

LA CIRCUNCISIÓN COMO FACTOR PROTECTOR PARA EL CARCINOMA DE PENE. UNA REVISIÓN DE LA LITERATURA

CIRCUMCISION AS A PROTECTIVE FACTOR FOR CARCINOMA OF THE PENIS. A REVIEW OF THE LITERATURE

AURA MARIA CERON QUEMA, M.D.¹, HERNEY ANDRÉS GARCÍA PERDOMO, M.D., MSc, EdD, PhD²

RESUMEN

El carcinoma epidermoide es una neoplasia poco frecuente en el pene, que por su localización trae como consecuencias serias afectaciones de la calidad de vida de los pacientes, ocasiona daños tanto físicos, psíquicos como sexuales, por lo que su prevención resulta muy importante. La evidencia acumulada ha sugerido que la circuncisión masculina podría ser considerada como una importante medida de intervención para prevenir la incidencia de esta enfermedad. El objetivo fue determinar la protección contra el carcinoma del pene después de realizar una circuncisión, basado en una revisión de la literatura.

Palabras claves: carcinoma de pene; circuncisión; neoplasias.

INTRODUCCIÓN

Afortunadamente el Cáncer de Pene no ocupa los primeros lugares en nuestro medio y representa menos del 1% de los cánceres en hombres en los Estados Unidos, con cerca de 0,3 a 1,3 casos nuevos por 100.000 hombres, últimamente se ha evidenciado un ascenso en los países en vía de desarrollo, principalmente África, Asia y Sudamérica¹.

El carcinoma epidermoide es una neoplasia poco frecuente en el pene, que por su localización trae como consecuencias serias afectaciones de la calidad de vida de los pacientes, ocasiona daños tanto físicos, psíquicos como sexuales, por lo que su prevención resulta muy importante. Es importante además, la relación que existe entre el carcinoma y la infección por VPH, infección causante del segundo cáncer más común en las mujeres a nivel mundial, y el causante de la muerte de millones de mujeres al año². Hay estudios que demuestran que en un alto porcentaje de los tumores de pene, coexisten con la

¹Fundación Universitaria San Martín – Hospital Universitario del Valle.

²Profesor Universidad del Valle. Director Grupo Asociado Cochrane. Correspondencia: Cll 4B No 36-00 Teléfono: 321 219 5102 Email: herney.garcia@correounivalle.edu.co

Recibido: octubre 1, 2014
Aprobado: enero 15, 2015

ABSTRACT

Carcinoma of the penis is a rare malignancy, which by its location brings consequences seriously affected the quality of life of patients, causes both physical, psychological and sexual harm, so prevention is very important. Accumulating evidence has suggested that male circumcision could be considered as an important intervention measure to prevent the incidence of this disease. The objective was to determine the protection against carcinoma of the penis after performing circumcision, based on a literature review.

Key words: penile neoplasms; circumcision, male; neoplasms.

infección por Papiloma Virus (HPV) genotipo 16/18, se han reportan casos también con los genotipos 31/35 donde se detecta la presencia de HPV en el 80% de los tumores primarios y en el 50% de las adenopatías³. Igualmente se han identificado múltiples factores de riesgo, siendo la falta de higiene y la fimosis los más fuertes factores predisponentes⁴.

La evidencia acumulada ha descrito un efecto protector de la circuncisión masculina sobre el VPH y el carcinoma de pene, se ha sugerido que la circuncisión masculina podría ser considerada como una importante medida de intervención para prevenir la incidencia de ambas enfermedades.

Así, la introducción de la circuncisión masculina, podría ser especialmente relevante en los países en desarrollo en los que no hay otras medidas para reducir estas patologías en la población masculina, que trae como consecuencias serias afectaciones de la calidad de vida de los pacientes, y ocasiona daños tanto físicos, psíquicos como sexuales⁵.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El carcinoma de pene es una neoplasia maligna, principalmente de células escamosas, que por lo

general, se origina en el epitelio interior del prepucio o el glande^{6,7}. En los países occidentales, el cáncer de pene primario es poco frecuente, con una incidencia de menos de 1,00 por 100.000 hombres en Europa y Estados Unidos. Sin embargo, hay variaciones geográficas significativas dentro de Europa que informaron una incidencia mayor a éste valor. En América del Sur, el Sudeste de Asia y partes de África la incidencia de cáncer de pene es mucho mayor y puede representar entre 1 y 2% de las enfermedades malignas en los hombres⁶.

Se han encontrado 0,1 casos por 100.000 en Israel (donde la circuncisión es casi universal) 1 caso por cada 100.000 en Dinamarca (donde la circuncisión no se realiza usualmente, pero la higiene es buena) 4,2 casos por cada 100.000 en países como Paraguay (donde no se comentan ni la circuncisión del recién nacido ni las condiciones adecuadas de higiene)^{7,8}. La evidencia demuestra una mayor frecuencia en la sexta década de la vida, aunque se ha encontrado 19% de los casos en menores de 40 años y 7% en menores de 30 años⁶.

ETIOLOGÍA

Su etiología se relaciona con la mala higiene, se ha postulado que la acumulación de esmegma en pacientes fimóticos, donde se produce inflamación crónica posteriormente se genera un carcinoma. Además, se ha interrogado la presencia de VPH en su etiología, sugiriendo el inicio de relaciones sexuales como factor predisponente¹.

Dentro de los factores de riesgo para carcinoma de pene, encontramos: la pobreza, la mala higiene, la fimosis, la adicción al tabaco, la infección por VPH y la promiscuidad sexual, entre otros⁹. Revisando la literatura en un estudio realizado en Cali donde se incluyeron 50 pacientes, encontraron que el 60% tenían antecedentes de tabaquismo y el 80% no era circuncidado¹⁰.

En la ciudad de Río de Janeiro, de 230 pacientes evaluados, 130 (56,5%) pacientes eran fumadores, sólo 46 (20%) pacientes habían sido circuncidados, y 31 (13,4%) reportaron antecedentes de ETS, 17 (54,8%) con uretritis y 14 (45,2%) informaron infección por VPH¹¹.

La infección por virus papiloma humano (HPV) es la infección de transmisión sexual más frecuente en el

mundo. En general se ha catalogado al hombre como vector silencioso de este microorganismo, ya que juega un papel importante en su transmisión. Afecta a hombres como a mujeres por igual; sin embargo, en hombres principalmente se ha asociado a lesiones como verrugas ano-genitales y a neoplasias intraepiteliales de pene y ano y ha sido considerada en el hombre como un problema menor y de escasa relevancia¹².

Sin embargo la patología del carcinoma de células epidermoides o escamocelular de pene, es similar a la del carcinoma de células escamosas, de la orofaringe, los genitales femeninos (cuello uterino, vagina y vulva), por lo tanto, se asume que comparten hasta cierto punto de su historia natural⁶.

TEORÍA DE LA INFLAMACIÓN CRÓNICA COMO FACTOR DE RIESGO PARA LA CARCINOGENÉISIS DEL CARCINOMA DE PENE

Se ha propuesto que la higiene inadecuada del saco prepucial con la acumulación consecuente de esmegma conduce a un proceso inflamatorio crónico local, lo que contribuye a la génesis del cáncer de pene. Los mediadores de la inflamación pueden desempeñar un papel especial en la carcinogénesis. Las células inflamatorias producen especies de oxígeno / nitrógeno reactivo (ROS / RNS) para luchar contra los agentes infecciosos, pero, también pueden dañar el ADN de las células dentro del tejido circundante. Son los genes supresores que actúan como mecanismos de control los que reaccionan a daños en el ADN induciendo la detención y/o la apoptosis celular.

El gen supresor tumoral clave para este tipo de daños ROS/RNS se encuentra en el brazo p16, y en él se encuentra la pérdida de la heterogenicidad. Se ha postulado, que esta vía puede jugar un papel crítico en la carcinogénesis del pene, en particular, en el contexto clínico de la inflamación crónica. Otros mediadores clave en la inflamación son la COX-2 y la PGE2.

La sobreexpresión de la COX-2 provoca una sobreproducción de prostaglandinas y tromboxanos, mientras la PGE2 juega un papel fundamental en la proliferación, la angiogénesis, y la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, y también activa el factor de células que potencian la replicación, la migración celular y la invasión^{13,14}.

El VPH ha sido de manera similar asociado con el cáncer de pene, encontrándose en un estimado de 30% a 50% de los carcinomas de células escamosas convencionales del pene. Por lo tanto, el papel del VPH en la carcinogénesis del pene es de interés significativo, aunque poco estudiado hasta este momento^{14,15}.

Estudios recientes han demostrado que las alteraciones asociadas al VPH de los genes supresores de tumores p53/pRb/p16 sólo se encuentran en un número limitado de casos de cáncer de pene, pero se continúan asociando¹⁴.

LA CIRCUNCISIÓN

Es el procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado en niños. Su origen se remonta a 15.000 años atrás, motivado por razones religiosas, culturales y médicas. Se estima que el 10% de la población mundial es circuncidada.

Las indicaciones médicas actuales se clasifican en absolutas y relativas. Son indicaciones absolutas: la balanitis xerótica obliterante, y la balanitis recurrente. Entre las relativas se encuentran las que se asocian a ITU en menores de 1 año, ITU recurrente, uropatías obstructivas de las vías urinarias y como prevención de cáncer de pene, cérvico-uterino y enfermedades de transmisión sexual, particularmente el VIH. La operación se realiza bajo anestesia general o local, su duración es de aproximadamente media hora y el paciente es dado de alta el mismo día¹⁶.

Desde el punto de vista microbiológico, el prepucio intacto puede apoyar la supervivencia de los microbios genitales asociadas con un aumento de la inflamación de la mucosa del prepucio, que a su vez se asocia al carcinoma de pene. Las asociaciones encontradas entre la circuncisión masculina, el VPH y el cáncer cervical son consistentes con la actual evidencia científica, se ha asociado la circuncisión masculina adulta como un factor protector que reduce el riesgo de contraer y transmitir una serie de enfermedades de transmisión sexual¹⁷.

En un estudio, a un total de 5.880 circuncidados y 4.257 no circuncidados, encontraron que la circuncisión masculina se asoció con un menor riesgo estadísticamente significativo de infección por VPH en el pene. Por el contrario, no ocurrió lo mismo cuando agruparon la circuncisión masculina y la aparición de

verrugas genitales, está bien establecido que las verrugas genitales son casi siempre causados por el VPH y que el diagnóstico es muy preciso.

La falta de un fuerte efecto de la circuncisión masculina en las verrugas genitales podría ser debido al hecho de que, además de la uretra, glande y el prepucio, estas lesiones se producen con frecuencia en el eje del pene, un sitio para el que es poco probable la circuncisión tenga un efecto⁵.

Al comparar la detección de ADN de VPH en el pene de los hombres circuncidados y no circuncidados y estimar el riesgo de desarrollar el VPH cervical y el cáncer de cuello uterino, se encontró la infección por VPH en el pene en 166 de los 847 hombres no circuncidados (19,6%) y en 16 de 292 hombres circuncidados (5,5%). Descubrieron que los hombres circuncidados tenían cerca de tres veces menos probabilidades de albergar el VPH en el pene que los hombres no circuncidados. En consonancia con la naturaleza venérea de VPH, también encontraron que la circuncisión masculina se asocia con un menor riesgo tanto de VPH cervical y el cáncer de cuello uterino en la pareja femenina.

Por lo tanto, la circuncisión podría ser considerada como un cofactor importante en la historia natural de la infección por VPH, ya que puede influir en el riesgo de su adquisición y su transmisión, así como, el desarrollo de cáncer de cuello uterino. Además, sugieren un menor riesgo de infección genital por el VPH en los hombres y en las mujeres, especialmente en aquellas con parejas de alto riesgo^{5,11}.

El carcinoma epidermoide es muy raro en judíos y musulmanes, en quienes se practica la circuncisión durante el periodo neonatal y la juventud, respectivamente, asimismo el cáncer de pene es raro en los Ibos de Nigeria, donde comúnmente se practica la circuncisión como rito de iniciación después del nacimiento¹⁸.

La práctica de la circuncisión neonatal parece ser un factor de protección en la génesis del cáncer de pene. La incidencia de cáncer de pene en la población judía donde la práctica de la circuncisión neonatal es universal, es cercano a cero. En los países musulmanes, donde la circuncisión se realiza en la infancia más allá del período neonatal, la incidencia es tres veces mayor¹¹.

Hay meta-análisis que han confirmado que la fimosis, la balanitis y la presencia de esmegma aumentan el riesgo de cáncer de pene con un RR de 12, 4 y 3 respectivamente. Sin embargo la circuncisión o la fimosis como condición clínica podrían ser un factor de confusión dado que se asocian a un incremento en la falta de aseo en el área genital y por tanto incrementa los cambios inflamatorios crónicos¹⁹.

Algunos, pero no todos los estudios observacionales, sugieren que la circuncisión masculina en recién nacidos está relacionada con un descenso en el riesgo de cáncer de pene.

En los Estados Unidos, el cáncer de pene es un tipo de cáncer relativamente poco frecuente, probablemente debido a las condiciones sanitarias e higiénicas superiores del país, junto con la práctica común de la circuncisión, que se ha establecido como una medida profiláctica y reductora del riesgo para este tipo de cáncer¹⁸. Sin embargo, se debe tener en cuenta que aún falta evidencia de mayor poder que confirme los hallazgos y adicionalmente los programas de circuncisión masculina de base poblacional a gran escala no siempre podrían ser factibles debido a las barreras culturales, logísticas y financieras¹⁹.

LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE PEDIATRÍA SUGIERE:

La circuncisión es un procedimiento que es bien tolerado cuando se realiza por los profesionales entrenados y en condiciones estériles. Las complicaciones son poco frecuentes; la mayoría son de menor importancia, y las complicaciones severas son raras. Si se realiza durante el período de recién nacido tiene menos tasas de complicaciones que cuando se realiza de manera tardía.

Aunque, los beneficios no son lo suficientemente grandes como para recomendarla de rutina para todos los recién nacidos del sexo masculino, es importante que los médicos informen rutinariamente a los padres los beneficios para la salud y los riesgos de la circuncisión masculina en recién nacidos de una manera imparcial y exacta.

Los padres deben decidir en última instancia, ellos tendrán que sopesar la información médica en el contexto de sus propias creencias y prácticas religiosas, éticas y culturales. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos ha aprobado esta declaración⁸.

CONCLUSIONES

Los estudios sugieren que los hombres circuncidados tienen cerca de tres veces menos probabilidades de albergar el VPH en el pene que los hombres no circuncidados. Dando un efecto protector, para la infección por VPH y adicionalmente contra otras enfermedades de transmisión sexual como el VIH.

Aún falta evidencia para sugerir la circuncisión como una medida masiva de intervención poblacional para prevenir el carcinoma de pene.

REFERENCIAS

1. García Herney A., Carbonell Jorge. Urología oncológica. En: Un enfoque práctico para el médico general. Lugar de edición: Santiago de Cali. Editorial; Universidad del Valle, 2011. p. 171-172.
2. Leung M.W., Tang P.M., Chao N.S., Liu K.K. Hong Kong Chinese parents' attitudes towards circumcision. Hong Kong Med J. 2012 Dec; 18(6):496-501.
3. Barandica Consuelo. Importancia del conocimiento de los subtipos histológicos del carcinoma de células escamosas de pene. Urol. colomb. Vol XXII, No. 3: pp. 18-25, 2013.
4. Pedroso D. Jorge, Cervantes A. Gomez G. Lourdes, et al. Cáncer de pene: presentación de un caso. AMC [online]. 2011, vol.15, n.3, pp. 592-599.
5. Bosch F.X., Albero G., Castellsagué X. Male circumcision, human papillomavirus and cervical cancer: from evidence to intervention. J Fam Plann Reprod Health Care. 2009 Jan; 35(1):5-7.
6. Hakenberg O.W., Compérat E., Minhas S., et al. Guidelines on Penile Cancer. European Association of Urology 2014. Disponible en: http://www.uroweb.org/gls/pdf/12%20Penile%20Cancer_LR.pdf
7. Poppel Van H., N. Watkin A., S. Osanto, et al. Penile cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2013 Oct;24
8. Schoen E., Oehrli M., Colby C., et al. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. Pediatrics. 2000;105:E36.
9. Sde Zequi C. Penile cancer: the importance of prevention. Int Braz J Urol. 2013 Sep-Oct; 39(5):611-3.
10. Bermúdez Pupo A. José, Herrera M. Mar, Rengifo Lina M., Rincón Angie L.. XLVIII Congreso Curso Internacional de Urología. Santiago de Cali, 14-19 de Agosto de 2013.
11. Koifman L., Vides AJ., Koifman N., et al. Epidemiological aspects of penile cancer in Rio de Janeiro: evaluation of 230 cases. Int Braz J Urol. 2011 Mar-Apr; 37(2):231-40; discussion 240-3.
12. Silva Ramón, León Daniela, Brebi Priscilla, et al. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre. Rev Chilena Infectol 2013; 30 (2): 186-192.
13. Poetsch M., Hemmerich M., Kakies C., Kleist B., et al. Alterations in the tumor suppressor gene *p16 (INK4A)* are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. Virchows Arch. 2011; 458:221-229.
14. Protzel C., Spiess P.E. Molecular research in penile cancer-lessons learned from the past and bright horizons of the future? Int J Mol Sci. 2013 Sep 26; 14(10):19494-505
15. Rubin M.A., Kleiter B., Zhou M., et al. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma:

- Evidence for multiple independent pathways of penile carcinogenesis. *Am. J. Pathol.* 2001; 159:1211–1218.]
16. Castro Felipe S., Castro Felipe A., Rabyb Trinidad. Fimosis y circuncisión. *Rev. chil. pediatr.* [revista en la Internet]. 2010 Abr [citado 2014 Jun 26]; 81(2): 160-165. Disponible en : http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037041062010000200009&lng=es
 17. Auvert B., Sobngwi-Tambekou J., Cutler E., et al. Effect of male circumcision on the prevalence of high-risk human papillomavirus in young men: results of a randomized controlled trial conducted in Orange Farm, South Africa. *J Infect Dis.* 2009 Jan 1; 199(1):14-9.
 18. Medina Efraín A. V., Ibáñez G. Adrian, Martínez M. Rogelio, et al. Cáncer de pene. Revisión de las características clínico-patológicas. Vol. 09. Núm. 06. Noviembre - diciembre 2010.
 19. Brian J. Morris, Adrian Mindel, Aaron AR. Tobian, et al. Should Male Circumcision be Advocated for Genital Cancer Prevention?. Published in final edited form as: *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(9): 4839–4842.