



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TASAS DE RESPUESTA AL
TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER DE PENE LOCALMENTE
AVANZADO Y METASTÁSICO EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE
CMN SXXI**

TESIS
PARA OBTENER EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:
DR. MANUEL EDUARDO AGUILERA BAILÓN

TUTOR DE TESIS:
DRA. ANA ELENA MARTIN AGUILAR

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Colaboradores del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

NOMBRE	ADSCRIPCIÓN	TELEFONO	CORREO ELECTRONICO
Ana Elena Martín Aguilar	Subdirección médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI	56276900 ext. 22784	ana_em@htomail.com
Manuel Eduardo Aguilera Bailón	Médico residente del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI	664 693 94 33	manu.aguilera9@gmail.com

Lugar donde se realizó el trabajo de investigación

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI: Avenida Cuauhtémoc 330, colonia Doctores, C.P. 06720, Cuauhtémoc, Ciudad de México. Teléfono: 55-5627-6900, extensión:22784

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:

VPH: Virus del Papiloma Humano

PeIN: Neoplasia Intraepitelial Peneana

hTERC: Gen Humano de Telomerasa RNA

OR: Odds Ratio

RR: Riesgo Relativo

SLR: Sobrevida Libre de Recurrencia

SG: Sobrevida Global

TIP: Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino

FUP: 5 Fluoruracilo, Cisplatino

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

TNM: Tumor, Ganglio linfático, Metastasis

RESUMEN ESTRUCTURADO

Estudio retrospectivo observacional, que evalúa las características clínicas y la tasa de respuesta a tratamientos otorgados en pacientes con Cáncer de Pene localmente avanzado y metastásico tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar las características clínicas y las tasas de respuesta a tratamiento otorgado a pacientes con Cáncer de Pene localmente avanzado o metastásico atendidos en Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Evaluar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión (esto mediante estudio de imagen) en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Pene.

Describir el tipo de tratamiento otorgado a pacientes con Cáncer de Pene en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Diseño: Estudio de cohorte, retrospectivo, descriptivo

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal

Por la naturaleza del estudio: Clínico

TAMAÑO DE MUESTRA

Se incluirá a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de pene localmente avanzado o metastásico atendidos en el período de enero 2014 a diciembre 2021

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de pene corroborado por reporte de patología.
- ECOG 0-3
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con cáncer de pene irresecable, metastásico o recurrente de acuerdo a TNM.
- Pacientes con estudio de imagen que reporten actividad tumoral localmente avanzada irresecable o a distancia enviados para tratamiento sistémico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con segundas neoplasias
2. ECOG 4

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se incluirán pacientes con diagnóstico de Cáncer de pene localmente avanzado o metastásico. Se realizará una revisión de los criterios de inclusión y exclusión por parte de un investigador del estudio. Se hará revisión de los expedientes de los pacientes con cáncer de pene, estudios de laboratorio, imagen y patología. Se realizará una captura de la información, que será recabada en una hoja de recolección de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos serán concentrados en una hoja de cálculo de Excel, protegiendo los datos que permitan identificar a los pacientes. Posteriormente, se someterán a una revisión de control de calidad; se realizará estadística descriptiva (medidas de tendencia central, descripción, frecuencias y porcentajes). Dicho análisis se realizará con el software estadístico SPSS Ver. 25

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un estudio sin riesgo, ya que no se realizará ninguna intervención o modificación en las variables fisiológicas, psicológicas o sociales en los individuos participantes en el estudio.

El protocolo cumple con lo estipulado en la declaración de Helsinki, de la asociación médica mundial, así como la declaración de Ginebra para realización de estudio en seres humanos. Al ser este un estudio retrospectivo, no requiere consentimiento informado.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

El Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI es un centro de referencia nacional de pacientes con diagnóstico de cáncer de pene. El presente protocolo implica el registro de la información clínica, de laboratorio, tomografía y patología. Todos los estudios son los que se realizan de forma rutinaria para tratar a los pacientes con cáncer de pene, por lo cual no se requieren recursos adicionales

EXPERIENCIA DEL GRUPO

La Dra. Ana Elena Martin Aguilar, ha participado previamente en otros estudios retrospectivos. Actualmente es médico adscrito de tumores genitourinarios en el Hospital de Oncología Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS:	3
RESUMEN ESTRUCTURADO	4
OBJETIVOS	4
OBJETIVO PRIMARIO	4
OBJETIVOS SECUNDARIOS	4
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	4
TAMAÑO DE MUESTRA	4
POBLACIÓN DE ESTUDIO	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	5
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	5
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	5
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	6
CONSIDERACIONES ÉTICAS	6
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	6
EXPERIENCIA DEL GRUPO	6
MARCO TEÓRICO	9
ANTECEDENTES	9
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PENE	9
FACTORES DE RIESGO	10
<i>Fisiopatología y Rol de VPH</i>	10
<i>Circuncisión</i>	11
<i>Liquen escleroso</i>	12
<i>Obesidad</i>	12
<i>Tabaquismo</i>	12
TRATAMIENTO	13
QUIRÚRGICO:	13
QUIMIOTERAPIA:	13
RADIOTERAPIA	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
OBJETIVO PRIMARIO	16
OBJETIVOS SECUNDARIOS	16
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	16

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	17
VARIABLES	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
CONSIDERACIONES ÉTICAS	21
RECURSOS	22
RESULTADOS	23
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	37
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:	38
ANEXOS:	39
ANEXO 1 TNM	39
ETAPA CLÍNICA	39
ANEXO 2	40
ESCALA DEL ESTADO FUNCIONAL / EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP	40
ANEXO 3	41
<i> Criterios de RECIST 1.1</i>	41
BIBLIOGRAFÍA	42

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El cáncer de pene es una neoplasia poco común a nivel mundial, representando menos del 1 % de los casos de las neoplasias del género masculino. La incidencia contrasta de acuerdo a la población de estudio a analizar -0.1 – 1 casos por cada 100,000 habitantes en países desarrollados versus 3-7 casos por cada 100,000 habitantes en Latinoamérica -- .⁽¹⁾ GLOBOCAN del año 2020 reporta una incidencia de 36,068 casos, 18,954 de los cuales se reportaron en el continente asiático (55 %); la mortalidad estimada fue de 13,000 casos. En México se reportó una incidencia de 696 casos.⁽²⁾

La mayoría de las veces, el cáncer de pene se documenta alrededor de los 60 o 70 años, y recientemente con un incremento en la incidencia en población joven debido a cambios en las prácticas sexuales, la mayoría de estas de alto riesgo.⁽¹⁾

Es una enfermedad potencialmente curable en etapas tempranas, sin embargo, al encontrarse en etapas avanzadas la tasa de curación se reduce. La literatura reporta sobrevida global (SG) de hasta un 89 % en pacientes en Estadio I, reduciéndose hasta un 21 % en pacientes con enfermedad metastásica. La presencia de actividad ganglionar se relaciona con pobre sobrevida global (SG a 5 años de 10-20 % en pacientes con ganglios bilaterales)(Anexo 1).⁽³⁾

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PENE

Al considerarse una neoplasia poco común a nivel mundial, se han realizado pocos estudios epidemiológicos, existiendo reportes principalmente de zonas endémicas. Se ha demostrado que en países tercermundistas o en vías de desarrollo, la incidencia de cáncer de pene es mayor debido a factores sociales, culturales, económicos, entre otros, siendo esto inversamente proporcional a aquellos países primermundistas donde la cultura de la higiene o procedimientos como la circuncisión son comunes.⁽⁴⁾

De acuerdo a la literatura, los reportes con mayor incidencia datan de Brasil, siendo de 2,9 a 6.8 casos por cada 100,000 habitantes donde los factores de riesgo más comunes encontrados dentro de esta población fue la falta de circuncisión y un estatus socioeconómico bajo. Destaca también dentro de este estudio una elevada incidencia de casos en la región noreste del país, sitio donde se reporta pobreza extrema.⁽⁵⁾

Seguido de Brasil se encuentra Uganda, se reporta en la literatura de 3 a 4 casos por cada 100,000 habitantes, con una disminución considerable en la incidencia secundario a aumento en las políticas de higiene, así como en la urbanización de las ciudades y el aumento de la circuncisión.⁽⁶⁾

En Estados Unidos, el reporte de casos es drásticamente bajo comparado con las poblaciones previamente descritas. Se reportan aproximadamente 0.58 casos por cada 100,000 habitantes.⁽⁷⁾

FACTORES DE RIESGO

Se entiende al cáncer de pene como una enfermedad multifactorial, dentro de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la misma se encuentran los epidemiológicos, socioeconómicos y ambientales⁽¹⁾

Fisiopatología y Rol de VPH

En épocas anteriores se definía la presencia de lesiones premalignas precursoras, dentro de estas se encuentran la eritroplasia de Queyrat, la enfermedad de Bowen, la papulosis de Bowen y el carcinoma in situ de pene. Actualmente se encuentra dentro de los textos analizados el término de Neoplasia intraepitelial peneana (PeIN). La PeIN se puede definir en un tipo diferenciado, asociado a liquen escleroso y un tipo poco diferenciado, asociado a infección por el Virus del Papiloma Humano, este último de tipo poco diferenciado.⁽¹⁾

Se ha documentado una incidencia de PeIN asociada a infección por virus del papiloma humano en un 80 % y dentro de los factores de riesgo asociados a la misma son la presencia de enfermedades inflamatorias dermatológicas, liquen plano, uso de fármacos inmunosupresores, historial de balanitis o aparición previa de lesiones genitales –principalmente verrugas genitales --.⁽⁸⁾

Definiendo entonces que la vía más común de desarrollo de cáncer de pene es la asociada a la infección por VPH, se ha definido de manera puntual la fisiopatología asociada a la misma. Iniciando con un cuadro previo de infección por VPH, principalmente de subtipos 6, 11 y 16, existe una lesión a las células de la mucosa peneana favoreciendo la unión del virus a los receptores de proteoglicanos e integrinas. La exposición persistente del tejido peneano al virus favorece los cambios en el genoma celular y la transformación de la célula huésped en una célula maligna.⁽¹⁾

Al encontrarse esta transformación se perpetúa la expresión del virus del papiloma humano, favorecido por las oncoproteínas E6 y E7, favoreciendo la desregulación del ciclo celular y la subsecuente inestabilidad genómica condicionado por las mutaciones en p53 y pRb. La cascada subsecuente de transformaciones asociadas favorece a la ausencia de apoptosis en la célula tumoral, la proliferación de la misma y la formación de la lesión precursora in situ.

Otros análisis genéticos han hipotetizado la participación en el gen hTERT, asociado a la ganancia en el brazo largo del cromosoma 3 y sobreexpresado en células infectadas por el virus del papiloma humano tipo 16, sin embargo análisis prospectivos han demostrado poca relación entre este gen y el desarrollo de cáncer de pene. ⁽⁹⁾

En México, se realizó un análisis patológico sobre la expresión de hTERT en 86 pacientes en un período del 1988 al 2004. Se identificó en esta población la expresión de HPV-16 en un 85 % de las muestras analizadas. Posteriormente se realizó una pesquisa para documentar la expresión de hTERT en las muestras positivas a VPH-16, encontrando la misma en un 17 % de las muestras, lo que demuestra lo anteriormente mencionado. ⁽⁹⁾

Se realizó un estudio demográfico en países latinoamericanos a fin de valorar la incidencia de condilomas penianos y neoplasia intraepitelial de pene en relación con la infección de virus de papiloma humano en Estados Unidos, Brasil y México. No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la aparición de lesiones precursoras de cáncer de pene e infección por virus del papiloma humano. ⁽¹⁰⁾

Circuncisión

Diversas literaturas han estipulado que una pobre higiene y la aparición de fimosis confieren un aumento en el riesgo a posteriori de desarrollar cáncer de pene, siendo esto inversamente proporcional con medidas tales como la circuncisión. Se realizó un metaanálisis de ocho estudios en el año 2011 cuyo objetivo era demostrar si la realización de la circuncisión realmente confería un efecto protector. Se comprobó que en población adolescente o adultos jóvenes, la realización de la misma no otorgaba protección para lesiones precursoras de cáncer, siendo esto contrario para el desarrollo de cáncer invasivo. Se demostró también que la circuncisión daba un riesgo menor de desarrollo de cáncer de pene en población joven (OR 0.33), sin embargo en población adulta joven o mayor, este disminuía considerablemente (OR 0.53). ⁽¹¹⁾

Liquen escleroso

También conocido como balanitis xerotica obliterans, es una enfermedad inflamatoria cuyos sitios de afección más comunes se encuentran en el área anogenital (prepucio, glande y uretra). La literatura reporta una elevada incidencia de casos relativamente alta (28-55 %). Es importante recalcar que la transformación de liquen a cáncer de pene es realmente baja, con reportes dentro de la literatura que oscilan entre el 2 al 6 %. En un estudio realizado por Nasca et.al., no se obtuvo evidencia de que el liquen escleroso sea una lesión premaligna per se, con desarrollo de una neoplasia hasta 17 años después de haberlo presentado. ⁽¹²⁾

Obesidad

Los reportes en la literatura son escasos. El estudio más conocido es el realizado en 2013 por Barnes et.al., donde se encontró una relación entre el índice de masa corporal y el desarrollo de cáncer de pene. En aquellos pacientes que tenían sobrepeso, el RR de desarrollar cáncer de pene fue de 2.64; 3.24 en pacientes con obesidad, con una p de 0.0002. Se comprobó un HR de 1.53 de desarrollar cáncer localmente avanzado o metastásico de acuerdo a un aumento de cinco unidades en el IMC. Se explica este factor por su relación con otros comórbidos como la diabetes, que a su vez aumentan la incidencia de fimosis. ⁽¹³⁾

Tabaquismo

No es la excepción la relación entre tabaquismo y el desarrollo de cáncer de pene. Distintos estudios encontraron un riesgo relativo de 1.88 a los pacientes que son fumadores empedernidos, comparado con aquéllos que no fuman. En un estudio realizado en la India se reportó en RR de 1.44 a 3.3 en aquellos pacientes que masticaban tabaco o fumaban, con el desarrollo a posteriori de Cáncer de Pene. ⁽¹⁴⁾

TRATAMIENTO

Quirúrgico:

El tratamiento quirúrgico se delimita únicamente para etapa temprana (Tis, Ta y T1).⁽¹⁵⁾ Dentro de la modalidad quirúrgica a ofrecer se encuentra la cirugía conservadora, penectomía parcial y penectomía total . Se realizó un análisis comparando la opción conservadora versus penectomía parcial o total no encontrando diferencia significativa en análisis de sobrevida global para etapas localizadas (T1.T2).⁽¹⁶⁾

Dentro de otras opciones quirúrgicas se encuentran la glansectomía, de igual manera en etapa temprana. De acuerdo a estudios prospectivos se encontró un aumento en la sobrevida libre de recurrencia en pacientes con tumores Tis, Ta, T1, (92 %) ⁽¹⁷⁾

Respecto a la actividad ganglionar, en el contexto quirúrgico es factible ofrecer modalidades de tratamiento tales como la linfadenectomía modificada, no encontrando diferencia respecto a la disección ganglionar inguinal convencional. De acuerdo a guías, de encontrarse enfermedad ganglionar voluminosa, o enfermedad inguinal bilateral es recomendable el inicio de tratamiento sistémico previo a la cirugía ⁽¹⁵⁾

Quimioterapia:

La quimioterapia neoadyuvante está indicada para pacientes con un tumor primario irreseccable, linfadenopatía voluminosa o adenopatía inguinal bilateral. Estos pacientes tienen una baja probabilidad de curación solo con cirugía.

De acuerdo a guías internacionales de tratamiento, se recomienda esquema neoadyuvante con 4 ciclos de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP) para pacientes con linfadenopatía inguinal voluminosa fija o móvil. ⁽¹⁵⁾

El estudio del cual se obtuvo esta información es un ensayo fase II que evaluó el régimen TIP en 30 pacientes con cáncer de pene cN2-3 M0. Se reporta una tasa de respuesta objetiva del 50% con una tasa de supervivencia libre de progresión estimada de 36.7%. ⁽¹⁸⁾

Existe el reporte de una serie de casos realizada en un hospital de Indonesia donde se utilizó este esquema neoadyuvante en 17 pacientes con afección ganglionar, solamente 10 pacientes recibieron los 4 ciclos. En 6 se observó respuesta parcial, y uno tuvo progresión. ⁽¹⁹⁾

Sin embargo, hasta la fecha no hay ensayos controlados aleatorios prospectivos o con mayor número de pacientes que evalúen la eficacia y la seguridad de los regímenes de neoadyuvancia en pacientes con cáncer de pene localmente avanzado.

Previo al uso del esquema TIP se utilizaba el esquema de FUP 5 fluorouracilo más cisplatino aprobado con dos estudios, en uno de ellos se incluyeron 8 pacientes de los cuales solo 2 tuvieron respuesta parcial,⁽²⁰⁾ en el otro se hizo un análisis retrospectivo de 25 pacientes en los cuales se utilizó de manera paliativa este esquema, logrando 8 respuestas parciales (32%) y enfermedad estable en 10 casos (40%).⁽²¹⁾

Respecto a la inmunoterapia, solo se han reportado casos aislados de tratamiento con Anti-PD-L1 (Durvalumab) y con Pembrolizumab, con buenas tasas de respuesta a tratamiento, sin embargo no se han realizado estudios fase 3 para este tipo de tratamientos y se encuentran aún bajo investigación.⁽²²⁾

Es por esto que las opciones terapéuticas disponibles son limitadas y los resultados de supervivencia a largo plazo no han mejorado en Europa ni en Estados Unidos desde 1990.

Radioterapia

Indicada como modalidad adyuvante, con evidencia basada en un estudio donde se evaluó a 92 pacientes con ganglios positivos posterior a tratamiento quirúrgico. Se comprobó una Sobrevida libre de Enfermedad de 14.4 vs 8 meses.⁽²³⁾

Se comprueba el beneficio de la RT adyuvante basado en un estudio inglés donde se aleatorizaron a 146 pacientes con Cáncer de Pene N3, a recibir la dosis convencional de RT de 54-57 Gy/ 25-27 fracciones, evaluando como objetivos primarios la SLR y la sobrevida global. Se comprobó una SLR a 5 años del 51 % en aquellos pacientes que recibieron RT adyuvante, con sobrevida global del 44 %.⁽²⁴⁾

Se encuentra beneficio de la RT adyuvante en pacientes con enfermedad ganglionar voluminosa, demostrando un beneficio en la Sobrevida Global comparado con vigilancia en aquellos pacientes que fueron intervenidos con Linfadenectomía Pélvica (HR 0.58)⁽²⁵⁾

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a que el cáncer de pene es una neoplasia poco común reportada a nivel mundial, la información que existe para el tratamiento del mismo está basada en series de casos y experiencia de grandes centros con alto número de pacientes como el nuestro. Se han utilizado diversos esquemas de quimioterapia algunos de ellos con pobre respuesta, seguidos de cirugía y en algunos casos de radioterapia. En la actualidad el esquema recomendado por guías internacionales está basado en paclitaxel, ifosfamida y cisplatino esto debido a un estudio en el cual se aleatorizaron 30 pacientes⁽¹⁸⁾ Nuestro hospital, al ser un centro de referencia, cuenta con un número elevado de casos que ya recibieron algún tipo de tratamiento o acuden para continuar con el protocolo de diagnóstico y/o recibir tratamiento quirúrgico, sistémico o con radioterapia. Por lo cual es importante reportar las características clínicas de estos pacientes, los tratamientos que reciben y qué factores de riesgo comparten respecto a lo reportado en la literatura.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En nuestro país y principalmente en nuestro hospital, no se ha realizado un estudio poblacional que describa de manera detallada las características epidemiológicas que presentan nuestros pacientes con Cáncer de pene. Es una neoplasia que cada vez se presenta en pacientes más jóvenes y puede llegar a ser incapacitante. La información que se encuentra en la literatura de esta neoplasia, es en su mayoría de series de casos y los tratamientos aprobados al momento se basaron en estudios con bajo número de pacientes por lo cual es importante reportar las características clínicas que tienen nuestros pacientes y que tratamientos recibieron con las respuestas a los mismos para tener datos claros de nuestra población, y ver si es similar a lo reportado en la literatura. En la consulta externa de oncología médica se atienden en promedio 3 pacientes por mes, por lo cual es muy probable que los datos que podamos reportar en relación a la serie de casos que tenemos será mayor en números a la reportada en la literatura.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, ¿cuál es la tasa de respuesta a los tratamientos que reciben los pacientes con cáncer de pene metastásico o recurrente?

OBJETIVO PRIMARIO

- Determinar las características clínicas de los pacientes que reciben tratamiento por cáncer de pene en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI
- Determinar las tasas de respuesta que presentan con los tratamientos recibidos en esta unidad.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Supervivencia global
- Supervivencia libre de progresión
- Describir el tipo de tratamiento que reciben los pacientes con cáncer de pene en nuestra unidad. (Cirugía, Quimioterapia, Radioterapia)
- Describir los esquemas de quimioterapia que reciben los pacientes con cáncer de pene.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Sera un estudio retrospectivo para el cual se realizará la revisión de los expedientes físicos y electrónicos de las notas de consulta, laboratorios e imagen para obtener la información de los pacientes, una vez que el protocolo sea aprobado por los comités locales del Hospital.

La población estudiada corresponde a pacientes con diagnóstico de cáncer de pene, mayores de edad, con diagnóstico corroborado que hayan recibido algún tratamiento en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2021.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS.

Diseño del estudio. Estudio de cohorte retrospectiva, observacional.

Lugar donde se realizará el estudio. Departamento de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI correspondiente al Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México. Debido a que es un estudio retrospectivo se realizará un muestreo no probabilístico donde se incluirán todos los pacientes que cumplan con los criterios en el periodo de enero de 2014 a diciembre de 2021

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con cáncer de pene corroborado por reporte de patología.
- ECOG 0-3
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con cáncer de pene irsecable, metastásico o recurrente de acuerdo a TNM. (Anexo 1)
- Pacientes con estudio de imagen que reporten actividad tumoral localmente avanzada irsecable o a distancia enviados para tratamiento sistémico.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con segundas neoplasias
2. ECOG 4

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

El estudio no tiene criterios de eliminación.

VARIABLES

Variable	Definición	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, medido en años	Número de años de vida que el paciente refiere en valoración inicial.	Cuantitativa continua	Años cumplidos
Escala de estado funcional ECOG (Anexo 2)	Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer.	Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG	Cuantitativa.	0 1 2 3
Hipertensión Arterial Sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por incremento continuo de cifras de presión sanguínea por arriba de los límites sobre los cuales aumenta el riesgo cardiovascular	Presión arterial alta (sistólica mayor o igual a 140 mmHg, o diastólica mayor o igual a 90 mmHg)	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Diabetes Tipo 2	Conjunto de trastornos metabólicos cuya característica común principal es la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente o crónica.	Toma sanguínea casual o al azar con cifras mayores o iguales a 200 mg/dl Glucemia en ayuno mayor o = a 126 mg/dl Glucemia mayor o = a 200 mg/dl 2 hrs posterior a la ingesta de 75 g de glucosa. Hb Glucosilada Hb1A1c con cifras mayores o iguales a 6.5%	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Enfermedad localmente avanzada	Propagación de un cáncer fuera del órgano donde se originó, sin haberse	Enfermedad corroborada mediante tomografía computarizada	Cualitativa nominal	EC IIB EC IIIA EC IIIB

	propagado a órganos distantes			
Tabaquismo	Adicción crónica generada por el tabaco, que produce dependencia física y psicológica.	Identificación por el historial clínico del consumo de tabaco.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Recurrencia de la enfermedad	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició posterior a la resección del tumor primario y posterior a un periodo libre de enfermedad	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada posterior a un periodo libre de enfermedad.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Enfermedad Metastásica de Inicio	Propagación de un cáncer a un órgano distinto de aquel en el que se inició al momento del diagnóstico.	Metástasis a distancia corroborada mediante tomografía computarizada durante el diagnóstico.	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.-No
Características histopatológicas	Tipo de células malignas que conforman a un tumor.	Tipo celular, tamaño y grado de diferenciación	Cualitativa nominal	Carcinoma epidermoide Superficial Verrucoso Vertical Papilar Multinodular
Cirugía	Procedimiento radical para la eliminación de enfermedad, con intención de retiro de tumor primario	Intento de eliminación local de un tumor primario a sistema nervioso central	Cualitativa dicotómica	1.- R0 2.- R1 3.- R2
Técnica de Radioterapia	Tipo de tratamiento que utiliza altas dosis de radiación para destruir células tumorales.	Forma de Administración de radioterapia, dependiente de la modalidad de uso de esta.	Cualitativa nominal	1.- Radioterapia 3D Conformal 2.- Radiocirugía Estereotáxica
Dosis de radioterapia	Cantidad total de Greys prescritos en el tratamiento	Dosis en greys que recibe un paciente en un blanco de tratamiento	Cuantitativa continua	Número de greys recibidos

Número de fracciones de radioterapia	Número de fracciones planeadas para otorgar una dosis total de radioterapia	Número de fracciones de radioterapia concluidas.	Cuantitativa continua	Numero de sesiones recibidas
Quimioterapia	Tipo de tratamiento que utiliza fármacos cuyo objetivo es la destrucción de células tumorales	Forma de administración, tipo de quimioterapia	Cualitativa nominal	1-. Neoadyuvante 2.-Paliativa
Esquema de quimioterapia	Tipo de fármacos que se aplican de manera intravenosa para tratar cáncer	Combinación de fármacos aplicados por sesión.	Cualitativa nominal	Paclitaxel, Ifosfamida, Cisplatino Carboplatino/paclitaxel 5 FU /Cisplatino Capecitabine/ Cisplatino
Respuesta a tratamiento por RECIST 1.1 (Anexo 3)	Disminución o aumento en el tamaño o número de las lesiones medibles por acción del tratamiento	Evaluación por imagen mediante tomografía axial computarizada realizada posterior al término del tratamiento	Cualitativa nominal	Respuesta completa Progresión Respuesta parcial Enfermedad estable
Sobrevida global	Tiempo en meses que vive el paciente desde que se realiza el diagnóstico hasta que fallece	Tiempo en meses desde que es valorado el paciente en la consulta de primera vez hasta que fallece o hasta la última visita realizada	Cuantitativa continua	Número de meses
Sobrevida libre de progresión	Tiempo en meses en que la respuesta al tratamiento se mantiene estable o con respuesta al tratamiento hasta que se documenta progresión.	Tiempo en meses en que se mantiene la respuesta por imagen al tratamiento ya sea estable o con respuesta parcial hasta la fecha en que se documentan nuevas lesiones o incremento del 20% en las existentes. .	Cuantitativa continua	Número de meses

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos cualitativos se describirán usando frecuencias simples y porcentajes. Para los datos cuantitativos se reportarán los resultados mediante medidas de resumen de tendencia central y dispersión.

El análisis estadístico se hará con el programa estadístico SPSS versión 25.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se rige bajo los lineamientos establecidos por la declaración de Helsinki en su versión revisada y el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México siguiendo las Buenas Prácticas Clínicas.

Riesgo: Es un estudio sin riesgo que, al ser retrospectivo, no requiere de consentimiento informado ya que no habrá contacto con el paciente o sus familiares por lo que se solicita la exención del mismo. La información se obtendrá de fuentes secundarias (expediente físico y electrónico). En este estudio según el artículo 13 de la LGS en MIS con relación al respeto, dignidad y protección de los derechos de los pacientes; la información obtenida se manejará con confidencialidad, anonimato y los resultados se darán de forma grupal sin indicar nombre o revelar la identidad de los pacientes.

Se solicitará su evaluación por el Comité Local de Ética y de Investigación en Salud.

Beneficios : Los pacientes incluidos en este estudio no obtendrán un beneficio directo, pero la información que se obtenga con los resultados del mismo puede beneficiar a futuros pacientes tratados en esta unidad. Se considera que el beneficio obtenido supera al riesgo.

Confidencialidad: Para guardar la confidencialidad de la información, se asignará un número identificador a cada participante. La relación de los identificadores con los nombres de los participantes será resguardada por el investigador responsable. En ningún momento se darán a conocer datos personales a terceros.

RECURSOS

Humanos

- **Asesor Clínico:** Dra. Ana Elena Martin Aguilar, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- **Sustentante:** Dr. Manuel Eduardo Aguilera Bailón Residente de segundo año de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Físicos

Archivo clínico y electrónico del Hospital de Oncología de CMN Siglo XXI

Uso de computadora personal.

Financieros

No requiere financiamiento económico.

Resultados

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo de tipo cohorte retrospectiva en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, con el objetivo de determinar las características clínicas y patrones de tratamiento que reciben los pacientes con diagnóstico de cáncer de pene

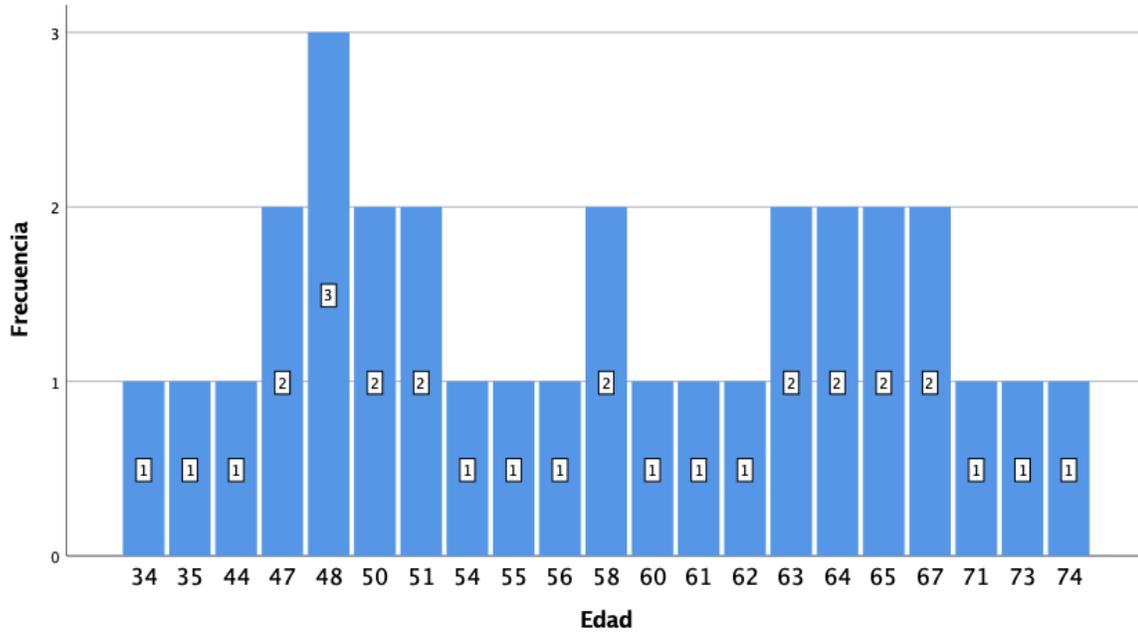
Se analizó la base de datos del servicio de Oncología Médica en el período comprendido de enero del 2014 a diciembre del 2021. Se determinó que, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión, 31 pacientes cumplían con los criterios para ser incluidos dentro del estudio.

Todos nuestros pacientes eran de género asignado masculino, la edad promedio de presentación fue de 56.5 años, siendo una edad mínima de presentación de 34 años, y la máxima, de 74 años (tabla 1). La edad de presentación más frecuente fue de 48 años, en un 9.7 % de los casos (gráfica 1)

Tabla 1.
Estadísticos descriptivo de Edad

Media	56.55
Mínimo	34
Máximo	74

Gráfico 1.
Frecuencia de grupo por edad



Se hizo análisis de tres de las comorbilidades más comunes dentro de la población mexicana y su asociación con cáncer de pene.

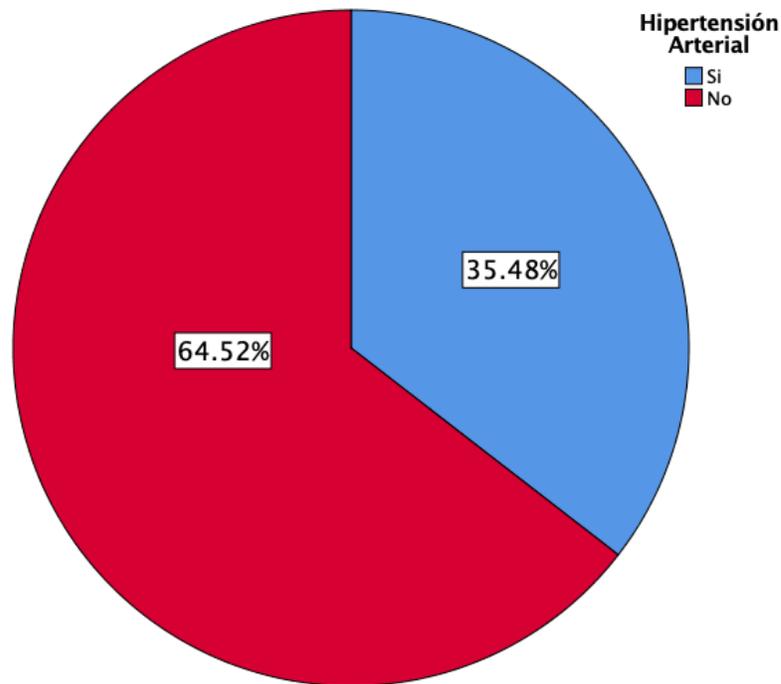
Se encontró que la hipertensión arterial se presentó en 11 de 31 dentro del estudio (35.5 %), mientras que 20 (el 64.5 %), desconocía o negaba la presencia de la misma. (Tabla 2, Gráfico 2)

Tabla 2.
Hipertensión Arterial

	Frecuencia	Porcentaje
Si	11	35.5
No	20	64.5
Total	31	100.0

Fuente: formato de recolección de datos

Gráfico 2.
Porcentaje de Hipertensión Arterial



Fuente: formato de recolección de datos.

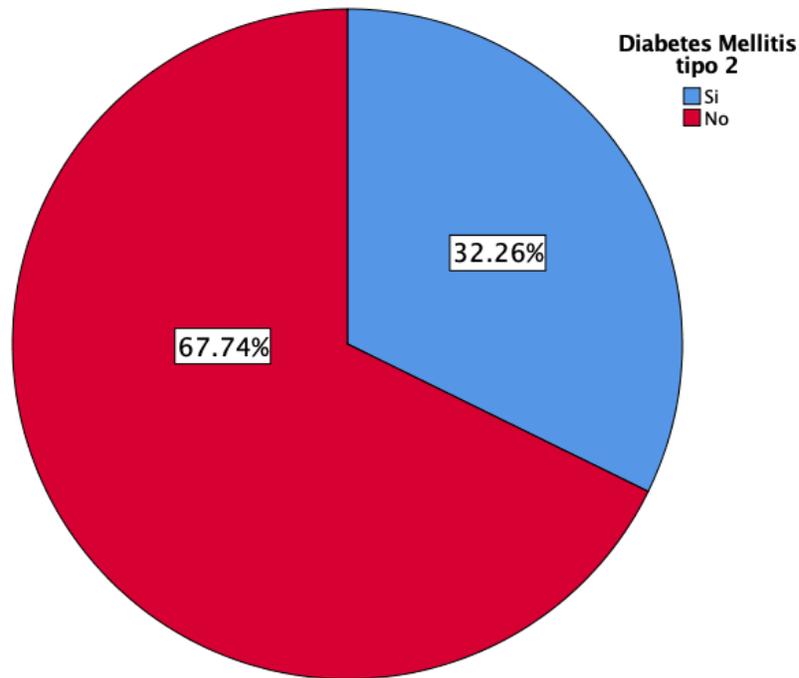
La segunda comorbilidad analizada fue Diabetes Mellitus tipo 2. En ese sentido se encontró que 10 pacientes contaban con el comórbido (representando un 32.2 %), mientras que 21 (67.7 %), desconocían o negaban la enfermedad (Tabla 3, Gráfico 3)

Tabla 3.
Diabetes Mellitus tipo 2

	Frecuencia	Porcentaje
Si	10	32.3
No	21	67.7
Total	31	100.0

Fuente: formato de recolección de datos

Gráfico 3.
Porcentaje de Diabetes Mellitus tipo 2



Fuente: formato de recolección de datos.

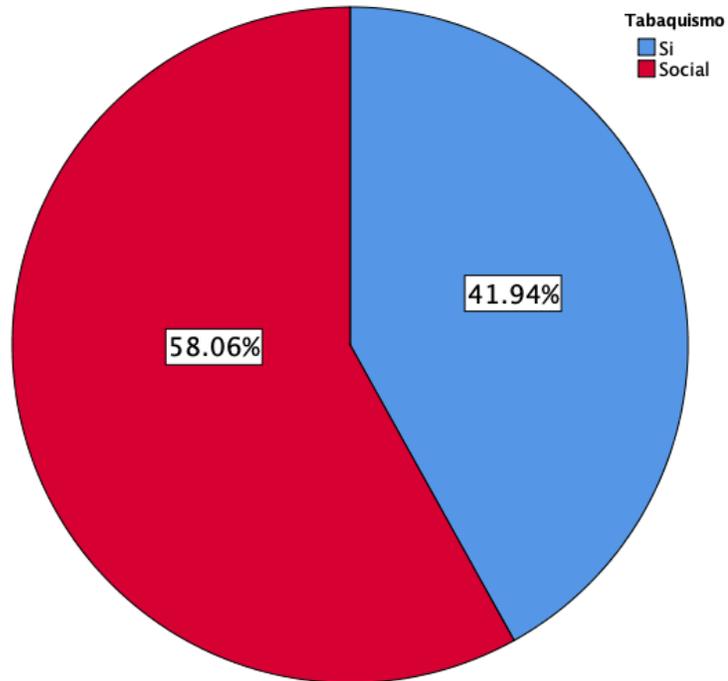
La tercer comorbilidad descrita dentro de nuestro estudio, el tabaquismo activo, se presentó en 13 pacientes (41,9 %), mientras que 18 (58.1 %) negaba el consumo del mismo (tabla 4, gráfico 4)

Tabla 4.
Tabaquismo

		Frecuencia	Porcentaje
Válido	Si	13	41.9
	Social	18	58.1
	Total	31	100.0

Fuente: formato de recolección de datos

Gráfico 4.
Porcentaje de presentación de Tabaquismo



Fuente: formato de recolección de datos

El estado funcional de los pacientes analizados, medido mediante la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), osciló entre la categoría 0 (plenamente funcional) en 4 pacientes (12.9 %), categoría 1 (realizar actividades y trabajos ligeros) en 24 pacientes (77.4 %) y categoría 2 (síntomas que mantienen al paciente menos del 50 % del tiempo en cama) en 3 pacientes (9.7 %) (tabla 5)

Tabla 5.
Descripción de la Escala ECOG

	Frecuencia	Porcentaje
ECOG 0	4	12.9
ECOG 1	24	77.4
ECOG 2	3	9.7
Total	31	100.0

Fuente: formato de recolección de datos.

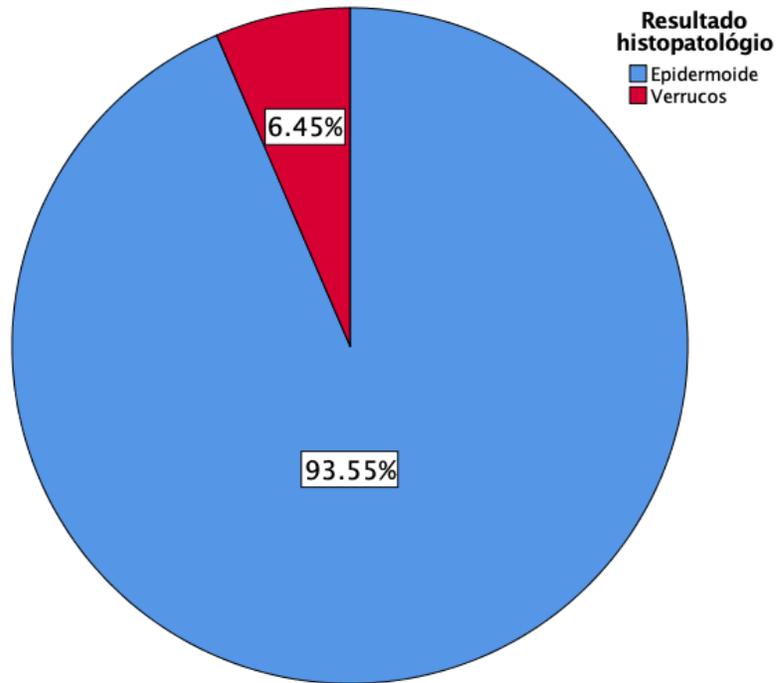
Respecto a las características histopatológicas, se reportó que el 93.5 % de los casos presentaba histología epidermoide, mientras que el 6.5 % restante, tipo verrucoso (tabla 6, gráfico 5).

Tabla 6.
Resultado Histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje
Epidermoide	29	93.5
Verrucoso	2	6.5
Total	31	100.0

Fuente: formato de recolección de datos.

Gráfico 5.
Frecuencia de Resultado histopatológico



Fuente: formato de recolección de datos.

15 de los 31 pacientes estudiados presentaban enfermedad localmente avanzada en la consulta de primera vez (representando un 48.3 %), 14 presentaban recurrencia loccorregional de la enfermedad (45.1 %) y 2 presentaban enfermedad metastásica de debut (6.4 %)

Tratamiento

En el análisis de nuestro estudio, el tratamiento recibido en aquéllos con estirpe tipo epidermoide consistió en cirugía en 22 (75.9 %), la radioterapia se efectuó en 10 (34.5 %), y la quimioterapia independientemente del contexto (Neo o Paliativo), fue recibida en 100 % de la población; en la estirpe tipo verrucoso, 50 % recibió cirugía y radioterapia, mientras que el 100 % recibió quimioterapia. (Tabla 7)

Tabla 7.

			Cirugía		Radioterapia		Quimioterapia	
			Si	No	Si	No	Si	No
Resultado histopatológico	Epidermoide	Recuento	22	7	10	19	29	0
		%	75.9%	24.1%	34.5%	65.5%	100.0%	0.0%
	Verrucos	Recuento	1	1	1	1	2	0
		%	50.0%	50.0%	50.0%	50.0%	100.0%	0.0%

Fuente: formato de recolección de datos

El tipo de Quimioterapia ofrecida en el 100 % de los casos dentro del estudio consistió en esquema TIP (Paclitaxel, Ifosfamida y Cisplatino), por lo que se hizo un análisis comparativo con el estudio de Pagliaro⁽¹⁸⁾. Respecto al número de ciclos ofrecidos, el análisis mostró que 100 % de los pacientes recibieron los cuatro ciclos, comparado con el 76 % dentro del estudio de Pagliaro.

En el análisis de la respuesta al tratamiento, se describe que de los 31 pacientes que se manejaron con esquema TIP, 7 obtuvieron respuesta completa, 6 pacientes enfermedad estable, 2 pacientes con respuesta parcial y 16 pacientes presentaron progresión de la enfermedad, todo esto mediante escala RECIST 1.1. Esto concluye en una Tasa de Respuesta Objetiva a tratamiento del 48 %, comparado con el 50 % del estudio de Pagliaro⁽¹⁸⁾.

Dentro de nuestro estudio, para la descripción de las tasas de supervivencia, se realizó análisis mediante curvas de Kaplan – Meier; se obtuvo una Sobrevivida libre de progresión promedio de 23 meses (IC 95%: 16.12-30.21 (tabla 8)); en el seguimiento a un mes, se encontró que el 96.7 % de los pacientes seguían vivos (29), a los 3 meses el 86.7 % (26), a los 6 meses el 59 % (17) y a los 8 meses el 48 % (12 pacientes), actualmente el 51.6 % de los pacientes (16) dentro de este estudio siguen con vida. Se calculó la sobrevivida global promedio al momento de escribir este estudio, de 63.1 meses. (Tabla 9, Gráfico 6).

Tabla 8
Medias y medianas (meses) para el tiempo de supervivencia libre de progresión

Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
23.169	3.593	16.128	30.211	8.000	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Fuente: formato de análisis de datos

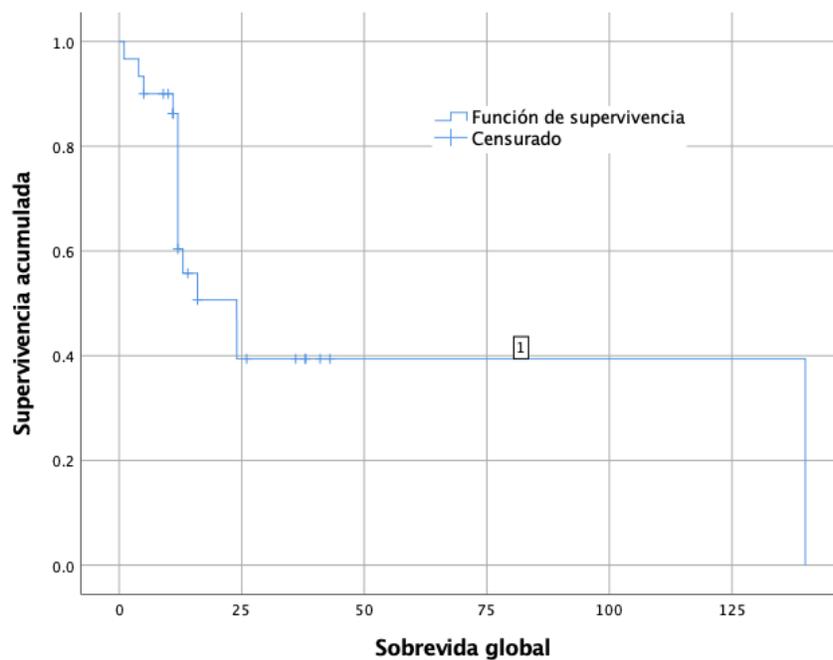
Tabla 9.
Medias y medianas (en meses) para el tiempo de supervivencia global

Estimación	Desv. Error	Media ^a		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
63.135	13.970	35.753	90.517	24.000	7.232	9.825	38.175

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

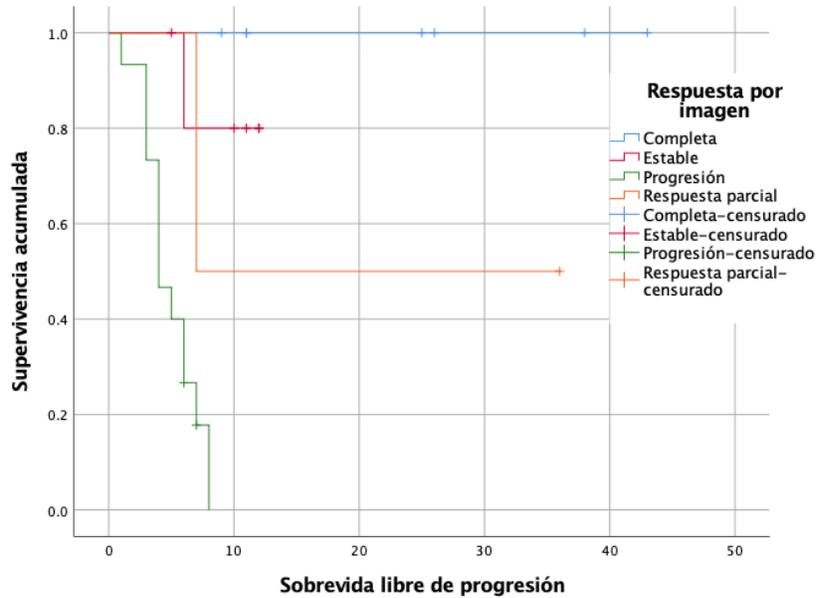
Fuente: formato de recolección de datos.

Gráfico 6
Gráfica de Sobrevida Global



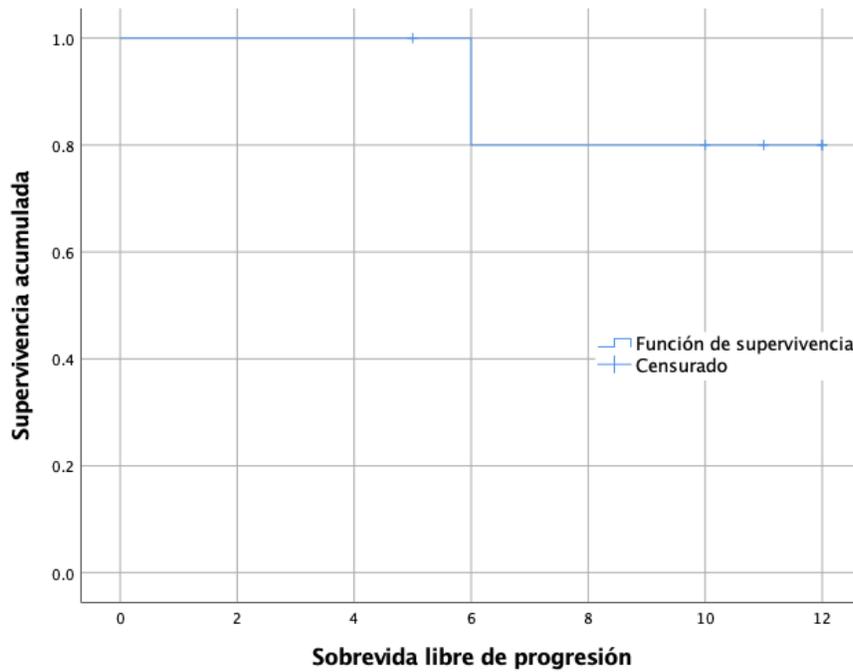
En la población que obtuvo respuesta por imagen (completa, parcial o estable, mediante RECIST 1.1), se hizo cálculo independiente de la SLP. Los que obtuvieron respuesta completa (6), alcanzaron 38 meses de SLE; los que alcanzaron respuesta parcial, 36 meses y de los que se encontraron con estabilidad de la enfermedad 6 pacientes, 5 pacientes permanecía sin progresión al momento del análisis. (Gráficos 7, 8, 9, 10).

Gráfico 7.
Grafica de sobrevida libre de progresión por respuesta por imagen



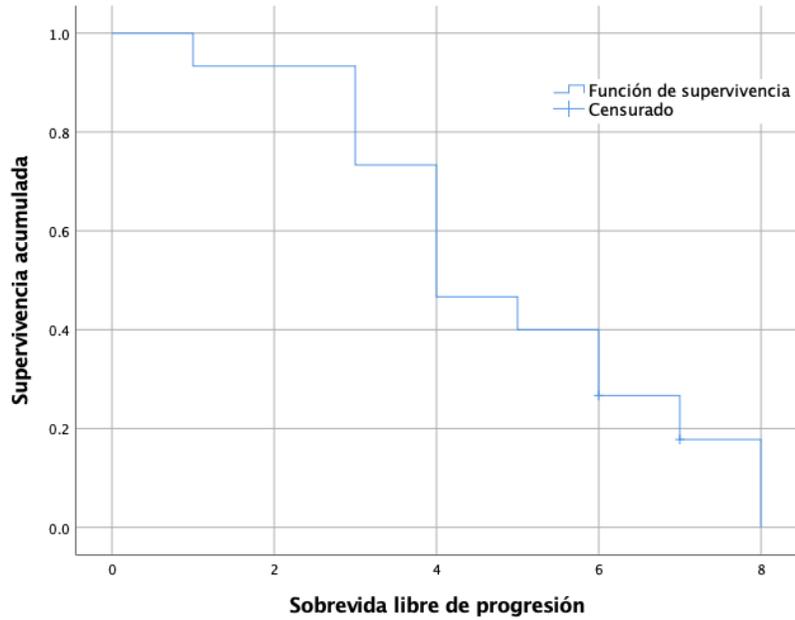
Fuente: análisis de datos.

Gráfico 8.
Grafica de sobrevida libre de progresión por respuesta por imagen (estable)



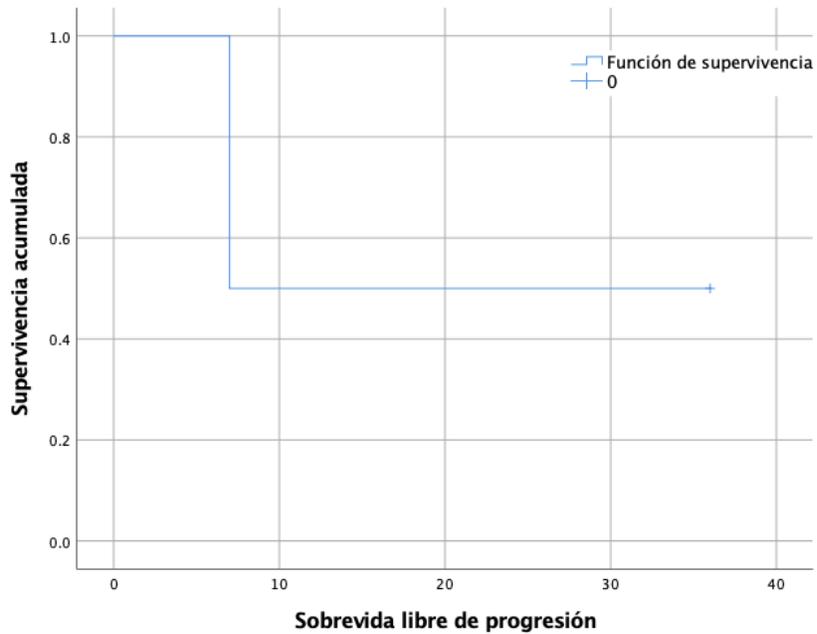
Fuente: análisis de datos

Gráfico 9.
Grafica de sobrevida libre de progresión por respuesta por imagen (progresión)



Fuente: análisis de datos

Gráfico 10.
Grafica de sobrevida libre de progresión por respuesta por imagen (respuestas parciales)



Fuente: análisis de datos

Respecto a la toxicidad, en nuestro estudio se documentaron efectos adversos de cualquier grado en el 87.1 % (27 pacientes), mientras que 12.9 % (4), no presentaron. Las toxicidades más comunes descritas fueron de tipo gastrointestinal en el 54.8 % de los pacientes (17), neuropatía sensorial en el 19.4 % (6) y toxicidad hematológica en el 12.9 % (4) (Tabla 10)

Tabla 10
Frecuencia y tipo de toxicidad

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de toxicidad	Hematológica	4	12.9
	Gastrointestinal	17	54.8
	Neuropática	6	19.4
	Total	27	87.1
Sin toxicidad		4	12.9
Total		31	100.0

En un subanálisis se generó la pregunta de si alguna de las toxicidades presentadas durante el tratamiento con esquema TIP tenía relación directa con la defunción de los pacientes. Se documentó que doce casos con toxicidades fallecieron, mientras que tres casos sin toxicidad fallecieron. Se realizó cálculo mediante prueba de Fisher obteniendo un valor de 0.333 ($p > 0.05$), encontrando que no existe per sé una relación entre ambas variables. (Tabla 11). De acuerdo a lo analizado en las notas médicas de los archivos de la población estudiada, la mayoría había fallecido secundario a efectos mismos de la progresión de la enfermedad del primario.

Tabla 11
Cruzada Toxicidad*Defunción

Recuento		Defunción		Total
		Si	No	
Toxicidad	Si	12	15	27
	No	3	1	4
Total		15	16	31

Fuente: análisis de datos

Discusión

Este es el primer estudio epidemiológico y clínico retrospectivo en pacientes con cáncer de pene dentro de la población mexicana del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se concluye que las características demográficas son relativamente similares a las descritas dentro de la literatura mundial.

Se propuso analizar los tipos de tratamiento y, dentro de nuestro campo, las tasas de respuesta al tratamiento con esquema de Quimioterapia con triplete. Se concluye que la mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento sistémico antes que un tratamiento en aras de curación, como lo es la cirugía; en menor medida de incidencia, los pacientes fueron llevados a otras técnicas de tratamiento, tales como la radioterapia (por falta de tiempos en dicho servicio o desfase en los tratamientos).

Basándonos en que el tratamiento sistémico de guías internacionales está avalado por un estudio fase II, se realizó el presente análisis con el objetivo de determinar si las tasas de respuesta eran similares, o bien, superiores a las reportadas en el estudio de Pagliano et. al.

Nuestro protocolo cuenta con un número de pacientes similar al del estudio original (N=30), con diferencia en el tiempo de reclutamiento; mientras en el estudio fase II fue un período de 8 años, en nuestro estudio fue de 7. Otra diferencia importante fue el número de ciclos completos que se recibió, en el estudio de Pagliano, solo en 76 % de los pacientes alcanzaron los cuatro ciclos estipulados, contrastando con la población del Instituto (100 %). Una hipótesis respecto a la tolerancia podría deberse en primera instancia a la raza de los pacientes (hispana), debido a que dentro del estudio de Pagliano solamente incluyó al 26 % de los pacientes de dicho origen, asimismo no se documentó en ninguna de las notas médicas algún efecto adverso a taxano durante infusión, otra causa importante por la cual en el estudio comparador se suspendía el tratamiento.

Nuestro análisis cuenta con números similares respecto a tasa de respuesta objetiva, sobrevida libre de progresión y sobrevida global respecto al estudio fase II, por lo que se puede considerar un esquema de tratamiento plausible a ofrecer a la población mexicana.

Dentro de las limitaciones del presente estudio consideramos el número relativamente bajo de pacientes reclutados en el período de tiempo estimado, la referencia tardía a nuestra unidad con pacientes en estadios avanzados, irreseables y en algunos casos con complicaciones infecciosas que difieren los tratamientos.

Conclusión

Concluimos que el esquema de tratamiento con TIP continúa siendo una opción segura, tolerable y con adecuadas tasas de respuesta, sin embargo, y con las nuevas medidas terapéuticas estudiándose respecto a esta neoplasia (inmunoterapia, principalmente), probablemente en un período de mediano a largo plazo, este esquema quede en desactualizado.

Cronograma de actividades:

Actividad	Diciembre 2022	Enero 2023	Febrero 2023	Marzo 2023	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Sept 2023	Oct 2023
Elaboración del protocolo											
Registro del protocolo ante el Comités de investigación y ética											
Recolección de la información											
Análisis de datos											
Interpretación de resultados											
Formulación de reporte											
Redacción de artículo científico											

ANEXOS:

Anexo 1 TNM

T	Característica
TX	No se puede confirmar
T0	Sin evidencia de tumor
T1a	Carcinoma in situ (PeIN)
T1	T1a: Sin ILV, sin IPN, bajo grado T1b: Con ILV, con IPN, alto grado
T2	Invasión al cuerpo esponjoso, sin invasión a la uretra
T3	Invasión al cuerpo esponjoso -incluye túnica albugínea -, sin invasión a la uretra
T4	Invasión a estructuras adyacentes (Escroto, próstata, sínfisis del pubis)
N	
NX	No se puede confirmar
pN0	Sin ganglios
pN1	<2 metástasis en ganglios inguinales unilaterales
pN2	>3 metástasis en ganglios unilaterales o metástasis en ganglios bilaterales
pN3	ENE o metástasis en ganglios pélvicos
M	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Etapa clínica

Ois	Tis N0M0
Oa	Ta N0M0
EC I	T1a N0M0
EC IIA	T1b N0M0, T2 N0M0
EC IIB	T3 N0M0
EC IIIA	T1-3 N1M0
EC IIIB	T1-3 N2M0
EC IV	T4 Cualquier N M0 Cualquier T N3 M0 Cualquier T Cualquier N M1

Anexo 2

Puntuación	Estado clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos o síntomas leves.
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de la enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente, encamado menos del 50% del día.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto

Escala del Estado Funcional / Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama, pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

Anexo 3

Criterios de RECIST 1.1

Criterios	RECIST 1.1
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones, ganglios linfáticos menores de 10 mm
Progresión (P)	Incremento en más del 20% del tamaño de las lesiones, o aparición de nuevas lesiones
Respuesta parcial (RP)	Disminución en más del 30% del tamaño de las lesiones medibles
Enfermedad estable (EE)	Sin incremento o disminución en el tamaño de las lesiones, no se puede clasificar como respuesta completa o parcial.

Bibliografía

- 1-. Dougwali A, Masterson TA. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review, *Curr Opin Urol*. 2019 Mar; 29(2): 145 – 149.
- 2-. World Health Organization, Global Cancer Observatory (2020)
- 3-. Johnstone P, Spiess P. New directions in penile cancer, *The Lancet Oncology*. 2018; 16-17
- 4-. Montes C, García P. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis, *Rev Panam Salud Publica*. 2017; 41: e117
- 5-. Burt LM, Nardi AC, et.al., Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol*. 2008 Sep-Oct; 34(5) 587 – 593
- 6-. Misra S, Chaturvedi A, et.al., Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5 240-7
- 7-. Bandani M, Ahmed M, Basile G. et al A global approach to improving penile cancer care. *Nat Rev Urol* **19**, 231–239 (2022)
- 8-. Kravvas G, Ge L, Ng J, et al. The management of penile intraepithelial neoplasia (PeIN): clinical and histological features and treatment of 345 patients and a review of the literature. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(2):1047-1062.
- 9-. López-Romero R, Iglesias-Chiesa C, Alatorre B, Vázquez K, Piña-Sánchez P, Alvarado I, Lazos M, Peralta R, González-Yebra B, Romero A, Salcedo M. HPV frequency in penile carcinoma of Mexican patients: important contribution of HPV16 European variant. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013 Jun 15;6(7):1409-15.
- 10-. Sudenga S, Torres B, et.al., Country specific HPV related genital disease among men residing in Brazil, Mexico and The United States: The HIM study. *International Journal of Cancer*, 140(2), 337 – 345
- 11-. Morris BJ, Gray RH, The Strong Protective Effect of Circumcision against Cancer of the Penis. *Adv Urol* 2011; 2011:812368
- 12-. Kantere D, Lowhagen GB, et al., The clinical spectrum of lichen sclerosus in male patients – a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2014; 94:542-6.
- 13-. Renehan AG, Soerjomatam I. Obesity as an Avoidable Cause of Cancer (Attributable Risks). *Recent Results Cancer Res* 2016; 208:243-56

- 14-. Harrish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75:375-7.
- 15-. NCCN Guidelines, 2022
- 16-. Kamel MH, Tao J, Su J, et al. Survival outcomes of organ sparing surgery, partial penectomy, and total penectomy in pathological T1/T2 penile cancer: Report from the National Cancer Data Base. *Urol Oncol* 2018;36: 82.e7-82.e15
- 17-. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012; 62:923-928
- 18-. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, Williams MB, Osai W, Kincaid M, Wen S, Thall PF, Pettaway CA. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010 Aug 20;28(24):3851-7.
- 19-.Sitompu AP, Prapiska FF, Warli SM, Evaluation of Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin (TIP) Regimen on Penile Cancer in Adam Malik Medan: A Single Center 2 Years of Experience Open Access Maced J Med Sci. 2019 Apr 15; 7(7): 1148–1152.
- 20-. F V Shammam , S Ous, S D Fossa Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J. Urol* 1992 Mar;147(3):630-2.
- 21.- Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110:E661-E666.
- 22.-Chen HX, Lin CC, Lin CH, Yang CR. Combination of Durvalumab and Chemotherapy to Potentially Convert Unresectable Stage IV Penile Squamous Cell Carcinoma to Resectable Disease: A Case Report. *Curr Oncol*. 2022;30(1):326-332. Published 2022 Dec 26. doi:10.3390/currenol30010026
- 23-. Tang DH, Djajadiningrat R, Diorio G, et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multi-institutional study. *Urol Oncol* 2017; 35:605.e17- 605.e23.
- 24-. Tregunna R. Adjuvant radiotherapy for node-positive penile cancer. *Nat Rev Urol*. 2021;18(2):71. doi:10.1038/s41585-021-00430-y
- 25-. Winters BR, Kearns JT, Holt SK, et al. Is there a benefit to adjuvant radiation in stage III penile cancer after lymph node dissection? Findings from the National Cancer Database. *Urol Oncol* 2018; 36:92.e11-92.e16