



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE NUTRICIÓN Y CIENCIAS
MÉDICAS "SALVADOR ZUBIRÁN"**

SERVICIO DE UROLOGÍA

**¿LA HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE PENE
DEPENDE DEL ESTADO INMUNE? PRESENTACIÓN
CLÍNICA, DETERMINACIÓN DE ISOTIPOS DE VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO Y DESENLACES CLÍNICOS EN
PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS E
INMUNOCOMPETENTES DIAGNOSTICADOS CON
CÁNCER DE PENE**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL:
TÍTULO DE ESPECIALISTA**

**EN:
UROLOGÍA**

**PRESENTA:
DR. VÍCTOR ALFONSO JUÁREZ CORTEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. RICARDO ALONSO CASTILLEJOS MOLINA**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Dr. Ricardo Alonso Castillejos Molina

Director de Tesis

Adscrito del Departamento de Urología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Guillermo Feria Bernal

Jefe del Departamento de Urología

del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. José Alberto Ávila Funes

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DEDICATORIA

A mi padre, madre y hermanas, por siempre estar presentes en cuerpo y espíritu durante todo este camino. A mi abuela Gloria, con dedicatoria hasta el cielo. A mis maestros, quienes siempre compartieron sus enseñanzas. A mis pacientes, quienes depositaron su confianza en mí.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO.....	7
I.I Epidemiología.....	7
I.II Presentación clínica.....	9
I.III Progresión de lesiones premalignas a cáncer.....	11
I.IV Genes, vías y microambiente.....	12
I.V Inmunosupresión y la asociación con VPH.....	14
I.VI Cáncer de pene dependiente de VPH.....	15
I.VII Diagnóstico.....	17
I.VIII Tratamiento.....	18
I.IX Márgenes quirúrgicos como marcadores pronósticos.....	19
I.X Factores pronósticos histológicos en el pSCC.....	20
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA.....	22
II.I Justificación.....	22
II.II Objetivos.....	22
II.III Hipótesis.....	23
II.IV Diseño y tipo de estudio.....	23
II.V Variables.....	23
II.VI Selección de la muestra.....	24
II.VII Grupos de estudio.....	24
II.VIII Aspectos éticos.....	25
II.IX Instrumentos.....	25
II.X Análisis estadístico.....	26
CAPÍTULO III. RESULTADOS.....	27
III.I Características generales.....	27
III.II Análisis por subgrupos.....	29
III.III Comparación entre pSCC asociado a IS vs no-IS.....	33
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN.....	39
IV.I Limitaciones.....	42
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES.....	44
REFERENCIAS.....	46
BIBLIOGRAFÍA.....	50

RESUMEN

¿La historia natural del cáncer de pene depende del estado inmune? Presentación clínica, determinación de isotipos de virus de papiloma humano y desenlaces clínicos en pacientes inmunosuprimidos e inmunocompetentes diagnosticados con cáncer de pene.

Introducción/ Antecedentes: El cáncer de pene representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas y una de cada mil de todas las muertes relacionadas con el cáncer en los países desarrollados. Por el contrario, la incidencia es significativamente mayor en los países en desarrollo, donde alcanza hasta el 6% de todos los cánceres. La histología más común (hasta el 95%) es el carcinoma de células escamosas (SCC), y la neoplasia intraepitelial del pene (Peino) representa su lesión precursora. El cáncer de pene SCC tiende a ser más agresivo en pacientes inmunosuprimidos. En este subgrupo de pacientes la evidencia es aún más escasa, lo cual no es la excepción en países en vías de desarrollo - donde el VPH es más prevalente. Existe evidencia de que el cáncer de pene SCC relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) tienen un curso más benigno y el objetivo de este estudio fue caracterizar el comportamiento de dichos tumores en una población inmunosuprimida.

Métodos/ Materiales: Se realizó un análisis retrospectivo de todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer de pene SCC durante el período de enero de 1989 a enero de 2021. Los pacientes se dividieron en dos grupos, el grupo 1 incluía pacientes inmunosuprimidos y el grupo 2 inmunocompetentes. Las covariables comprendieron edad, comorbilidades, histología, evidencia histológica de VPH, determinación de isotipos de VPH, presentación clínica, tiempo hasta la biopsia, tipo de inmunosupresión y tratamiento. Las estadísticas descriptivas midieron la mediana con rangos, mientras que el análisis inferencial incluyó una prueba χ^2 exacta de Fisher.

Resultados: nuestra muestra incluyó a 38 pacientes (22 en el grupo de inmunodeprimidos vs 16 en el de inmunocompetentes). La mediana de edad fue de 49 (22-89) años, y el VPH fue significativamente más frecuente en el grupo inmunosuprimidos (IS) que en el inmunocompetente ($n = 21$ vs $n = 3$, $p \leq 0,05$). Los tipos de inmunosupresión fueron los siguientes: infección por VIH en 14, trasplantes de órganos sólidos en 4 e inmunosupresores secundarios en 4 pacientes en orden descendente. Además, la localización más frecuente del tumor fue glande (63%). Por el contrario, la presencia de condilomas al momento de la presentación fue en 14 pacientes del grupo inmunodeprimido frente a 9 del grupo inmunocompetente ($p < 0,05$). Además, la leucoplasia y la papulosis bowenoide (72%) fueron más frecuentes en las primeras, mientras que la eritroplasia de Queyrat (25%) y las lesiones ulcerativas (44%) en las segundas.

Se realizaron determinaciones de isotipos de VPH. Con base en una estratificación por grupos de riesgo, 18 (85%) pacientes del grupo de pacientes con IS tenían isotipos positivos de alto riesgo (VPH 16, 18) y 20 (95%) pacientes de riesgo intermedio y bajo (VPH 31, 33, 45 y 6, 11 respectivamente). Solo un paciente en el grupo de pacientes inmunocompetentes tenía isotipos de riesgo alto e intermedio mientras que 3 pacientes tenían determinaciones de isotipos de bajo riesgo. Sorprendentemente, no se encontraron tumores invasivos ni metástasis en los ganglios linfáticos en el grupo inmunodeprimido, mientras que el 69 % y el 50 % del grupo inmunocompetente sí lo hicieron, respectivamente. Por otro lado, la mitad del grupo de pacientes inmunocompetentes requirió tratamiento avanzado incluyendo penectomía, quimioterapia y/o radioterapia.

Conclusiones: En un centro de referencia de tercer nivel, los pacientes con inmunosupresión crónica que presentaron cáncer de pene tuvieron una evolución clínica más indolente en comparación con los inmunocompetentes, considerando una mayor tasa de infección por VPH con isotipos de riesgo alto e intermedio en el primer grupo. Estos hallazgos contrastan con los estudios recientes y justifican una mayor investigación.

Palabras clave: cáncer de pene, carcinoma de células escamosas de pene, inmunosupresión, virus de papiloma humano, isotipos de virus de papiloma humano.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es una neoplasia rara con una prevalencia de 0.1 a 1 por cada 100 000 hombres en países desarrollados. Sin embargo, la incidencia global varía considerablemente entre diferentes poblaciones dependiendo de factores de riesgo, como la infección por el virus del papiloma humano (VPH), el tabaquismo y la falta de higiene, o factores protectores como la circuncisión infantil de rutina^{1,2}. Por lo tanto, el cáncer de pene puede constituir hasta el 10 % de los tumores malignos masculinos en algunas regiones de África, Asia y América del Sur¹. La mayoría de los cánceres de pene (95%) surgen de las células escamosas de la piel del glande y del prepucio representando el carcinoma de células escamosas del pene (pSCC) la estirpe histológica más frecuente. Estos pueden subdividirse en histologías basaloide, papilar, verrucoso, sarcomatoide, adenoescamoso y algunos otros tipos raros de acuerdo con la clasificación de la OMS. Interesantemente el cáncer de pene puede ser inducido o no por el VPH desde una perspectiva fisiopatogénica. Un metaanálisis de datos globales informó una prevalencia combinada de VPH del 50.8 % en los pSCC².

CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO

I.1 Epidemiología

Se estiman alrededor de 26.000 casos registrados de cáncer de pene a nivel mundial por año, lo que representa <1% de cánceres recién diagnosticados en hombres^{3,4}. Generalmente es más común en personas de bajos ingresos y regiones en vías de desarrollo^{5,6}. Cabe destacar que su incidencia es insignificante en países islámicos e Israel debido a la práctica de la circuncisión neonatal religiosa, mientras que de 3 a 7 por cada 100 000 hombres en Brasil e India se ven afectados por esta patología⁷. Debido a las disparidades en la prácticas religiosas o condiciones socioeconómicas, la incidencia puede variar incluso dentro de un mismo país. No hay datos concluyentes sobre las alteraciones genéticas o factores relacionados con la etnicidad para explicar las diferencias regionales observadas.

Hasta el 40% de los hombres son diagnosticados con cáncer de pene localizado, estadio que tiene una sobrevida global a 5 años de alrededor del 90%; sin embargo, una vez que el tumor ha metastatizado el pronóstico empeora dramáticamente⁸. La sobrevida global para la enfermedad metastásica es de aproximadamente el 80% cuando existe linfadenopatía inguinal unilateral con afectación de ≤ 2 ganglios (etapa N1 o N2 limitada); de 10 a 20% para afectación de ganglios linfáticos pélvicos o bilaterales (estadio N2 o N3); y <10% en casos de extensión extranodal⁹. Es importante destacar que el pronóstico general no ha mejorado en Europa y EE. UU. desde 1990, lo que puede deberse a un diagnóstico inicial tardío y limitadas mejoras en la atención y gestión de esta enfermedad¹⁰⁻¹⁵.

La génesis tumoral precisa del pSCC aún no se conoce bien, pero se han identificado varios factores de riesgo. El pSCC afecta principalmente a hombres de edad avanzada con un pico de incidencia en la sexta década de la vida⁸. Actualmente las tendencias observadas son de un inicio temprano (≤ 64 años) que puede estar parcialmente asociado con cambios en la práctica sexual al aumentar la exposición a las enfermedades de transmisión sexual y la prevalencia de la infección por VPH¹⁶. El VPH es un virus de ADN de doble cadena sin envoltura, con más de 150 isotipos diferentes de los cuales solo algunos se ha demostrado claramente que están asociados con la causalidad del cáncer¹⁷⁻¹⁹. La Infección con los isotipos de VPH 16, 18, 31 y 33 han sido reportados en altos porcentajes de casos de pSCC^{20,26-28}. Lesiones premalignas que están relacionadas con la infección por VPH, como la eritroplasia de Queyrat y la enfermedad de Bowen, se asocian con un mayor riesgo de desarrollar pSCC invasivo²⁷. En general, se estima que entre el 30% y el 50% de los pSCC invasivos están asociados con la infección por VPH, notablemente por el isotipo VPH16. Por lo tanto, la infección por VPH se está convirtiendo en un punto crucial en el desarrollo de medidas preventivas y estrategias terapéuticas, incluida la vacunación contra el VPH indistinta en cuanto al género, que, en última instancia, busca reducir su prevalencia particularmente en poblaciones masculinas de alto riesgo²⁹.

Dentro de otros factores de riesgo, la presencia de fimosis ha sido identificada como un factor de riesgo para el desarrollo de pSCC, y la circuncisión peniana temprana se considera un fuerte factor protector contra el desarrollo de pSCC invasivo (OR 0,33; IC del 95 % 0,13-0,83)³⁰⁻³². Condiciones de inflamación crónica, como el liquen escleroso, son factores de riesgo comúnmente descritos para pSCC con un riesgo estimado de

transformación maligna de 4–8%³³. Algunos factores del estilo de vida también aumentan el riesgo de PSCC. El consumo de tabaco es un factor de riesgo bien reconocido para muchos neoplasias malignas y también tiene una correlación con el desarrollo de pSCC⁷. Cabe destacar que la obesidad y la mala higiene del pene también se asocian con un mayor riesgo de desarrollar pSCC³⁵.

De acuerdo con estas observaciones el pSCC es más común en regiones de bajo nivel socioeconómico y educativo, ya que factores de riesgo como la infección por VPH, la falta de circuncisión y la mala higiene tienden a ser más frecuentes en estos lugares³⁴.

I.II Presentación clínica

El cáncer de pene típicamente surge en las superficies mucosas: una revisión de 2000 casos mostró que la ubicación del tumor era principalmente en el glande (35–48%) o el prepucio interno (13–21%) y una proporción menor se ubicó en el cuerpo del pene (2%)^{25,26}. Estas lesiones suelen ser indoloras y, bajo un prepucio fimótico, se puede asociar con una secreción purulenta⁶. A diferencia de las lesiones exofíticas, las lesiones ulcerativas en el glande o el prepucio tienen un diagnóstico diferencial más amplio y no debe ser diagnosticado como un cáncer de pene hasta que se pruebe histológicamente. Las lesiones ulcerosas pueden ser secundarias a trastornos inflamatorios, como la granulomatosis con poliangiétis, pioderma gangrenoso, tuberculosis, o enfermedades de transmisión sexual, como la sífilis.

Las formas clínicas que se han asociado con mayor frecuencia al pSCC in situ son: eritroplasia de Queyrat, papulosis bowenoide, y las formas clínicas asociadas tumores

invasores son la eritroplasia, neoformaciones exofíticas papilomatosas y las úlceras. Las lesiones tienden a ser asintomáticas, pero cuando hay presentación invasiva pueden presentar sangrado, necrosis, ulceración, formación de fístulas e infecciones de tejidos blandos asociadas.

La forma verrucosa es una neoformación exofítica papilomatosa la cual se ha relacionado a VPH, (VPH 6, 11, 16,18,64) ⁴, sin embargo, existen algunos casos con expresión negativa de p16². Los tumores gigantes como el condiloma gigante de Buschke-Löwenstein está asociado a infección por VPH, considerado como una forma intermedia entre un condiloma acuminado gigante y un carcinoma verrugoso con similitudes morfológicas pero distintos pronósticos ⁴; usualmente tienen una evolución benigna, diagnosticado en etapas no invasoras, con bajo riesgo de metástasis y con buena respuesta a tratamiento quirúrgico.

24,7

La eritroplasia de Queyrat y la Papulosis bowenoide son carcinomas epidermoides de pene *in situ*, compartiendo apariencia histológica y comportamiento similar⁴. La eritroplasia de Queyrat se ha observado en pacientes ancianos, blancos, localizado generalmente en el glande, caracterizado por placa eritematosa de bordes bien definidos con escama y costra que impide la retracción del prepucio, con progresión lenta, que ocasionalmente se ulcera o tiene un crecimiento nodular.

Están descritas presentaciones con numerosas lesiones (multifocales) como la papulosis Bowenoide caracterizada por neoformaciones papulares aplanadas hiperpigmentadas localizadas principalmente en cuerpo de pene, asociadas con infección

por VPH. Son lesiones que se desarrollan de lesiones intraepiteliales preexistentes, tienen un bajo riesgo de progresión a etapas invasoras (3-6%) y mejor pronóstico, se encuentran con mayor frecuencia en hombre jóvenes, circuncidados con historia de actividad sexual de riesgo. En la población inmunosuprimida se ha visto que tiene mayor riesgo de tener formas invasoras, con infiltración y ulceración.^{24,7}

Las formas ulcerativas tienen crecimiento vertical y mayor riesgo de invasión, por lo que predominan en formas de pSCC invasoras.

I.III Progresión de lesiones premalignas a cáncer

Múltiples y diferentes términos para la misma entidad puede ser confusos, particularmente si un término no describe el grado de los cambios de malignidad y, por lo tanto, el pronóstico de la lesión³⁹. Así, la estandarización del término neoplasia intraepitelial del pene (PeIN) es ahora preferido sobre términos anteriores. La PeIN se divide en dos subtipos: un subtipo diferenciado, que es típicamente asociado al liquen escleroso y un subtipo indiferenciado asociado al VPH^{40,41}. Además de esta clasificación basada en la patogénesis, en analogía con lesiones premalignas vulvares, se ha propuesto una clasificación de las lesiones PeIN en tres grados: displasia leve, moderada y severa³⁹. Un estudio de registro de tejidos de 2019 en 380 pacientes en los Países Bajos encontró que el 67% de las lesiones eran PeIN 3 (displasia severa) y progresaron a un fenotipo maligno en el 7% de casos; aquellas lesiones PeIN 2 (displasia moderada) se encontró en 22% y progresaron en 8% mientras que las lesiones PeIN 1 (displasia leve) fueron encontradas en el 11% y progresaron a malignidad en el 2%³⁹. La mayoría de las lesiones se observaron en

el prepucio (45%) o glande (38%). La mayoría de las lesiones PeIN son VPH positivas y albergan predominantemente varios isotipos de VPH (VPH6, VPH11 o VPH16)⁴². Un metaanálisis de 2019 estimó que el 98,6 % de los PeIN 1–2 y el 80,5 % de los PeIN 3 las lesiones eran VPH positivas². Los factores de riesgo para PeIN incluyen la presencia de enfermedades inflamatorias de la piel, como como liquen plano, uso de fármacos inmunosupresores, antecedentes procedimientos quirúrgicos del pene, antecedentes de balanitis o verrugas genitales y trasplante de órganos, según un gran estudio basado en la población de Suecia⁴³. Las PeIN indiferenciadas, de los cuales el 80% son VPH positivos, se asocian principalmente con VPH 16. Los condilomas de pene benignos, que ocurren predominantemente dentro de 1 año después de la infección por VPH, tienen una mayor prevalencia de formas virales más indolentes, como los isotipos VPH6 y VPH11. Por el contrario, el VPH 16 es un isotipo más preocupante debido a su frecuencia y propensión maligna. Se cree que la progresión de la infección por VPH 16 a PeIN ocurren en hasta el 2% de los casos, y típicamente ocurre durante un período de tiempo más largo (dentro de 2 años)²⁷. Cabe destacar que esta área de la carcinogénesis del pene está poco estudiada y muchos de los factores predisponentes adicionales no están bien contemplados como la susceptibilidad del sistema inmunitario del huésped o el efecto sinérgico potencial de la exposición repetida a ya sea VPH 16 y/u otros isotipos de VPH.

I.IV Genes, vías y microambiente

El pSCC puede desarrollarse por vías dependientes de VPH y mecanismos independientes del VPH. La vía relacionada con el VPH sigue siendo el mecanismo biológico

mejor entendido de la carcinogénesis peniana subyacente. Se cree que el evento desencadenante inicial es una infección por VPH de las células de la mucosa epitelial del pene a través de receptores específicos, incluyendo proteoglicanos e integrinas, así como microabrasiones físicas probablemente generadas a través de relaciones sexuales. La exposición persistente y/o recurrente del tejido del pene al VPH conduce a la integración del ADN del VPH en el genoma del huésped y la eventual transformación de la célula huésped en un fenotipo maligno. La sobreexpresión resultante de las oncoproteínas virales E6 y E7 provoca la desregulación del ciclo celular y la inestabilidad genómica del huésped a través de la interacción con las proteínas p53 y pRb, respectivamente, al iniciar y mantener la propensión maligna⁴⁵. La E7 se asocia con pRb, lo que resulta en la liberación de la transcripción factor E2F, desregulación del ciclo celular y sobreexpresión de p16INK4a, que es un biomarcador útil de pSCC relacionado con el VPH^{24,45-47}. Además, la E7 conduce a una regulación a la baja de p21 y p27 y regulación positiva de ciclina A y ciclina E, que resulta en proliferación celular, promoviendo aneuploidía, inmortalización celular y carcinogénesis. Los efectos cancerígenos de E6 resultado de la inhibición de p53 y homólogo de BCL-2 antagonista/asesino (BAK), lo que conduce a la inhibición de apoptosis e inducción de inestabilidad cromosómica, y de la activación de la telomerasa y las quinasas SRC, lo que lleva a la proliferación celular, lo que resulta en la inmortalización celular y crecimiento desregulado^{48,49}.

Las vías genómicas relacionadas de la carcinogénesis no inducida por el VPH no están bien dilucidadas y sólo los factores de riesgo etiológicos clínicos y los conductores, junto con sus objetivos mecánicos, han sido identificado. Sin embargo, los estudios de

secuenciación de genes han aumentado nuestra comprensión de las vías genómicas que impulsan al pSCC no relacionado con el VPH, predominantemente a través de los efectos de la inflamación crónica y alteraciones génicas somáticas²⁴. La inflamación crónica impulsa la malignidad y la transformación celular a través de la producción de oxígeno reactivo especies e intermediarios de nitrógeno reactivo que pueden inducir daño en el ADN e inestabilidad genómica³⁹. Muchas condiciones crónicas del pene ya mencionadas, comparten un mecanismo común de inducción de ciclooxigenasa 2 (COX2), que se ha asociado con la PeIN diferenciada y el pSCC primario a distancia⁵¹. Los estudios sugieren que la sobreexpresión de COX2 impulsa la sobreproducción de prostaglandinas (sobre todo prostaglandina E2) y tromboxanos, lo que resulta en angiogénesis, proliferación e invasión a través de diversas moléculas vías comunes a la PSCC52 relacionada con el VPH. Las alteraciones de genes somáticos son otra propuesta de vía genómica de la carcinogénesis no mediada por VPH, que ocurre a través de amplificaciones del número de copias de genes, deleciones, mutaciones, pérdida de heterocigosidad y/o cambios epigenéticos^{53,54}. Algunos de los genes supresores de tumores implicados en estos mecanismos son el p16INK4a– ciclina D-Rb y las vías p53, que ilustran la confluencia de los caminos del cáncer de pene VPH dependiente y no VPH dependientes, ofreciendo oportunidades únicas para desarrollar terapias dirigidas contra estos mecanismos de carcinogénesis.

I.V Inmunosupresión y la asociación con VPH

La inmunosupresión crónica es un factor de riesgo importante para la persistencia de la infección causada por el VPH. Las verrugas vulgares, así como los condilomas son

lesiones con alta prevalencia e incidencia en pacientes con inmunosupresión (IS), cuyas lesiones suelen ser crónicas, en topografías atípicas, y recalcitrantes al tratamiento; el tipo y grado de inmunosupresión impacta en la frecuencia de lesiones intraepiteliales de bajo grado y de alto grado; por ejemplo, la prevalencia de condilomas y verrugas vulgares es mayor en trasplantados de pulmón y corazón en comparación con trasplante hepático. Los pacientes con VIH tienen hasta 10 veces más riesgo de tener condilomas genitales comparados con población general, con una prevalencia de lesiones hasta del 50% en hombres con VIH. La incidencia de carcinoma escamoso cutáneo y en genitales es mayor en trasplantados de órgano sólido comparados con otros tipos de IS. La cronificación de las lesiones de bajo grado y su comportamiento recalcitrante conducen al desarrollo de lesiones premalignas como lesiones intraepiteliales de alto grado y CEC in situ.¹²

I.VI Cáncer de pene dependiente de VPH

La prevalencia del VPH reportada en pSCC va del 30% al 70%.^{5,222} La incidencia de la asociación a infección por VPH varía en el mundo. En México, el principal genotipo implicado es el 16, 52 y el 18. Hasta en el 27% de los casos se puede asociar a múltiples genotipos²³. La clasificación de la OMS establece diferencias entre el pSCC asociado y no asociado a VPH, enfatizando su importancia etiológica y probablemente impacto pronóstico²⁴.

Se ha descrito que el pSCC asociado a VPH afecta a hombres más jóvenes, con un pico de incidencia en la tercera década de la vida, particularmente en hombres que tienen sexo con hombres. La presentación clínica es distinta, predominando la presentación

multifocal con papulosis Bowenoide y la eritroplasia de Queyrat. En la presentación clínica de papulosis bowenoide se ha asociado a los serotipos VPH (1,6,11, 16,18, 31-35,39, 42, 48, 51,54, 57,67) mientras que en la eritroplasia de Queyrat a isotipos diferentes VPH (8,16,18,39, 51) ⁴.

El pSCC asociado a VPH, muestra diferencias histológicas como mayor prevalencia de reacción en cadena de polimerasa (PCR) positivas para VPH serotipos 16, 18, 31, y 33 para carcinoma *in situ* (82% vs 17%) en comparación con carcinomas invasores; existen diferencias en la expresión de p16 en el tejido tumoral el cual es considerado un marcador subrogado de infección por VPH en pSCC *in situ* vs invasor².

Se han descrito diferencias pronósticas de acuerdo con el subtipo histológico. El pSCC basaloide es el más común, generalmente no asociado a VPH, es una neoplasia poco diferenciada, con un curso clínico agresivo y mayor riesgo de metástasis linfáticas tempranas; a diferencia del carcinoma condilomatoso, el cual tiene un buen pronóstico, tiene atipia nuclear y una asociación a VPH de alto riesgo.

Existe evidencia que sugiere un comportamiento clínico y pronóstico distinto del pSCC asociado a la infección por el VPH, del no asociado; se ha reportado que los tumores relacionados con el VPH pueden ser diagnosticados en estadios más tempranos (*in situ*) y tener un menor riesgo de enfermedad metastásica.^{22 25,26}

Se consideran factores histológicos de buen pronóstico: el pSCC verrucoso, condilomatoso, con bajo grado de diferenciación, con expresión alta de p16 (infección por

VPH y marcador de proliferación), y baja expresión de p53 (gen supresor de tumores), y Ki-67 (marcador de proliferación). Sin embargo, existen controversias con relación al factor pronóstico de p16, numerosos estudios indican que la expresión de p16 (asociación con VPH tiene un mejor pronóstico). Sin embargo, los resultados aún no son concluyentes.

(Tabla 1)

Tabla 1: Impacto pronóstico de marcadores histológicos subrogados de infección por Virus de papiloma humano en el carcinoma de células escamosas de pene.

Estudio	Marcador	Impacto pronóstico
27	Expresión de p16	Impacto no significativo en supervivencia
28	Expresión de p16	Correlaciona con mayor supervivencia global y cáncer específica
29	Expresión de p16	La ausencia de expresión de p16 correlaciona con metástasis ganglionar.
30	Presencia de coilocitos Expresión de p16	Expresión de p16 correlaciona de forma significativa con supervivencia cáncer específica, (RR de P16 0.44); Coilocitos RR 0.24 Estadio RR 3.54

*(abreviaciones): RR (riesgo Relativo);

I.VII Diagnóstico

El diagnóstico de pSCC se realiza por confirmación es histológica, a través de una biopsia incisional o con sacabocados en lesiones sospechosas pequeñas; para lesiones más grandes y lesiones glandulares con una biopsia por escisión; y para lesiones en el prepucio, con circuncisión.

En las últimas décadas se han buscado marcadores biológicos que puedan predecir el riesgo de metástasis ganglionar y a distancia. Existen marcadores histológicos de proliferación como Ki 67, P16, TP53, marcadores de inestabilidad genética usando hibridación genómica, así como la expresión de p16 en tejido, el cual es un marcador subrogado de infección por VPH aceptado. Sin embargo, se ha observado que la sobreexpresión de este marcador está presente en el 15% de los carcinomas de pene no asociados a VPH debido a la hipermetilación del pSCC en la región promotora que inactiva p16 y no precisamente ocasionado por infección a VPH.²

I.VIII Tratamiento

Las recomendaciones para el tratamiento del pSCC in situ - como la enfermedad de Bowen y eritroplasia de Queyrat - (cTis / cTa, cT1 y cT2) de acuerdo a la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ³¹ son modalidades tópicas y/o quirúrgicas. Las opciones de tratamiento tópico son: 5- Fluorouracilo, imiquimod; sólo o en combinación con tratamiento quirúrgico: escisión local con cirugías preservadoras de tejido en etapas tempranas, la glandectomía, circuncisión o cirugía de Mohs, o bien cirugías radicales como penectomía. ³². La resección local se asocia con mejores resultados en la calidad de vida. Otras terapias alternativas incluyen la terapia con láser fraccionado CO2. La penectomía parcial o total sigue siendo la técnica de elección para la enfermedad cT2 +, y el tratamiento basado en RT se reserva para los candidatos no quirúrgicos o los que rechazan la cirugía³²

En ocasiones es necesaria la modificación del régimen de inmunosupresión, trabajando de forma conjunta con un equipo multidisciplinario, debido a que se debe de

considerar el riesgo de rechazo del injerto.¹¹ La EAU recomienda en pacientes con trasplante de órganos sólidos, una reducción del tratamiento inmunosupresor cuando se desarrollan múltiples cánceres de piel por año o con cánceres de piel de alto riesgo; una reducción moderada cuando el paciente presente más de 25 cánceres de piel / año o cáncer de piel con un 10% de riesgo de mortalidad a 3 años de seguimiento; y una reducción severa debe considerarse sólo en los casos de cáncer de piel que comprometan la vida del paciente.³³ En casos seleccionados, se recomienda el cambio de azatioprina en el esquema inmunosupresor por micofenolato de mofetilo ya que este fármaco ha demostrado factores protectores.³⁴

I.IX Márgenes quirúrgicos como marcadores pronósticos

Recientemente se ha establecido la definición de márgenes histológicos negativos como la ausencia de neoformación con al menos un margen de 1 mm del borde o lecho quirúrgico². Está descrito que la escisión local se asocia con mayor frecuencia a presentar márgenes positivos en comparación con cirugías radicales como la penectomía (parcial o total). No se reportan desenlaces diferentes en cirugías radicales vs resección local, aún con márgenes positivos post quirúrgicos; esto debido a que se ha reportado que la tasa de recurrencia local en el cáncer de pene es baja (<5%) y aparentemente no impacta de forma significativa en la supervivencia específica asociada a cáncer de pene. No obstante, el papel pronóstico de los márgenes positivos residuales aún no está claro².

I.X Factores pronósticos histológicos en el pSCC

Los marcadores pronósticos en pSCC son la invasión linfovascular tumoral, invasión perineural, el subtipo histológico y las metástasis ganglionares y a distancia. Las metástasis ganglionares positivas representan el principal factor pronóstico en el pSCC. **(Tabla 2)**

La presencia de metástasis ganglionares loco -regionales positivas se han descrito en tumores con invasión > 2 cm, poco diferenciados; el tener involucramiento ganglionar confiere una supervivencia del 30% a 5 años de seguimiento, con peor pronóstico al tener involucro de ganglios pélvicos. Las metástasis a distancia resultan de diseminación vascular, afecta frecuentemente pulmón e hígado y con menor frecuencia, hueso, cerebro, piel, riñón, corazón.⁴

Se consideran factores de mal pronóstico histológico el subtipo basaloide con alto grado de diferenciación, expresión elevada de PD-1/PD-L1, MYC, Ki 57 y p53. La expresión de p53 está asociada a riesgo de invasión ganglionar y metástasis a distancia, es positivo en pSCC asociado y no asociado a infección por VPH, sin embargo, comúnmente es negativo en pSCC asociado a VPH. ². Ki67 es una proteína de matriz nuclear que correlaciona con el grado de actividad proliferativa de células tumorales y por lo tanto. correlaciona con metástasis ganglionar y mortalidad, confiere peor pronóstico. **(Tabla 2)**

Tabla 2. Factores pronósticos del carcinoma de células escamosas de pene (pSCC).

Factor	Buen pronóstico	Mal pronóstico	Referencia
Histología	CEC verrucoso o con pseudohiperplasia Bajo grado de diferenciación	CEC basaloide Invasión perineural Carcinomas bien diferenciados	2
Expresión de p16 (asociación VPH)	Alta expresión	Baja expresión	2
Expresión de p 53	Baja expresión	Alta expresión	2
Involucro ganglionar	Negativo	Positivo	2
Invasión Vascular	Negativa	Correlaciona con riesgo de metástasis ganglionar	4
Metástasis ganglionares	Ausente	Supervivencia del 30% a 5 años de seguimiento	4

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA

II.I Justificación

El cáncer de pene representa una enfermedad poco frecuente, pero con repercusiones importantes en la función sexual y supervivencia del paciente masculino de no diagnosticarse en etapas tempranas. En países en vías de desarrollo la incidencia es más elevada, al igual que la infección por VPH el cual representa un agente conocido como factor de riesgo para el desarrollo de la neoplasia. En un centro de referencia de tercer nivel se analizó la casuística acumulada del cáncer de pene, observando una incidencia elevada de casos en pacientes con inmunosupresión crónica (IS). Poco se ha estudiado de los factores inmunológicos y el curso clínico en nuestro medio, lo cual puede sentar bases para un mejor entendimiento de la enfermedad y su manejo ulterior.

II.II Objetivos

Objetivo general

Describir la presentación clínica, la prevalencia de VPH, la evolución clínica y el pronóstico entre pacientes con inmunosupresión crónica y sin inmunosupresión con diagnóstico de cáncer de pene (pSCC).

Objetivos específicos

1. Comparar los isotipos de VPH determinados en las biopsias / tejidos entre pacientes con inmunosupresión crónica y sin inmunosupresión con diagnóstico de cáncer de pene (pSCC).

2. Analizar la relación entre los isotipos de VPH estratificados por riesgo entre pacientes con inmunosupresión crónica y sin inmunosupresión con diagnóstico de cáncer de pene (pSCC).
3. Comparar desenlaces clínicos entre pacientes con inmunosupresión crónica y sin inmunosupresión con diagnóstico de cáncer de pene (pSCC).

II.III Hipótesis

El pSCC en pacientes latinoamericanos con inmunosupresión (IS) tiene un mejor pronóstico y evolución clínica favorable, así como una mayor asociación con el VPH y sus isotipos de riesgo alto.

II.IV Diseño y tipo de estudio

Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, comparativo, de 31 años en hombres latinoamericanos de un centro de referencia de tercer nivel.

II.V Variables

Se consignaron las siguientes variables clínico-demográficas: edad al diagnóstico, comorbilidades previas incluyendo el antecedente de otras neoplasias no cutáneas, presencia y tipo de inmunosupresión crónica; presencia de lesiones en genitales, la extensión de cualquiera de éstas a región genital (anal, pubis y escroto), antecedente de liquen escleroso, y reporte de citologías anales.

Se consideró como inmunosupresión crónica: a los pacientes con diagnóstico de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) - independientemente de su

condición inmunológica-, receptores de órganos sólidos (ROS), inmunosupresión primaria, y finalmente inmunosupresión farmacológica por más de dos meses por enfermedades autoinmunes.

Se consideró como cáncer de pene asociado a VPH si el paciente tenía antecedente clínico documentado en el expediente de verrugas o condilomas en genitales, o bien, lesiones de alto o bajo grado, cambios histopatológicos relacionados con el VPH en la biopsia, así como cambios citopáticos y presencia de coilocitos.

II.VI Selección de la muestra

Se seleccionó una muestra de 38 pacientes masculinos de más de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer de pene valorados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) entre enero de 1989 y enero 2021. Se eliminaron aquellos pacientes con información incompleta en el expediente físico o electrónico para el análisis.

II.VII Grupos de estudio

Se recabó la información del expediente institucional físico y electrónico. Todos los datos se registraron directamente en una base de datos del Paquete Estadístico para las Ciencias de la Salud (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0).

Respecto al diagnóstico de pSCC se documentó la presentación clínica (topografía, morfología, localizado o multifocal), tiempo de diagnóstico y seguimiento, grado de invasión (*in situ* o invasor), estadio clínico-patológico, tipo de tratamientos, lesión

histológica con márgenes negativos, lesión residual (clínica y/o histológica) posterior al tratamiento quirúrgico; recurrencia en misma topografía, desarrollo de metástasis y mortalidad asociada al pSCC.

Se clasificaron en dos grupos: asociados a inmunosupresión crónica y los no asociados a inmunosupresión.

Se incluyeron todos los cánceres de pene diagnosticados en los últimos 31 años en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se realizó una investigación en el archivo clínico y electrónico del instituto recabando datos del expediente clínico y de los reportes histopatológicos.

Se excluyeron aquellos pacientes sin biopsia, o bien, pacientes cuyo seguimiento o tratamiento lo recibieron fuera del INCMNSZ.

II.VIII Aspectos éticos

Este estudio protegió los datos personales de los participantes durante todo el proceso de recolección y análisis de datos. Cuenta con aprobación por parte del Comité de Ética del INCMNSZ.

II.IX Instrumentos

A todas las biopsias en los bloques de parafina se les realizó extracción de DNA utilizando el kit comercial *QIAmp DNA FFPE de QIAGEN* (siguiendo las instrucciones del fabricante). La calidad del ADN se verificó amplificando el gen constitutivo (G3PDH). La amplificación de los productos para VPH de alto riesgo (16,18), riesgo intermedio (31,33,45)

y bajo riesgo (6,11) se realizó utilizando cebadores específicos para los genes antes mencionados y amplificación de los productos mediante PCR utilizando la *HOT STAR Master mix de QIAGEN* en un termociclador *Veriti (Applied Biosystems)*. Se documentó la presencia de bandas acorde al tamaño de los productos presentes en un analizador de imagen de *BioRad Gel Doc RX+*. Se consideró no asociado a VPH en la ausencia de datos clínicos, patológicos o PCR negativa para VPH.

II.X Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el Paquete Estadístico para las Ciencias de la Salud (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0) Las variables dicotómicas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se expresaron en promedios y desviación estándar. Las variables cualitativas se describieron en frecuencias y las variables cuantitativas en medianas con mínimos y máximos o promedios y desviación estándar según su distribución.

Se realizó la prueba de Chi cuadrada (χ^2) para las diferencias entre los dos grupos de estudio determinados. Se utilizaron las prueba de Chi cuadrada (χ^2) y prueba exacta de Fisher y T de Student en el análisis por subgrupos. Se consideró una p significativa aquella con valor <0.05.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

III.I Características generales

Se incluyeron 38 pacientes latinoamericanos con una mediana de edad de 49 años. La mediana de seguimiento fue de 35 meses (1.5 meses a 16 años). La mayoría de los pacientes presentaron pSCC in situ (71%) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Características generales de los pacientes con pSCC por grupos de inmunosupresión (IS) vs inmunocompetentes (No-IS).

Características	Total	IS	No-IS	p< 0.05
	n=38	22 (58%)	16 (42%)	
	n (%)	n (%)	n (%)	
Edad al diagnóstico* (años)	49 (22-89)	43.50 (24- 74)	60 (22-89)	0.01*
Asociado a Liquen escleroso	3 (8)	2 (9)	1 (6)	NS
Asociado a VPH	23 (63)	21 (96)	3 (19)	0.001**
LSIL	18 (47)	17 (77)	1(6)	0.001**
HSIL	15 (40)	14 (64)	1(6)	0.001**

*Edad al diagnóstico del pSCC. ROS (Receptor de órgano sólido); LSIL (*Low grade Squamous Intraepithelial Lesion*) HSIL (*High grade Squamous Intraepithelial Lesion*); Se utilizó estadístico; * T de Student para muestras independientes, ** Prueba exacta de Fisher, *** Chi cuadrada de Pearson.

Se presentaron en más de dos sitios de forma sincrónica en la mitad de los pacientes. Los pacientes del grupo de IS tuvieron con mayor frecuencia lesiones múltiples 50% (19) vs

38% (6 pacientes) aquellos inmunocompetentes (no-IS). La topografía más frecuentemente afectada fue el glande en el 63% (24 pacientes) seguido del cuerpo de pene 42% (16), surco balano prepucial 32% (12 pacientes).

Las morfologías clínicas más frecuentes fueron eritroplaquia en 10 pacientes (26%) y leucoplaquia 10 casos (26%), seguidas de papulosis bowenoide en nueve pacientes (24%) y, ulceración en 7 pacientes (18%); la presentación más rara fue la forma verrugosa hasta en 4 pacientes. La mediana de tiempo de evolución del pSCC fue de 12 meses (1 -72 meses) al momento del diagnóstico.

La mayoría de los pacientes tuvieron pSCC in situ hasta en un 71% (21 pacientes) vs pSCC invasor 29% (11 pacientes). A destacar que en el grupo de inmunosupresión no se documentó ningún caso de pSCC invasor, ni la presencia de metástasis ganglionar o pulmonar. El grupo de pacientes inmunocompetentes tuvo una prevalencia de pSCC in situ de 31% (5 pacientes) mientras que en la forma invasora predominó hasta en un 69% (11 casos). La mayoría de los pSCC invasores se diagnosticaron en estadio IV en siete pacientes y cuyo sitio de metástasis más frecuente fue ganglionar en el 38% de los casos (6 pacientes).

El tratamiento realizado con mayor frecuencia fue el quirúrgico como monoterapia en 37% de los casos (14 pacientes), seguido de tratamiento combinado (tópico y quirúrgico) hasta en 34% (13 pacientes); quimioterapia en 8 pacientes (21%); radioterapia en cinco pacientes y tratamiento tópico exclusivo solo en un paciente. 18% de los pacientes requirieron más de una intervención quirúrgica.

Para el análisis se dividieron en dos grupos: pSCC asociado a inmunosupresión crónica (IS) conformado por 22 pacientes (58%). Y un segundo grupo de pSCC no asociado a inmunosupresión (no-IS) constituido por 16 pacientes (42%).

Cinco pacientes (13%) tuvieron antecedente de otras neoplasias además del pSCC: 1 paciente con melanoma, 2 con hepatocarcinomas, 1 caso con adenocarcinoma de duodeno y 1 paciente con sarcoma de Kaposi. Las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica en el 18 y 13 % de los pacientes respectivamente. En el 8% de los pacientes (3) el pSCC se asoció a liquen escleroso. No se observaron diferencias significativas al analizar por grupos en dichas comorbilidades.

III.II Análisis por subgrupos

Grupo asociado a IS crónica

Se incluyeron 22 (58%) pacientes con inmunosupresión crónica. La mediana de edad fue de 43.5 (24- 74) años. El tipo de inmunosupresión más frecuente fue infección por VIH en 14 pacientes (64%), seguido de trasplante renal en 4 casos (18%) (2 pacientes receptores de donador vivo y 2 receptores de donador cadavérico); 4 (18%) pacientes con uso de fármacos inmunosupresores crónico secundario a alguna enfermedad autoinmune. De estos últimos, 2 pacientes padecían miastenia gravis, uno padecía artritis reumatoide, y otro paciente esclerosis múltiple. El tipo de medicamento inmunosupresor más frecuentemente usado fue tacrolimus en el 14% de los casos (3 pacientes), micofenolato de mofetil 14% (3 pacientes), azatioprina en 2 pacientes, prednisona en el 9%, un paciente en tratamiento con ciclosporina y otro con metotrexato. Los pacientes con infección por VIH tuvieron una

mediana de CD4 de 216 (10-804) células/mm³ y todos recibieron tratamiento antirretroviral altamente efectivo.

Se documentó asociación a infección por VPH en el 96% (21 pacientes) de los casos con antecedente o presencia al momento del diagnóstico de lesiones precursoras. Dentro de estas destacaron las LSIL en el 77% de los pacientes, condilomas en hasta el 68% y HSIL 14 pacientes (64%) con afección extrapeniana la mitad de los casos, predominando el involucramiento anal 41% (9 pacientes) **(Tabla 5)**.

En este grupo la presentación clínica más frecuente fueron las lesiones multifocales en el 59% de los pacientes. Las morfologías más frecuentes fueron leucoplaquia 36% (8 pacientes) y papulosis Bowenoide hasta en el 36% (8 pacientes) seguido de la eritroplaquia en seis casos. La mediana de tiempo de evolución desde la aparición de la lesión al diagnóstico fue de 24 meses (2-72 meses).

El tratamiento recibido con más frecuencia fue el tratamiento quirúrgico combinado con tratamiento tópico en el 55% de los casos, seguido de tratamiento quirúrgico exclusivo en el 36% (8). Alrededor del 18% de los pacientes requirieron más de un procedimiento quirúrgico. El tipo de tratamiento tópico usado con más frecuencia fue imiquimod en nueve pacientes seguido de nitrógeno líquido 23% (5 casos), Effudix y Láser CO₂ o radiofrecuencia en 14% (3 pacientes).

El tipo de tratamiento quirúrgico realizado con más frecuencia fue la resección local con márgenes de 1 cm en el 59% (13), de los cuales se les realizó al 50% (11 pacientes) circuncisión y 9% (2 pacientes) glandectomía, ningún paciente requirió cirugías radicales

como penectomía ni linfadenectomía. Un paciente requirió radioterapia superficial (**Tabla 7**).

El grupo de IS posterior al tratamiento quirúrgico con resección local obtuvo márgenes negativos en tan solo 41% (9) de los casos. Dejando lesión residual (márgenes positivos) en 45% (10). A pesar de tener márgenes positivos residuales la tasa de recurrencia local fue de 27% (6) ninguno de los pacientes presentó metástasis ganglionar o a distancia. La mediana de seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta la ocurrencia de muerte o última visita para el grupo de IS crónica fue de 48 meses (mínimo 3- máximo 195 meses).

Tabla 5. Presentación clínica de los pacientes con carcinoma de células escamosas de pene estratificado por grupos inmunosupresión vs inmunocompetentes

Características	General	IS	Non IS	p< 0.05
	n=38 (100%)	n=22 (58%)	n= 16 (42%)	
Lesión única	19 (50)	9 (40.9)	10 (63)	0.189*
Lesiones múltiples	19(50)	13 (59)	6 (38)	0.189*
LIE extra peneanas	13 (34)	11 (50)	2 (13)	0.03**
Lesiones anales	10 (26)	9 (41)	1(6)	0.02**
Morfología				
Eritroplaquia	10 (26)	6 (27)	4 (25)	1*
Leucoplaquia	9 (24)	8 (36)	1(6)	0.05**
Papulosis Bowenoide	9 (24)	8 (36)	1 (6)	0.05**
Úlcera	7 (18)	0	7 (44)	0.001**
Verrugoso	4 (11)	2(9)	2 (13)	1**

* Se utilizó Chi cuadrada; ** Prueba exacta de Fisher, se considera como significativo p<0.05. IS (inmunosupresión) No-IS (no inmunosupresión), LIE (lesiones intraepiteliales).

Descripción del grupo inmunocompetente (No-IS)

Se incluyeron 16 pacientes (42%) con una mediana de edad al diagnóstico de 60 años (22-89 años). Las comorbilidades más frecuentes fueron: DM2 en un 31% (5), 3 pacientes tenían antecedente de otras neoplasias, 13% HAS y enfermedad renal crónica en dos pacientes.

En el grupo de No-IS la presentación localizada fue la más frecuente hasta en un 63% (10 casos). La forma ulcerativa (44%) seguida de eritroplaquia (25%) y la forma verrugosa en un 13% fueron las morfologías más frecuente fue.

La mediana de tiempo de evolución desde la aparición de la lesión al diagnóstico fue de 10 meses (1-30 meses).

El tratamiento realizado con mayor frecuencia en el grupo no-IS fue el tratamiento quirúrgico en el 38% de los casos, requiriendo más de un procedimiento quirúrgico en el 44% (7 pacientes) de los casos. El tipo de cirugía más realizada fue resección local en el 50% de las cuales cinco pacientes fueron sometidos a circuncisión y 3 pacientes a glandectomía. En el 37% de los pacientes se le realizaron cirugías más invasivas como penectomía y 4 pacientes fueron sometidos a linfadenectomía inguinal. Sólo un paciente recibió tratamiento combinado con resección local e imiquimod. El 50% de los casos requirió quimioterapia y 25% radioterapia (**Tabla 8**).

En los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico se lograron márgenes negativos en tan solo 12%, en el 62% de los casos quedaron márgenes positivos, con una frecuencia

del 38% (6) de recurrencia local. La mitad de dichos casos se documentaron metástasis al momento del diagnóstico o en la evolución y 38% (7 pacientes) murieron por causas no relacionadas al pSCC (**Tabla 9**). La mediana de seguimiento desde el momento del diagnóstico hasta la ocurrencia de muerte o última visita para el grupo de non- IS fue de 25.50 meses (mínimo 2- máximo 68).

III.III Comparación entre pSCC asociado a IS vs no-IS

Al comparar los pSCC en el grupo con IS respecto a los no-IS se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: diagnóstico a edades más tempranas 43 vs 60 años; mayor asociación al VPH (63% vs 19%); mayor asociación con isotipos de VPH de riesgos intermedio y alto; mayor frecuencia de lesiones escamosas intraepiteliales tanto de bajo, como de alto grado (LSIL, HSIL) previas o concomitantes al diagnóstico; y distinta presentación clínica, lesiones multifocales con distintos tiempos de evolución (**Tabla 4**).

Se realizaron determinaciones de isotipos de VPH dentro de los pacientes con características clínicas o histopatológicas compatibles con la infección viral de los cuales fueron 23 pacientes de los cuales el 91% de los pacientes formaban parte del grupo IS. Con base en una estratificación por grupos de riesgo, 18 pacientes (85%) del grupo IS tuvieron isotipos positivos de alto riesgo (VPH 16, 18) y 20 pacientes (95%) de riesgo intermedio y bajo. Solo un paciente en el grupo de pacientes no-IS tuvo isotipos de riesgo alto e intermedio mientras que el 100% tuvo determinaciones de isotipos de bajo riesgo (**Tabla 6**).

Tabla 6. Determinación de isotipos de VPH por grupos inmunosupresión vs inmunocompetentes.

Isotipos VPH	Total	IS	No-IS	p< 0.05
	n=23	n=21 (91%)	n= 3 (13%)	
Alto riesgo (16, 18)	19 (82%)	18 (85%)	1 (33%)	0.01*
Riesgo intermedio (31, 33, 45)	21 (91%)	20 (95%)	1 (33%)	0.03*
Bajo riesgo (6, 11)	22 (95%)	20 (95%)	3 (100%)	0.189**

En el grupo de IS se observó mayor asociación con lesiones escamosas múltiples intraepiteliales extra penianas (escroto, pubis y anal) al momento del diagnóstico de pSCC 50% vs 13% No-IS; involucrando principalmente la región anal 41% (9 pacientes) vs 6% (1 paciente). Las formas clínicas predominantes en el grupo de IS fueron leucoplaquia (36% vs 6%) y la papulosis bowenoide (36% vs 6%). Mientras que en el grupo de No-IS la morfología más frecuente fue la forma ulcerativa 44% vs 0% (**Tabla 5**). La mediana de tiempo de latencia (tiempo de aparición de lesiones al momento del diagnóstico) al diagnóstico fue mayor en el grupo de IS 24 (2- 72) meses vs Non IS 10 meses (1-30 meses).

Respecto al grado de invasión, en el grupo con IS el 100% fueron carcinomas *in situ* vs 31% en el grupo No-IS; y ningún paciente presentó metástasis al momento del diagnóstico o durante el seguimiento (0% vs 50%). El grupo de pacientes No-IS tuvo una prevalencia de pSCC invasor del 69% (11); la mayoría de los pSCC invasores se diagnosticaron en estadio 4 44% (7 pacientes), constituyendo el principal sitio de metástasis fue ganglionar 38% (6 pacientes) y pulmonar 12% (2 pacientes) (**Tabla 9**).

Tabla 7. Estadificación y desenlaces estratificado por grupos inmunosupresión vs inmunocompetentes

Características	General	IS	Non - IS	p <0.05
	n=38 (%)	n= 22 (58%)	n=16 (42%)	
pSCC <i>in situ</i>	27 (71)	22(100)	5 (31)	0.001*
pSCC invasor	11 (29)	0	11 (69)	0.001**
Estadificación				
E1	1 (3)	0	1 (6)	NS
E2	1 (3)	0	1 (6)	NS
E4	7 (18)	0	7 (44)	NS

IS (inmunosupresión) Non IS (no inmunosupresión) E (estadio)

En el grupo de IS el tratamiento más frecuentemente usado fue el combinado (tratamiento tópico y quirúrgico) (55% (12), el tratamiento tópico utilizado con mayor frecuencia fue imiquimod en crema 41% (9), seguido de nitrógeno líquido 23% (5); el tipo de resección quirúrgica más frecuentemente realizado fue la resección local 76 % (13/17), de los cuales 64% (11) se les practicó circuncisión; al 11% (2) glandectomía;, un paciente recibió radioterapia superficial; ningún paciente requirió penectomía, linfadenectomía ni tratamiento sistémico con quimioterapia (**Tabla 8**).

Tabla 8. Tratamiento administrado a los pacientes con Cáncer de Pene estratificado por grupos inmunosupresión vs inmunocompetentes.

Tratamiento	General n=38 (100%)	IS n=22 (58%)	Non IS n= 16 (42%)	p< 0.05
Tópico únicamente	1(3)	1(5)	0	0.002*
Nitrógeno Líquido	5 (13)	5(23)	0	0.05**
Imiquimod	10 (26)	9 (41)	1 (6)	0.023**
Effudix	3 (8)	3 (14)	0	0.243**
Láser CO2 o Radiofrecuencia	3 (8)	3 (14)	0	0.243**
Tratamiento combinado (Tópico y Quirúrgico)	13 (34)	12(55)	1 (6)	0.002*
Quirúrgico únicamente	14 (37)	8 (36)	6 (38)	0.002*
Más de un procedimiento quirúrgico	7 (18)	4 (18)	7(44)	0.235*
Resección Local	13 (34)	13 (59)	8 (50)	NS
Circuncisión	16 (42)	11 (50)	5 (31)	0.248*
Glandectomía	5 (13)	2 (9)	3 (19)	0.632**
Penectomía	6 (16)	0	6 (37)	0.003**
Linfadenectomía	4 (11)	0	4 (25)	0.025**
Quimioterapia	8 (21)	0	8 (50)	0.001**
Radioterapia	5 (13)	1(5)	4(25)	0.13**

IS (inmunosupresión) Non IS (no inmunosupresión)

** Se utilizó estadístico de Pearson; ** Prueba exacta de Fisher, se considera como significativo p<0.05.

En el grupo *Non-IS* el tratamiento más frecuentemente usado fue quimioterapia 50%, seguido de tratamiento quirúrgico exclusivo en el 38% (6 pacientes) y el tratamiento quirúrgico combinado: 1) tratamiento quirúrgico y tópico 6% (1); y 2) Tratamiento quirúrgico + Quimioterapia 31% (5 casos). La cirugía realizada con mayor frecuencia fue penectomía 38% (6) de los cuales 25% (4) requirieron linfadenectomía; se realizó circuncisión en el 31% (5) y glandectomía 18%. En el grupo de *Non-IS* la quimioterapia usada en los pacientes con pSCC Estadio clínico III y IV fue Paclitaxel, Ciclosfamida y Cisplatino 31% (5) y 5 FU + Cisplatino 19% (3).

Al evaluar la respuesta terapéutica estratificado por grupos se observan las siguientes diferencias estadísticamente significativas: los pacientes con pSCC e IS a) no presentaron en ningún caso metástasis (0% vs 50%); b) tienen menor frecuencia de mortalidad 5% vs 38%, sin embargo, la única muerte asociada a pSCC se documentó en el Grupo de IS. c) Presentan con mayor frecuencia márgenes negativos post resección quirúrgica local o penectomía en IS 41% vs No- IS 12%; con tendencia a la significancia estadística (p 0.045). No se observan diferencias en la frecuencia de lesión residual (márgenes positivos y/o lesión clínica residual) (45% vs 62%); ni en recurrencia local (27% vs 38%) (**Tabla 9**).

Tabla 9. Desenlaces y respuesta a tratamiento

Tratamiento	General n=38 (100%)	IS n=22 (58%)	Non IS n= 16 (42%)	p< 0.05
Respuesta a tratamiento				
Márgenes Negativos	11(29)	9 (41)	2 (12)	0.045**
Lesión residual*	22 (52)	12 (45)	10 (62)	NS
Recurrencia local	12(32)	6 (27)	6 (38)	0.334*
Metástasis Ganglionar o Pulmonar	8(21)	0	8 (50)	0.001**
Muerte	8 (21)	1 (5)	7 (38)	0.012**

IS (inmunosupresión) No-IS (no inmunosupresión)

* Lesión residual (clínica y/o histológica) ** Se utilizó estadístico de Pearson; ** Prueba exacta de Fisher, se considera como significativo p<0.05.

CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN

La rareza del cáncer de pene plantea desafíos específicos. Si bien en países industrializados la prevalencia de esta enfermedad es muy baja, en países en vías de desarrollo como el nuestro se han documentado incidencias variables que dependen de factores de riesgo de los cuales destaca la infección de virus de papiloma humano entre otros. Lo anterior representa un elemento crucial ya que con el incremento población la carga de las lesiones cutáneas relacionadas al VPH continuará en aumento. Se estima que en la población latinoamericana existe una prevalencia de infección por VPH tan elevada como del 85%¹.

La prevalencia del VPH reportada en pSCC es en promedio del 40-50% en distintas series⁵. El diagnóstico de infección por el VPH en pSCC de pene en inmunosupresión es frecuente (30-70%). Se ha visto que el pSCC asociado a VPH se diagnostica en hombres más jóvenes a diferencia de el que no es inducido por el virus. Tiene un curso crónico en la forma de condilomatosis persistentes y refractarios a tratamiento, con mayor prevalencia de lesiones intraepiteliales de alto y bajo grado (HSIL y LSIL).^{24,7}

En esta serie se presentó la experiencia de un centro de tercer nivel de referencia en 38 pacientes valorados en un periodo de 30 años y en los cuales fueron interesantes los hallazgos documentados al subdividir la población afectada en aquella que presentó un estatus de inmunosupresión crónica y de aquellos inmunocompetentes.

La inmunosupresión crónica confiere mayor riesgo de neoplasias como el carcinoma de células escamosas y carcinoma basocelular asociados a infección por VPH. En cuanto a

riesgos específicos de pSCC, se encuentran los siguientes escenarios: para VIH tiene un riesgo relativo (RR) de 5¹¹; en aquellos pacientes con neoplasias hematológicas un RR de 8¹⁶; mientras que los receptores de trasplante de órgano sólido hasta un RR de 65 -250 veces^{16,21} en comparación con la población general. De igual forma, este subgrupo de pacientes tiene mayores tasas de recurrencias reportadas en la literatura del 2% y mortalidad del 41%¹⁷. Los pacientes con IS tienen mayor riesgo de desarrollar pSCC en genitales con un OR de 3.01 respecto a los pacientes sin inmunosupresión, así como un riesgo aumentado de transformación maligna en lesiones intraepiteliales de alto grado⁹.

Dentro de las determinaciones de los isotipos de VPH se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los oncotipos de alto riesgo y riesgo intermedio en el análisis de subgrupos en los pacientes con inmunosupresión crónica a diferencia del grupo inmunocompetente. Sin embargo, a la fecha existen controversias en el pronóstico y fisiopatología del pSCC entre la población crónicamente inmunosuprimida versus la población general. Se ha reportado que los tumores relacionados con el VPH pueden ser diagnosticados en estadios más tempranos (PeIN), con mayor tiempo de latencia de hasta dos años, y un menor riesgo de enfermedad metastásica.^{22,25,26} El mecanismo que explica el mayor riesgo de los pacientes con IS de progresión a pSCC no se encuentra bien determinado. Se han propuesto como factores de riesgo el uso de fármacos inmunosupresores o bien, que la enfermedad de base *per se*, condicione una disminución en la capacidad de aclaramiento de nuevas infecciones de VPH, por lo tanto, la probabilidad de reactivación o infección latente aumente, lo cual pueda facilitar la génesis tumoral⁸.

Dentro del grupo de pacientes con inmunosupresión crónica todos los pacientes presentaron PeIN. Una implicación importante en el contexto del carcinoma de pene in situ radica en las opciones terapéuticas y el pronóstico en la supervivencia de instaurarse un manejo a tiempo en la enfermedad localizada. Las distintas autoridades internacionales proponen que se realice un manejo conservador que abarque intervenciones tópicas y/o quirúrgicas preservadoras de órgano y función sexual³².

Pese al mayor riesgo teórico de que las lesiones precursoras asociadas a VPH progresen a pSCC en el grupo con IS, en nuestro estudio se observó que pSCC asociado a IS parece tener mejor pronóstico que en el grupo de pacientes inmunocompetentes en relación con la ausencia de metástasis o progresión de la enfermedad. Esto podría explicarse debido a que las lesiones asociadas a infección por VPH como condilomas y lesiones premalignas (HSIL) advierten al médico un potencial riesgo, por lo que en este grupo se tiene un seguimiento más estrecho que permite un diagnóstico oportuno del cáncer de pene en etapas iniciales³⁷.

Pese a que se documentó en el grupo de IS un mayor porcentaje de márgenes positivos, tanto en la biopsia inicial como lesiones clínicas residuales luego del tratamiento (en poco más de la mitad de los casos) no se observan diferencias estadísticamente significativas en recurrencia local ni en riesgo de metástasis. Se han reportado en la literatura tasas de recurrencia local en el cáncer de pene tan baja como <5% y sin impacto de forma significativa en la supervivencia específica asociada a cáncer de pene.²

Dado que los resultados con relación a VPH son contradictorios, un factor determinante que modifica la presentación clínica y el comportamiento pronóstico recae en el tipo y grado de inmunosupresión.

Con el aumento de la esperanza de vida en pacientes con inmunosupresión crónica particularmente en pacientes post trasplantados de órganos sólidos y personas con infección por VIH, el cáncer asociado a infecciones virales representa una de las causas de morbilidad y mortalidad importante en este grupo de personas. Por lo que en esta población se requerirían intervenciones específicas como vacunación pre-trasplante contra el VPH, ajuste de inmunosupresión y seguimiento estrecho con inspección clínica de forma multidisciplinaria para detección de cáncer de piel y ano genital de forma temprana³⁷.

Un mejor entendimiento de la carcinogénesis inducida por VPH tiene el potencial de ofrecer futuros marcadores pronósticos y una terapia dirigida. No existe actualmente tratamiento para la infección por VPH, a excepción del tratamiento de lesiones cutáneas, de manera que los métodos de prevención y un incremento en el conocimiento de las repercusiones que tiene tanto para el paciente como para los médicos que se enfrentan a estas enfermedades son de gran importancia.

IV.I Limitaciones

Dentro de las limitaciones de este estudio destaca el carácter retrospectivo del mismo. La recopilación de la información por expedientes clínicos y la transición a expedientes electrónicos durante el periodo de tiempo de estudio tuvo impacto en la información completa disponible.

Ciertamente nuestro Instituto representa un centro de referencia para patologías complejas que puede no reflejar la realidad del resto del país. El periodo de seguimiento analizado es breve. Habrá que continuar la vigilancia del curso clínico durante mayor tiempo. Las pautas de seguimiento clínico por consulta que se realizaron en el grupo de pacientes con inmunosupresión resulto más estrecho, lo que pudo contribuir a una detección en etapas más tempranas de la enfermedad.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Los resultados del presente trabajo muestran que los pacientes con inmunosupresión crónica (IS) y cáncer de pene tuvieron un curso clínico más indolente. Durante el seguimiento clínico no presentaron tumores invasores, ni metástasis ganglionares o a distancia durante un seguimiento de alrededor de 35 meses. No se observaron diferencias en la recurrencia o remisión local entre los grupos.

El pSCC en el grupo de inmunosupresión crónica se diagnosticó a edades más tempranas con lo que fueron candidatos a un tratamiento local o preservador de órgano en una mayor proporción en comparación con el grupo de pacientes inmunocompetentes. Se observó una alta tasa de antecedentes de condilomas, y aún más alta frecuencia de LSIL anogenitales relacionadas con el VPH, que está bien caracterizado como precursor de pSCC.

Por otro lado, se observó una mayor prevalencia de VPH en las muestras histopatológicas de los pacientes con inmunosupresión crónica. Interesante resultó que de igual manera prevalecieron isotipos de VPH de alto riesgo y riesgo intermedio en este subgrupo de pacientes con cáncer de pene, a diferencia del grupo inmunocompetente.

En la actualidad persisten las controversias en relación con el pronóstico del pSCC asociado a la inmunosupresión y el pSCC inducido por VPH. La respuesta inmune montada contra la infección puede estar condicionada por la patología subyacente, los fármacos asociados y la susceptibilidad del huésped.

Finalmente, estos resultados aportan información sobre la relación que existe entre el estado inmunológico, la infección por VPH y la evolución clínica del cáncer de pene. Desde el punto de vista fisiopatogénico y clínico puede sentar pautas para futuras investigaciones traslacionales y conductas terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Douglawi, A. & Masterson, T. A. Penile cancer epidemiology and risk factors: a contemporary review. *Curr. Opin. Urol.* 29, 145–149 (2019).
2. Olesen, T. B. et al. Prevalence of human papillomavirus DNA and p16(INK4a) in penile cancer and penile intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 20, 145–158 (2019).
3. Huang T, Cheng X, Chahoud J, et al. Effective combinatorial immunotherapy for penile squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2020; 11: 2124.
4. Hakenberg OW, Dräger D, Erbersdobler A. Pathology, Molecular Biology, and Prognosis of Penile Squamous Cell Carcinoma: What Can We Learn from the Specimen? *European Urology Supplements* 2018; 17: 138–145.
5. Nadhan KS, Larijani M, Abbott J, et al. Prevalence and Types of Genital Lesions in Organ Transplant Recipients. *JAMA Dermatol* 2018; 154: 323–329.
6. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 369–91; quiz 391–4.
7. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers - a brief historical account. *Virology* 2009; 384: 260–265.
8. Ertoy Baydar D, Akkaya H, Dusmez Apa D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: a clinicopathological study from a population with late circumcision. *Rom J Morphol Embryol* 2019; 60: 521–529.
9. Innocenzi D, Nasca MR, Skroza N, et al. Penile lichen sclerosus: Correlation between histopathologic features and risk of cancer. *Acta Dermatovenerol Croat* 2006; 14: 225–229.
10. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Association of penile lichen sclerosus and oncogenic human papillomavirus infection. *Int J Dermatol* 2006; 45: 681–683.
11. Wang J, Aldabagh B, Yu J, et al. Role of human papillomavirus in cutaneous squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 621–629.
12. Racial/ethnic disparities in penile squamous cell carcinoma incidences, clinical characteristics, and outcomes: A population-based study, 2004–2016. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2020; 38: 688.e11–688.e19.
13. Collins L, Quinn A, Stasko T. Skin Cancer and Immunosuppression. *Dermatol Clin* 2019; 37: 83–94.

14. Wieland U, Kreuter A, Pfister H. Human Papillomavirus and Immunosuppression. *Human Papillomavirus* 2014; 154–165.
15. Funk-Debleds P, Ducroux E, Guillaud O, et al. Subsequent nonmelanoma skin cancers and impact of immunosuppression in liver transplant recipients. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2018; 79: 84–91.
16. Zhao H, Shu G, Wang S. The risk of non-melanoma skin cancer in HIV-infected patients: new data and meta-analysis. *International Journal of STD & AIDS* 2016; 27: 568–575.
17. Velez NF, Karia PS, Vartanov AR, et al. Association of advanced leukemic stage and skin cancer tumor stage with poor skin cancer outcomes in patients with chronic lymphocytic leukemia. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 280–287.
18. Behan JW, Sutton A, Wysong A. Management of Skin Cancer in the High-Risk Patient. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 60.
19. Frierson HF, Deutsch BD, Levine PA. Clinicopathologic features of cutaneous squamous cell carcinomas of the head and neck in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Human Pathology* 1988; 19: 1397–1402.
20. De Rosa N, Paddon VL, Liu Z, et al. Nonmelanoma Skin Cancer Frequency and Risk Factors in Australian Heart and Lung Transplant Recipients. *JAMA Dermatol* 2019; 155: 716–719.
21. Ramsay HM, Fryer AA, Hawley CM, et al. Non-melanoma skin cancer risk in the Queensland renal transplant population. *British Journal of Dermatology* 2002; 147: 950–956.
22. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *Journal of Hepatology* 2001; 34: 84–91.
23. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999; 40: 177–186.
24. Eich M-L, Del Carmen Rodriguez Pena M, Schwartz L, et al. Morphology, p16, HPV, and outcomes in squamous cell carcinoma of the penis: a multi-institutional study. *Hum Pathol* 2020; 96: 79–86.
25. Martínez-Bailón C, Mantilla-Morales A, Méndez-Matías G, et al. Human papillomavirus genotypes and P16INK4A expression in squamous penile carcinoma in Mexican patients. *BMC Infect Dis* 2019; 19: 1068.

26. Jensen P, Møller B, Hansen S. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000; 42: 307.
27. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006; 119: 1078–1081.
28. Diorio GJ, Giuliano AR. The Role of Human Papilloma Virus in Penile Carcinogenesis and Preneoplastic Lesions: A Potential Target for Vaccination and Treatment Strategies. *Urol Clin North Am* 2016; 43: 419–425.
29. Ferrándiz-Pulido C, Masferrer E, de Torres I, et al. Identification and genotyping of human papillomavirus in a Spanish cohort of penile squamous cell carcinomas: Correlation with pathologic subtypes, p16INK4a expression, and prognosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2013; 68: 73–82.
30. Bethune G, Campbell J, Rocker A, et al. Clinical and Pathologic Factors of Prognostic Significance in Penile Squamous Cell Carcinoma in a North American Population. *Urology* 2012; 79: 1092–1097.
31. Poetsch M, Hemmerich M, Kakies C, et al. Alterations in the tumor suppressor gene p16 INK4A are associated with aggressive behavior of penile carcinomas. *Virchows Archiv* 2011; 458: 221–229.
32. Gunia S, Erbersdobler A, Hakenberg OW, et al. p16 INK4a is a Marker of Good Prognosis for Primary Invasive Penile Squamous Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Study. *Journal of Urology* 2012; 187: 899–907.
33. Website, www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/penile.pdf . (accessed 28 October 2020).
34. Menon H, Patel RR, Ludmir EB, et al. Local management of preinvasive and clinical T1-3 penile cancer: utilization of diverse treatment modalities. *Future Oncol* 2020; 16: 955–960.
35. Otley CC, Berg D, Ulrich C, et al. Reduction of immunosuppression for transplant-associated skin cancer: expert consensus survey. *Br J Dermatol* 2006; 154: 395–400.
36. Einollahi B, Nemati E, Lessan-Pezeshki M, et al. Skin cancer after renal transplantation: Results of a multicenter study in Iran. *Ann Transplant* 2010; 15: 44–50.
37. Wanick FBF, Teichner TC, Silva R, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: clinicopathologic study of 34 cases. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 1082–1091.

38. Novara G, Galfano A, De Marco V, et al. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nature Clinical Practice Urology* 2007; 4: 140–146.
39. Chin-Hong PV, Reid GE, AST Infectious Diseases Community of Practice. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant* 2019; 33: e13590.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flaig, T. W. et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Penile Cancer (NCCN, 2020).
2. Hakenberg, O. W. et al. EAU guidelines on penile cancer: 2023 update. *Eur Urol.* 2023 Jun;83(6):548-560.
3. Bray, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 68, 394–424 (2018).
4. Ferlay, J. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int. J. Cancer* 144, 1941–1953 (2019).
5. Favorito, L. A. et al. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int. Braz. J. Urol.* 34, 587–593 (2008).
6. Visser, O. et al. Incidence and survival of rare urogenital cancers in Europe. *Eur. J. Cancer* 48, 456–464 (2012).
7. Rando Sous, A. et al. A review of penile cancer. *Adv. Urol.* 2009, 415062 (2009).
8. Goodman, M. T., Hernandez, B. Y. & Shvetsov, Y. B. Demographic and pathologic differences in the incidence of invasive penile cancer in the United States, 1995-2003. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 16, 1833–1839 (2007).