casa de misericórdia de Ribeirão Preto

Endereço: Av. Coronel Fernando Ferreira Leite, 535 - Ribeirão Preto. CEP 14026 - 010

E-mail: paloma_menezes@hotmail.com

Victor Hugo Rodrigues Bandeira

Médico pela Universidade Nilton Lins

Instituição: Universidade Nilton Lins

Endereço: Av. Prof. Nilton Lins, 3259-Flores, Manaus - AM, 69058-030

E-mail: victorhugobandeira2@gmail.com

Heidy Halanna De Melo Farah Rondon

Mestre em Imunologia Básica e Aplicada pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Universidade Federal do Amazonas

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215, Planalto Cep: 69040-010, Manaus - AM

E-mail: fheidyhalanna@yahoo.com

Nayara Souza Castro

Mestre em Genética, Conservação e Biologia Evolutiva (INPA)

Instituição: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)

Endereço: Rua Francisco Orellana n 215- Planalto. Manaus-AM. CEP: 69040-010

E-mail: nayara.s.castro@gmail.com

Marcel Heibel

Doutor em Princípios da Cirurgia pela Faculdade Evangélica do Paraná

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

Endereço: Av. Carvalho Leal, 1778 - Cachoeirinha, Manaus - AM, 69065-001

E-mail: atendimento@crh.am

Kátia Luz Torres Silva

Doutora em ciências pelo programa de doenças infecciosas e parasitárias da faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-USP.

Docente do programa de pós-graduação em Imunologia Básica e aplicada da UFAM
Instituição: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215, Planalto Cep: 69040-010, Manaus - AM
E-mail: katialuztorres@hotmail.com

Valquiria do Carmo Rodrigues Alves

Doutora em Imunologia Básica e Aplicada pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Instituição: Fundação Centro de Controle de Oncologia do Estado do Amazonas (FCECON)

Endereço: Rua Francisco Orellana, 215, Planalto Cep: 69040-010, Manaus - AM
E-mail: alvesvalquiria@yahoo.com.br

RESUMO

O Câncer de pênis, em países em desenvolvimento, é uma doença que acomete cerca de 10 indivíduos a cada 100.000 homens. Os fatores de riscos relacionados ao surgimento da doença incluem fimose com falta de higiene, infecções pelo Papilomavírus humano, tabagismo, entre outros. O tratamento cirúrgico para a doença parece ser a melhor opção, que muitas vezes é mutilante. Os estudos do câncer de pênis através de estudos longitudinais que visam avaliar fatores de risco para o surgimento deste tipo de câncer ainda são escassos e de difícil condução, devido às características clínicas da doença. Este artigo revisa sistematicamente a literatura sobre estudos longitudinais que buscam associação entre os fatores de riscos já descritos e o surgimento do câncer de pênis. A busca da literatura resultou em 217 artigos originais publicados no período de 1980 a 2020, após a exclusão dos artigos repetidos e análise dos resumos, foram selecionados 16 para avaliação por leitura do texto completo. Três estudos classificados como longitudinais estavam relacionados aos descritores e aos objetivos da pesquisa; correlacionando o Líquen escleroso, a prática de Sexo com animais, Fumo e infecção por HPV como fatores de risco para o surgimento do câncer de pênis.

Palavras-chave: Fator de risco, câncer de pênis, revisão.

ABSTRACT

Penile cancer, in developing countries, is a disease that affects around 10 individuals per 100,000 men. Risk factors related to the onset of the disease include phimosis with poor hygiene, infections by the human Papillomavirus, smoking, among others. Surgical treatment for local disease appears to be the best option, often leading to mutilations. Studies of penile cancer through longitudinal studies aiming to assess risk factors for the onset of this type of cancer are still scarce and difficult to conduct due to the clinical characteristics of the disease. This article systematically reviews the literature on clinical trials that seek an association between the risk factors previously described and the onset of penis cancer. The literature inquiry resulted in 217 original articles published between 1980 and 2020, and after excluding repeated articles and analyzing abstracts, 16 articles were selected for evaluation by the way of a thorough reading. Three studies classified as

longitudinal were related to the descriptors and research objectives: correlating lichen sclerosus, the practice of sex with animals, smoking and HPV infection as risk factors for the onset of penile cancer.

Keywords: Penile cancer, risk factors, review.

1 INTRODUÇÃO

O Câncer de pênis (CaPe) em países com alto nível de desenvolvimento é raro, acomete menos de 1% dos homens adultos. No entanto, em relação aos países em desenvolvimento a taxa de incidência do câncer de pênis é alta, podendo aproximar-se a 20% de doença maligna no homem (Paner et al. 2018). De acordo com Favorito e colaboradores, a maior incidência de câncer de pênis descrita no Brasil foi encontrada no Maranhão, a região Norte e Nordeste que possuem uma predominância de relato de casos de (53,02%) (Bleeker et al. 2009). No Estado do Pará, a incidência bruta é 5,7/100.000 habitantes/ano. E, esses tumores representam 15,7% dos tumores urogenitais no sexo masculino (Barros and Melo 2009).

Estudos epidemiológicos mostram que vários fatores de riscos têm sido relacionados ao surgimento do CaPe. O primeiro e mais importante fator etiológico está associado à presença de prepúcio e acúmulo de esmegma. Os homens que são circuncidados ao nascimento apresentam 3,2 vezes menor risco de desenvolver o câncer de pênis do que homens que nunca foram circuncidados (Bleeker et al. 2009; Cardona and García-Perdomo 2018; Michels and zur Hausen 2009). Estudos demonstram que grupos sociais que mantêm uma higiene adequada apresentam baixas prevalências de CaPe. Logo, a má higiene configura-se como um dos principais fatores predisponentes. De modo relacionado ao citado anteriormente, a presença de fimose dificulta a higienização e a visualização dos estágios iniciais das lesões, sendo observada em mais de 80% dos pacientes com CaPe (Miralles-Guri et al. 2009).

Outros fatores incluem o número de parceiros sexuais e a exposição ao tabaco. Embora o mecanismo exato através do qual o tabaco é capaz de desencadear o processo neoplásico, ainda não tenha sido elucidado (MS/SVS/DASIS/CGIAE 2017). Os hábitos sexuais das populações expostas também tendem a configurar-se como um importante fator, uma vez que o CaPe tem sido constantemente associado à infecção pelo Papilomavírus humano (HPV) (BRASIL. 2019; de Carvalho et al. 2007; Salvioni et al. 2009; Scheiner et al. 2008).

Um foco contínuo de pesquisa no estudo do câncer de pênis é a associação de vírus oncogênicos o surgimento das lesões malignas. O avanço das técnicas de detecção molecular possibilitou a detecção do genoma do HPV e Epstein-Barr (EBV) em diversos tecidos, incluindo as células neoplásicas malignas penianas (Barzon et al. 2014; Chahoud et al. 2019; Harris et al. 2004; Zequi et al. 2012).

O diagnóstico, na maioria dos casos, é realizado em estágios avançados, cujo tratamento, muitas vezes mutilante, causa efeitos físicos e mentais devastadores nos pacientes. O paciente penectomizado, no âmbito psicológico, perde sua referência de masculinidade e, comumente, não retorna ao serviço de saúde para dar seguimento ao tratamento e controle da doença (Fonseca et al. 2010; Gomes et al. 2019; Parkin et al. 2010).

O entendimento da etiologia, patogênese e o prognóstico mais acurado dos tumores malignos de pênis se faz necessário. O presente estudo buscou revisar sistematicamente a literatura sobre publicações que avaliaram fatores de risco e a oncogênese do câncer de pênis.

2 MÉTODOS

Este estudo foi realizado a partir de uma revisão de literatura sobre o tema câncer de pênis e fatores de risco, com o objetivo principal de avaliar quais fatores de risco estão relacionados com o processo oncogênico da neoplasia de pênis.

Estratégia de identificação

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura na busca de artigos em base eletrônica PUBMED/Medline. Os alvos foram artigos originais publicados em periódicos indexados que avaliaram fatores de riscos, tais como: fumo, fimose, inflamação peniana recorrente e infecções virais e a câncer de pênis. Os descritores utilizados para a busca desta revisão foram: "*risk behaviours/penis cancer*", "*penile/penis cancer/carcinoma*", "*penile neoplasms/pathology*" e "*risk /penile cancers*".

Crítérios de inclusão

Os artigos incluídos foram estudos longitudinais independentes do idioma de publicação que apresentassem correlação do fator de risco e a oncogênese do câncer de pênis publicados no período de 1980 a 2020, em base eletrônica PUBMED/Medline.

Informações extraídas

As informações extraídas de cada artigo foram: n (número de pacientes), idade (média), tipo de estudo, fator de risco, histórico de postectomia, fumantes/ex-fumantes, patógenos e doenças pré-existentes e comorbidades.

3 RESULTADOS

A busca da literatura resultou em 217 artigos originais publicados no período de 1980 a 2020, após aplicação dos critérios de inclusão e a exclusão dos artigos repetidos e análise dos resumos, foram selecionados 16 para avaliação por leitura do texto completo (Figura 1). Três artigos atenderam aos objetivos da revisão sistemática e o resumo dos dados foi organizado na Tabela 1.

Figura 1: Estratégia de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática.

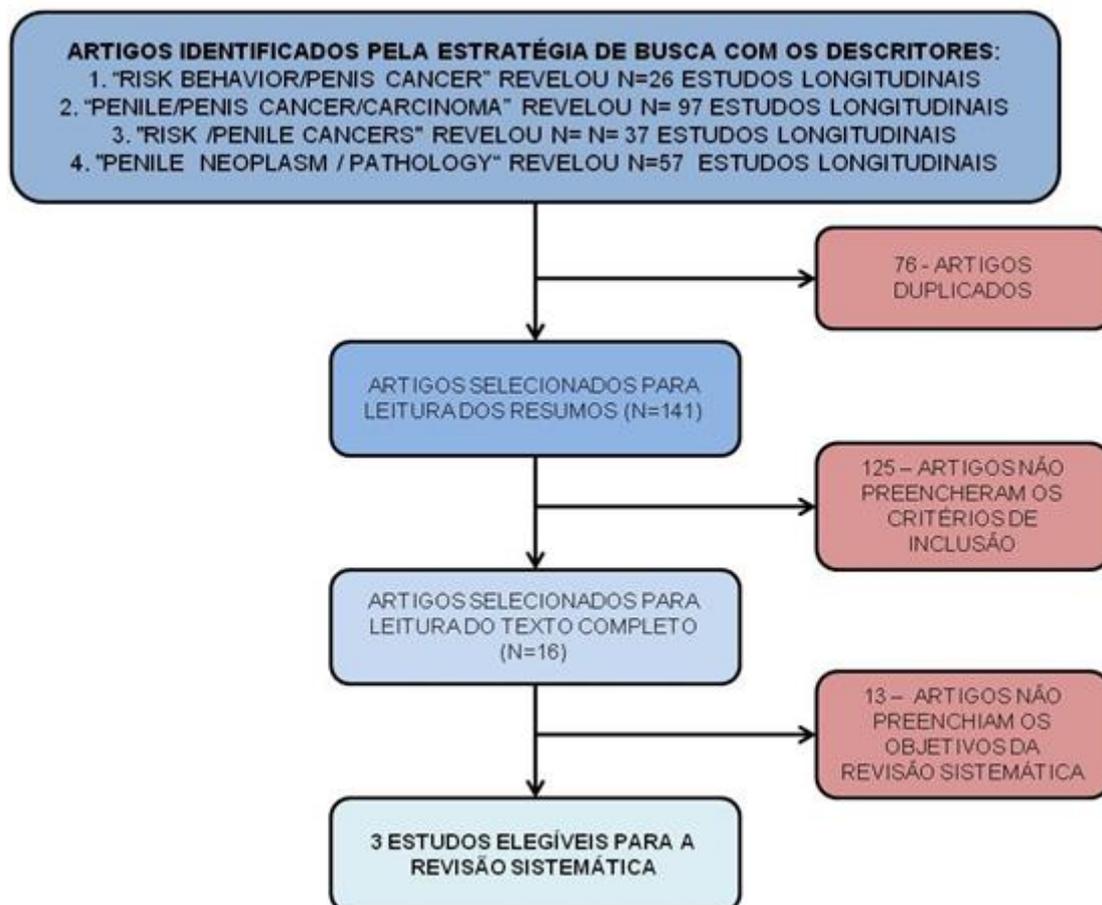


Tabela 1: Resumo dos três artigos selecionados pela revisão sistemática.
HPV: Papilomavírus humano; SWA: sexo com animais e CaPe - câncer de pênis.

Ano/Autor (es)	N (número de participantes)	Idade (média)	Tipo de Estudo	Fator de risco	Postectomizado	Fumantes/ Ex-fumantes	Patógenos e Doenças Pré existentes	Comorbidades
2006/Barbagli G et al.	130	42,5	Descritivo retrospectivo	Líquen escleroso	5/11 (dos pacientes com lesões pré-malignas e malignas era circuncizados)	Não especificado	Não realizado a pesquisa de HPV	Não especificado
2012/Zequi S de C et al.	492	59	Caso -Controle	Sexo com animais	19,9%	70,3%	Não especificado	Não especificado
2012/Schabath MB et al.	4054	32.5 (18-74 anos)	Estudo prospectivo multicentrico	Fumo e HPV	36,60%	42,10%	65.1% HPV Positivo	Não especificado

4 DISCUSSÃO

A etiologia do câncer de pênis parece ser multifatorial e está relacionada não apenas com comportamentos de riscos, mas também a fatores de risco, que incluem: falta de higiene, fimose, condições inflamatória crônicas, fotoquimioterapia com UVA, tabagismo, infecções virais, entre outros (Backes et al. 2009; Castellsagué et al. 2002; de Oliveira et al. 2020; Harris et al. 2004; Martins et al. 2020; Perceau et al. 2003).

Estudos descritivos e de caso e controle relacionam fatores e comportamentos de risco com o surgimento da neoplasia, mas a compreensão do desenvolvimento e as mudanças patogênicas que ocorrem no CaPe são limitadas, principalmente devido escassez de casos patológicos para estudos pré-clínicos (Calmon et al. 2011).

Após a revisão sistemática da literatura apenas três estudos classificados como longitudinais estavam relacionados aos descritores e aos objetivos da pesquisa. Os artigos de Barbagli *et al.* 2006, Zequi S de C *et al.* 2012 e Schabath *et al.* 2012 correlacionam o Líquen escleroso, a prática de sexo com animais (zoofilia), fumo e a infecção por HPV, respectivamente, como fatores de risco para o surgimento do câncer de pênis (Barbagli et al. 2006), (Zequi et al. 2012) e (Schabath et al. 2012).

Barbagli *et al.* 2006 acompanhou durante 10 anos 130 pacientes portadores de Líquen escleroso (LS), lesões esbranquiçadas finas envolvendo a genitália masculina, com o objetivo de observar o surgimento de lesões pré-malignas e malignas. O resultado do estudo mostrou que 11 (8,4%) pacientes desenvolveram alterações pré-malignas e malignas (Barbagli et al. 2006). O Papilomavírus humano (HPV) 16 é relatado como associado ao desenvolvimento do CaPe e sua relação com LS é controverso, apesar de

que, no estudo não foi realizado a pesquisa de HPV nas amostras. No entanto, em conjunto com outro estudo, o LS parece proporcionar um microambiente favorável aos vírus oncogênicos e permite a viabilidade do HPV por períodos mais longos (Micali et al. 2001; Perceau et al. 2003). A importância do diagnóstico precoce é fundamental para o paciente com CaPe, portanto o acompanhamento dos pacientes portadores de LS é fundamental.

A prática de ter relações sexuais com animais tem estado presente desde os tempos antigos e ainda é observada em zona rural ou em áreas de baixo padrão socioeconômico. Zequi S de C *et al.* 2012 realizaram um estudo do tipo caso-controle multicêntrico, com o objetivo de investigar as características do comportamento sexual com animais e a associação com o CaPe. A atividade sexual com animais foi relatada por 34,7% dos entrevistados, destes 44,9% eram portadores de CaPe. Na análise multivariada, a atividade sexual com animais desponta como um fator de risco para o CaPe, além de poder estar associada a doenças venéreas. No entanto, os dados foram baseados em inquéritos por autorrelato que podem apresentar viés de esquecimento, o ideal seria a realização de estudos prospectivos de coorte.

A participação do HPV na etiopatogênese no CaPe é reconhecida, a literatura sobre o tema é abundante e bastante heterogênea. Uma revisão sistemática realizada por Harris *et al.* 2004 com o objetivo de avaliar qual o percentual observado em literatura da presença de HPV com o processo oncogênico, constatou que a infecção por HPV apresentou uma média de associação de 30,3% com o câncer de pênis, e o genótipo mais prevalente foi o 16 (Harris et al. 2004). Uma metanálise de literatura com uma amostragem de 1266 casos de 30 estudos realizados nas Américas e Europa encontrou uma relação de 45% dos casos de CaPe e a infecção por HPV (Backes et al. 2009).

Schabath *et al.* 2012 desenvolveu um estudo prospectivo multicêntrico avaliando a história natural de infecções por HPV em homens e observou que o tabagismo foi associado a um aumento do risco de infecções por HPV. Substâncias presentes no fumo estão relacionadas com aumento da proliferação celular e metaplasia em diversos tipos de tecidos, que podem resultar em um aumento na replicação de HPV. Além de estarem envolvidas na modificação da função das células imunitárias. O estudo proporciona uma discussão importante sobre a interação entre tabagismo, atividade sexual, e o risco de infecções por HPV em homens, fatores determinantes na oncogênese do CaPe (Schabath et al. 2012).

O câncer de pênis é uma doença grave, o paciente com câncer de pênis tende a adiar a busca por assistência médica, 15% a 50% dos pacientes buscam atenção médica com mais de um ano de início dos sintomas. Em grande parte dos casos - durante o tratamento - opta-se por penectomia parcial ou total para o controle da neoplasia. O diagnóstico precoce pode evitar a amputação do membro que produz sequelas físicas, sexuais e psicológicas no indivíduo.

5 CONCLUSÃO

Esta avaliação mostra a escassez de estudos longitudinais que busquem associações dos fatores de risco descritos na literatura e a patogênese deste tipo de neoplasia. Investigações adicionais devem ser realizadas para a avaliação de outros parâmetros que podem ser de interesse na conduta terapêutica precoce destes pacientes.

O esclarecimento da população dos países em desenvolvimento sobre os fatores de riscos relacionados ao câncer de pênis, tais como: à falta de higiene, o histórico do comportamento sexual dos indivíduos, e mesmo o uso de cigarro, é primordial para redução da taxa de incidência desta neoplasia.

REFERÊNCIAS

- Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS (2009) Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes & Control* 20(4):449-457
- Barbagli G, Palminteri E, Mirri F, Guazzoni G, Turini D, Lazzeri M (2006) Penile carcinoma in patients with genital lichen sclerosus: a multicenter survey. *The Journal of urology* 175(4):1359-1363
- Barros ÉNd, Melo MCBd (2009) Câncer de pênis: perfil sócio-demográfico e respostas emocionais à penectomia em pacientes atendidos no Serviço de Psicologia do Hospital de Câncer de Pernambuco. *Revista da SBPH* 12(1):99-111
- Barzon L, et al. (2014) Profiling of expression of human papillomavirus-related cancer miRNAs in penile squamous cell carcinomas. *The American journal of pathology* 184(12):3376-3383
- Bleeker M, Heideman D, Snijders P, Horenblas S, Dillner J, Meijer C (2009) Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World journal of urology* 27(2):141
- BRASIL. (2019) Ministério da Economia. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/am.html> Acesso em: 09/10/2019.
- Calmon MF, Tasso Mota M, Vassallo J, Rahal P (2011) Penile carcinoma: risk factors and molecular alterations. *The Scientific World Journal* 11:269-282
- Cardona CEM, García-Perdomo HA (2018) Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Revista Panamericana de Salud Pública* 41:e117
- Castellsagué X, et al. (2002) Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. *New England Journal of Medicine* 346(15):1105-1112
- Chahoud J, Pickering CR, Pettaway CA (2019) Genetics and penile cancer: recent developments and implications. *Current opinion in urology* 29(4):364-370
- de Carvalho NS, et al. (2007) Associação entre HPV e câncer peniano: revisão da literatura. *DST-Jornal brasileiro de doenças sexualmente transmissíveis* 19(2):92-5
- de Oliveira RTV, de Oliveira Bernardes G, Almeida IP, de Freitas Ribeiro M, de Almeida NM, de Sousa Machado LC (2020) Prevenção do câncer de pênis e a valorização da saúde do homem/Prevention of penile cancer and enhancement of men's health. *Brazilian Journal of Health Review* 3(2):1527-1530
- Fonseca AGd, Pinto JASdA, Marques MC, Drosdoski FS, Fonseca Neto LORd (2010) Estudo epidemiológico do câncer de pênis no Estado do Pará, Brasil. *Revista Pan-Amazônica de Saúde* 1(2):85-90
- Gomes ACF, Moraes JP, da Silva Ferreira AL, dos Santos Ozela C (2019) Educação em saúde para prevenção do câncer de pênis: relato de experiência/Health education for the

prevention of penile cancer: experience report. *Brazilian Journal of Health Review* 2(4):2961-2964

Harris TG, et al. (2004) Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *American journal of epidemiology* 159(9):834-842

Martins VdCA, et al. (2020) Presence of HPV with overexpression of p16INK4a protein and EBV infection in penile cancer—A series of cases from Brazil Amazon. *PloS one* 15(5):e0232474

Micali G, Nasca MR, Innocenzi D (2001) Lichen sclerosus of the glans is significantly associated with penile carcinoma. *Sexually transmitted infections* 77(3):226-226

Michels KB, zur Hausen H (2009) HPV vaccine for all. *The Lancet* 374(9686):268-270
Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla A, Castellsague X, Bosch FX, De Sanjose S (2009) HPV prevalence and type distribution in penile carcinoma. *Journal of clinical pathology* MS/SVS/DASIS/CGIAE (2017). In: SIM SdIsM-, IBGE MFIBdGeE-, Vigilância MICDd (eds).

Paner GP, Stadler WM, Hansel DE, Montironi R, Lin DW, Amin MB (2018) Updates in the eighth edition of the tumor-node-metastasis staging classification for urologic cancers. *European urology* 73(4):560-569

Parkin DM, et al. (2010) Fifty years of cancer incidence: CI5 I–IX. *International journal of cancer* 127(12):2918-2927

Perceau G, et al. (2003) Lichen sclerosus is frequently present in penile squamous cell carcinomas but is not always associated with oncogenic human papillomavirus. *British Journal of Dermatology* 148(5):934-938

Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N Penile cancer. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2009. vol 27. Elsevier, p 677-685

Schabath MB, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR (2012) Smoking and human papillomavirus (HPV) infection in the HPV in Men (HIM) study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 21(1):102-110

Scheiner MA, Campos MM, Ornellas AA, Chin EW, Ornellas MH, Andrada-Serpa MJ (2008) Human papillomavirus and penile cancers in Rio de Janeiro, Brazil: HPV typing and clinical features. *International braz j urol* 34(4):467-476

Zequi SdC, et al. (2012) Sex with animals (SWA): behavioral characteristics and possible association with penile cancer. A multicenter study. *The journal of sexual medicine* 9(7):1860-1867