

# El virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer peneal en el Paraguay

## *Human papillomavirus (HPV) and penile cancer in Paraguay*

Antonio L. Cubilla<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Asunción. San Lorenzo, Paraguay.

<sup>2</sup>Instituto de Patología e Investigación. Asunción, Paraguay

El descubrimiento de la estructura del VPH por el profesor germánico Zur Hausen, que le valiera el premio Nobel, y la demostración epidemiológica de su relación causal con el cáncer de cuello uterino por la Dra Nubia Muñoz, colombiana, de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, Lyon Francia, que le valiera una nominación para el Nobel (1974-1976), fueron eventos cruciales en la historia de la medicina. Estos descubrimientos son equivalentes en importancia a la relación etiológica entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón y otros órganos y del virus de la hepatitis B y el carcinoma hepatocelular.

El VPH, en su estado natural, es un habitante normal o patógeno de múltiples órganos del cuerpo humano, con una preferencia específica hacia la región anogenital incluyendo la peneal. En un estudio prospectivo de 3.030 varones sanos de 18 a 70 años se encontró que 1.788 (59%) tenían el VPH en el glande, prepucio o cuerpo peneal. En el mismo estudio, con un seguimiento adecuado de los pacientes, se observó una conversión del virus no patógeno en lesiones clínicamente observables, como condilomas en 5% de los casos y Neoplasia Peneal Intraepitelial (PeIN) en 0.5% de los casos. Es decir, un porcentaje aparentemente no muy grande, pero considerando la alta frecuencia de la circulación humana mundial del virus, su capacidad carcinogénica se vuelve importante<sup>(1)</sup>.

Los estudios de la relación del VPH y la neoplasia peneal en el Paraguay coincidieron con la aparición de la técnica molecular PCR para la detección precisa de los virus en los tumores y se iniciaron con el estudio seminal de Gegoire y colaboradores, de 117 pacientes del Paraguay y de Nueva York. En este estudio, publicado en 1995 en la prestigiosa revista del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, por primera vez se estableció la relación entre subtipos morfológicos de carcinoma escamoso infiltrante peneal y la presencia de subtipos específicos de VPH<sup>(2)</sup>. Es decir, los tumores producidos por el virus muestran una morfología especial, que puede ser reconocida por los patólogos en su trabajo rutinario utilizando técnicas de rutina no costosas. El segundo estudio crucial utilizando materiales del Paraguay y de la Universidad de Michigan, USA, fue en el año 2000. El Dr Mark Rubin y colaboradores norteamericanos y paraguayos determinaron la misma relación de morfología con presencia del VPH en el carcinoma invasivo y además, con lesiones precancerosas<sup>(3)</sup>. En este estudio se postuló por primera vez la existencia de 2 vías carcinogénicas en el cáncer peneal, la relacionada con los virus y las no relacionadas con el virus. Trabajos adicionales de detección del VPH en cientos de casos de carcinoma peneal del Paraguay y de distintas regiones del mundo validaron y confirmaron estas apreciaciones originales<sup>(4,5)</sup>. Estos fundamentos científicos avalados por la comunidad internacional permitieron que desde el Paraguay se

**Correspondencia:** Antonio L. Cubilla **correo:** antoniocubillaramos@gmail.com

**Declaración de conflictos de interés:** El autor declara no tener conflicto de interés alguno.

**Recibido:** 22/09/2024 **Aceptado:** 30/09/2024

DOI: <https://doi.org/10.31698/ped.51032024001>

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

haya propuesto un nuevo enfoque clasificatorio de los tumores peneales, en aquellos asociados con el VPH (30 a 50%) y aquellos independientes del virus (50 a 70%). Esta idea, un nuevo paradigma, fue plasmada en la publicación sobre tumores de la OMS para divulgarla al mundo médico y científico<sup>(6)</sup>. Este enfoque paradigmático clasificatorio persiste en la última publicación de este órgano mundial.

¿Pero cuál es la situación del cáncer peneal en el Paraguay? Si bien no hay, por razones relacionadas con nuestro sub desarrollo médico y sanitario, datos precisos de registros nacionales de cáncer, se estima por extrapolación regional que su incidencia estaría en 3 a 4 casos por 100.000 habitantes. Esta cifra contrasta con su menor frecuencia en los países del norte (0.5 - 1x 100.000). En un cuidadoso estudio prospectivo patológico, viral, epidemiológico, realizado en el Hospital de Clínicas de la UNA hemos determinado el perfil típico del paciente paraguayo con cáncer peneal: los pacientes habitan en las zonas rural o suburbanas periféricas (82%), son pobres (75%), demuestran una educación precaria por debajo del 6to. grado (91%), son fumadores fuertes de más de un paquete por día (76%), poseen malos hábitos higiénicos (90%) y llegan al diagnóstico con fimosis (57%). Dos tercios de los pacientes tienen historia de enfermedades de transmisión sexual o verrugas genitales. Cuando

comparamos la historia de pacientes con o sin VPH, en sus tumores encontramos que los pacientes VPH positivos mostraban gran promiscuidad sexual, con más de 10 o hasta 70 parejas históricas, que aquellos con tumores negativos para el virus<sup>(7)</sup>.

Se han realizado varios estudios de detección de genotipos de VPH en el Paraguay para carcinomas escamosos invasivos y para la Neoplasia Peneal Intraepitelial (PeIN). Más de 20 genotipos se han identificado, siendo el más frecuente el VPH16. Más del 90% de los tumores de los pacientes paraguayos, de acuerdo a la identificación de estos genotipos estarían cubiertos por las actuales vacunas nonavalentes<sup>(8-10)</sup>.

Consideramos al cáncer peneal como un problema endémico de Salud Pública en el Paraguay que merece una atención especial. Afortunadamente, se tienen los fundamentos clínicos, epidemiológicos, patológicos y moleculares científicos, mediante trabajos realizados en el Paraguay, para sostener un programa de medicina preventiva que pueda influir en la disminución o eliminación de esta patología letal. Por eso felicitamos a las autoridades de salud pública por haber iniciado un programa de vacunación contra el VPH en niños varones de 10 años. En pocos años veremos los resultados auspiciosos de esta necesaria medida sanitaria.

## REFERENCIAS

1. Sudenga SL, Ingles DJ, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp WJ, Messina JL, et al. Genital Human Papillomavirus Infection Progression to External Genital Lesions: The HIM Study. *Eur Urol.* 2016;69(1):166-73. doi: 10.1016/j.eururo.2015.05.032
2. 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(22):1705-9. doi: 10.1093/jnci/87.22.1705
3. Rubin MA, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla AL, Quint WG, et al. Detection and Typing of Human Papillomavirus DNA in Penile Carcinoma: Evidence for Multiple Independent Pathways of Penile Carcinogenesis. *Am J Pathol.* 2001;159(4):1211-8. doi: 10.1016/S0002-9440(10)62506-0
4. Cubilla AL, Lloveras B, Alejo M, Clavero O, Chaux A, Kasamatsu E, et al. 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(1):104-14. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181c76a49.
5. Alemany L, Cubilla A, Halc G, Kasamatsu E, Quirós B, Masferrer E, et al. Role of Human Papillomavirus in Penile Carcinomas Worldwide. *Eur Urol.* 2016;69(5):953-61. doi: 10.1016/j.eururo.2015.12.007.

6. Cubilla AL, Velazquez EF, Amin MB, Epstein J, Berney DM, Corbishley CM, et al. The World Health Organisation 2016 classification of penile carcinomas: a review and update from the International Society of Urological Pathology expert-driven recommendations. *Histopathology*. 2018 May;72(6):893-904. doi: 10.1111/his.13429
7. Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*. 2013 Aug;31(4):861-7. doi: 10.1007/s00345-011-0802-0
8. Fernández-Nestosa MJ, Guimerà N, Sanchez DF, Cañete-Portillo S, Velazquez EF, Jenkins D, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotypes in Condylomas, Intraepithelial Neoplasia, and Invasive Carcinoma of the Penis Using Laser Capture Microdissection (LCM)-PCR: A Study of 191 Lesions in 43 Patients. *Am J Surg Pathol*. 2017 Jun;41(6):820-832. doi: 10.1097/PAS.0000000000000821
9. Sanchez DF, Fernández-Nestosa MJ, Alemany L, Cañete-Portillo S, Lloveras B, Clavero O, et al. Detection of variable genotypes in common human papillomavirus-associated invasive penile squamous cell carcinomas: a study of 177 human papillomavirus-positive cases. *Hum Pathol*. 2023 Sep;139:65-72. doi: 10.1016/j.humpath.2023.07.001
10. Fernández-Nestosa MJ, Clavero O, Sánchez DF, Giannico GA, Lobatti A, Cañete-Portillo S, et al. Penile intraepithelial neoplasia: Distribution of subtypes, HPV genotypes and p16<sup>INK4a</sup> in 84 international cases. *Hum Pathol*. 2023;131:1-8. doi: 10.1016/j.humpath.2022.11.006