UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Centro Médico Nacional “La Raza”

Tesis:

“COMPARACIÓN DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PENE PRIMARIO CON Y SIN EL MARCADOR PD L1 A TRAVÉS DE INMUNOHISTOQUÍMICA.”

Que para obtener el grado de **Médico Especialista** en **Urología**

Presentan:

Dr. Francisco Javier Gómez Serafín

Asesor:

Dr. Edgar Beltrán Suárez

Colaboradores

Dra. Dulce Mariana Quiroz Camacho

Dra. Macías Clavijo María de los Ángeles

Dra. Elsa Acosta Jiménez

Ciudad de México 2024

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

Hoja de Autorización de Tesis:

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Félix Santaella Torres
Profesor Titular del Curso Universitario-Jefe del Servicio de Urología
U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Edgar Beltrán Suárez
Asesor de Tesis
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Dr. Francisco Javier Gómez Serafín
Médico Residente del Cuarto Año de la Especialidad en Urología
Sede Universitaria U.M.A.E. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional “La Raza” IMSS

Número de Registro CLIS:

R-2024-3501-001

Índice

Resumen	4
Summary	5
Antecedentes específicos	6
Materiales y métodos	13
Resultados	15
Discusión	58
Conclusiones	63
Referencias bibliográficas	64
Anexos	68

Resumen

Introducción: El cáncer de pene primario es una patología relativamente rara, sin embargo, su impacto en la calidad de vida de los pacientes y su potencial mortalidad lo hacen relevante en el campo oncológico.

Objetivo: El objetivo de este estudio es analizar la sobrevida de pacientes con cáncer de pene primario en relación con la presencia del marcador inmunohistoquímico PD L1. De forma específica, se buscará establecer la prevalencia de PD L1 en una muestra de pacientes previamente estudiados y determinar el impacto de PD L1 en la sobrevida a cinco años de estos pacientes.

Metodología: El análisis estadístico incluyó el cálculo de la sobrevida mediante el método de Kaplan-Meier.

Resultados: se conformó una muestra de 49 pacientes los cuales tuvieron una edad media de 66.12 + −13.28 años, con diagnóstico de carcinoma escamoso tipo convencional carcinoma escamoso tipo convencional 71.4%, con grado histológico bien diferenciado 69.4%, estadio TNM EC2A 32.7%, la expresión de PD-L1 se reportó en el 44.9%, la sobrevida tuvo una media de 2.61±1.80 años, la mortalidad se presentó en el 42 9%, los pacientes que expresaron PD-L1 tuvieron carcinoma escamoso tipo convencional (p=0.006), grado histológico moderadamente diferenciado (p=0.005), nivel 3 de infiltración del prepucio (p=0.043), metástasis ganglionar (p=0.048), y muerte (p=0.038). La supervivencia fue menor para los pacientes que expresaron PDL-1 [3.417 (IC 95% 2.62-4.207) vs 4.070 (IC 95% 3.40-4.73), p=0.045).

Conclusiones: Los pacientes que presentan el marcador PD-L1 tienen sobrevida significativamente menor.

Palabras clave: Cáncer de pene, PD-L, Sobrevida, Inmunohistoquìmica**.**

Summary

Introduction: Primary penile cancer is a relatively rare pathology, however, its impact on patients' quality of life and potential mortality make it relevant in the oncologic field.

Objective: The aim of this study is to analyze the survival of patients with primary penile cancer in relation to the presence of the immunohistochemical marker PD L1. Specifically, we will seek to establish the prevalence of PD L1 in a sample of previously studied patients and to determine the impact of PD L1 on the five-year survival of these patients.

Methodology: The statistical analysis included the calculation of survival using the Kaplan-Meier method.

Results: A sample of 49 patients with a mean age of 66.12 + -13.28 years, with a diagnosis of conventional squamous carcinoma conventional squamous carcinoma 71.4%, with well-differentiated histological grade 69.4%, TNM stage EC2A 32.7%, PD-L1 expression was reported in 44. 9%, survival had a mean of 2.61±1.80 years, mortality occurred in 42 9%, patients expressing PD-L1 had conventional type squamous carcinoma (p=0.006), moderately differentiated histological grade (p=0.005), level 3 infiltrati on of the foreskin (p=0.043), lymph node metastasis (p=0.048), and death (p=0.038). Survival was lower for patients expressing PDL-1 [3.417 (95% CI 2.62-4.207) vs 4.070 (95% CI 3.40-4.73), p=0.045).

Conclusions: Patients presenting PD-L1 marker have significantly lower survival.

Key words: Penile cancer, PD-L, Survival, Immunohistochemistry.

Antecedentes Específicos

El cáncer de pene primario es una enfermedad rara que representa aproximadamente el 1% de todos los cánceres masculinos en los países desarrollados, pero hasta el 10% en aquellos en vías de desarrollo. (1) Es una neoplasia que se origina en el tejido del pene, un órgano externo masculino que realiza funciones de excreción y reproducción. (2)

La mayoría de los casos de cáncer de pene son carcinomas de células escamosas, que representan alrededor del 95% de todos los casos. (3) Otros tipos menos comunes incluyen el carcinoma verrucoso, el adenocarcinoma y el melanoma.

Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pene primario incluyen la falta de circuncisión en la infancia, la presencia de fimosis, la inflamación crónica, las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), y las prácticas de higiene pobres. (4)

Los síntomas comunes pueden incluir un cambio en el color de la piel del pene, engrosamiento de la piel, una lesión o úlcera persistente, y el sangrado[5]. (5) Las metástasis ocurren típicamente en los ganglios linfáticos inguinales antes de diseminarse a otras áreas del cuerpo. (3)

Las opciones de tratamiento dependen de la etapa del cáncer en el momento del diagnóstico y pueden incluir cirugía, radioterapia y quimioterapia. (6)

Factores de Sobrevida en el Cáncer de Pene Primario

La sobrevida en pacientes con cáncer de pene primario está influenciada por varios factores, que pueden ser clínicos, patológicos o relacionados con el tratamiento. (7)

1. **Etapa de la Enfermedad**: La etapa del cáncer en el momento del diagnóstico es uno de los factores más influyentes en la sobrevida. Las etapas tempranas de la enfermedad, que están localizadas y no han metastatizado, generalmente tienen un pronóstico mejor que las etapas avanzadas.

2. **Edad del Paciente**: La edad puede influir en el pronóstico del cáncer de pene. Los estudios sugieren que los hombres mayores pueden tener un peor pronóstico,

posiblemente debido a una menor resistencia a los tratamientos y a la presencia de comorbilidades.

3. **Presencia de Metástasis**: La presencia de metástasis, en particular las metástasis a los ganglios linfáticos inguinales y a sitios distantes, se asocia con un pronóstico malo.
4. **Grado Histológico**: Los tumores de alto grado tienden a ser más agresivos y están asociados con un peor pronóstico que los tumores de bajo grado.
5. **Invasión Vascular**: La invasión vascular, es decir, la presencia de células cancerosas en los vasos sanguíneos o linfáticos, puede aumentar la probabilidad de metástasis y, por lo tanto, disminuir la sobrevida.
6. **Estado del Sistema Inmunológico**: El estado del sistema inmunológico del paciente puede influir en el pronóstico. Los pacientes inmunodeprimidos, por ejemplo, a menudo tienen un pronóstico inferior.
7. **Tratamiento**: La elección y la eficacia del tratamiento, así como la respuesta del paciente a este, también son factores cruciales que afectan la sobrevida.

Inmunohistoquímica y su Utilidad en Oncología

La inmunohistoquímica (IHC) es una técnica que utiliza anticuerpos para detectar la presencia de proteínas específicas en una muestra de tejido. Se basa en el principio de que los anticuerpos se unen de manera específica a los antígenos en las células del tejido, permitiendo así la visualización de la localización de la proteína. (8)

En oncología, la IHC desempeña un papel crucial en el diagnóstico, pronóstico y toma de decisiones terapéuticas. Tiene la capacidad de identificar una amplia gama de biomarcadores en tejidos tumorales, incluyendo proteínas de proliferación celular, receptores de hormonas, antígenos tumorales y proteínas implicadas en vías de señalización celular

Diagnóstico: La IHC puede ayudar a confirmar el origen de los tumores metastásicos desconocidos y a diferenciar entre diferentes tipos de tumores que presentan

características morfológicas similares. Por ejemplo, el uso de anticuerpos contra CK7 y CK20 puede ayudar a distinguir entre adenocarcinomas de origen pulmonar, gástrico, pancreático y colorrectal.

Pronóstico: Algunos biomarcadores detectados por IHC pueden proporcionar información valiosa sobre el pronóstico del paciente. Por ejemplo, la proteína Ki-67, que es un marcador de proliferación celular, a menudo se asocia con un pronóstico más pobre en varios tipos de cáncer.

Decisiones Terapéuticas: La IHC puede influir en la elección del tratamiento al detectar la presencia de objetivos terapéuticos. Un ejemplo notable es el receptor de estrógeno en el cáncer de mama, cuya presencia puede indicar una respuesta al tratamiento con tamoxifeno.

PD L1 como Marcador Inmunohistoquímico

La proteína de muerte programada ligando 1 (PD-L1) es una molécula que juega un papel crucial en la supresión de la respuesta inmunitaria, en particular durante el embarazo, la autoinmunidad, la alergia, la infección viral y otros estados de inflamación. En oncología, PD-L1 ha ganado una gran atención debido a su papel en la supresión de la respuesta inmunitaria al cáncer. (9)

El PD-L1 se une a su receptor, la proteína de muerte programada 1 (PD-1), que se encuentra en la superficie de las células T. Esta unión resulta en la inhibición de las células T, lo que permite a las células cancerosas evitar la detección y la destrucción por el sistema inmunológico. (10)

La expresión de PD-L1 puede ser detectada en una variedad de tumores sólidos, incluyendo melanoma, cáncer de pulmón, cáncer de riñón, cáncer de vejiga y cáncer de cabeza y cuello, entre otros. (11) La IHC se utiliza comúnmente para evaluar la expresión de PD-L1 en las células tumorales y en el microambiente inmunológico del tumor.

Relevancia en Oncología

La evaluación de PD-L1 por IHC tiene una creciente relevancia en oncología debido a la aparición de terapias inmunológicas que bloquean la interacción PD-1/PD-L1, como nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab[4]. (12) Estos fármacos, conocidos como inhibidores de puntos de control inmunitario, han demostrado ser eficaces en varios tipos de cáncer.

Utilidad Pronóstica

La expresión de PD-L1 se ha correlacionado con el pronóstico en varios tipos de cáncer, aunque la relación puede variar dependiendo del tipo y la etapa del cáncer. En algunos tipos de cáncer, la expresión elevada de PD-L1 se ha asociado con un pronóstico peor, mientras que en otros, como el melanoma, se ha sugerido que puede predecir una mejor respuesta a los inhibidores de PD-1. (13)

Estudios Previos Sobre PD L1 en Cáncer de Pene Primario

El cáncer de pene primario es una neoplasia rara con un pronóstico a menudo desfavorable, particularmente en casos avanzados y metastásicos. El uso de inmunoterapias dirigidas, como los inhibidores de PD-1/PD-L1, ha surgido como un área de investigación prometedora.

Aunque el número de estudios sobre PD-L1 en el cáncer de pene es limitado debido a la relativa rareza de la enfermedad, algunas investigaciones recientes han comenzado a explorar esta área.

Un estudio publicado por Udager et al. (2018) evaluó la expresión de PD-L1 en una serie de carcinomas de pene y descubrió que la expresión de PD-L1 estaba presente en aproximadamente el 30% de los casos. (14) En este estudio, no se encontró una correlación clara entre la expresión de PD-L1 y la sobrevida del paciente.

Un estudio más reciente de Ottenhof et al. (2021) encontró que la expresión de PD-L1 estaba presente en aproximadamente el 60% de los tumores de pene primarios y que la alta expresión de PD-L1 estaba asociada con un estadio clínico más avanzado y con una peor sobrevida. (15)

Otro estudio llevado a cabo por Wang et al. (2022) encontró que la expresión de PD-L1 en las células tumorales estaba asociada con un mayor riesgo de metástasis ganglionar y una peor sobrevida global. (16)

Estos hallazgos sugieren que PD-L1 puede jugar un papel en la progresión del cáncer de pene y que la expresión de PD-L1 podría ser un biomarcador de mal pronóstico en esta enfermedad. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos y para investigar el potencial de las terapias dirigidas a PD-1/PD-L1 en el cáncer de pene.

Metodología para la Detección de PD L1 a través de Inmunohistoquímica

La inmunohistoquímica (IHC) es la técnica más utilizada para la detección de PD-L1 en muestras de tejido. Aquí se describe un enfoque general para la detección de PD-L1 a través de IHC. Sin embargo, es importante tener en cuenta que los detalles específicos de la metodología pueden variar dependiendo del tipo de tejido y del anticuerpo específico utilizado. (17)

Procesamiento de la Muestra

El primer paso en la IHC es la preparación de la muestra de tejido. Esto generalmente implica la fijación del tejido en formol y su inclusión en parafina. Las secciones delgadas de tejido se cortan luego utilizando un micrótomo y se montan en portaobjetos para su posterior procesamiento. (18)

Anticuerpo Primario

El siguiente paso es la incubación del tejido con el anticuerpo primario, que en este caso sería un anticuerpo específico para PD-L1. El anticuerpo primario se une específicamente a la proteína de interés (PD-L1) en la muestra de tejido. El tiempo y la temperatura de incubación pueden variar dependiendo del anticuerpo específico utilizado. (19)

Anticuerpo Secundario y Detección

Después de la incubación con el anticuerpo primario, el tejido se incuba con un anticuerpo secundario que está conjugado con una enzima que puede catalizar una reacción de tinción. El anticuerpo secundario se une al anticuerpo primario. Luego se agrega un sustrato que es convertido por la enzima en un producto de color que se puede visualizar bajo un microscopio. (20)

Interpretación

Finalmente, las diapositivas teñidas se examinan bajo un microscopio. La intensidad y la localización de la tinción proporcionan información sobre la cantidad y la localización de PD-L1 en la muestra de tejido. En muchos casos, la evaluación de PD-L1 se realiza utilizando un sistema de puntuación que tiene en cuenta tanto la intensidad de la tinción como el porcentaje de células teñidas. (13)

Interpretación de los Resultados de Inmunohistoquímica para PD L1

La interpretación de los resultados de inmunohistoquímica (IHC) para PD-L1 puede variar dependiendo del tipo de cáncer y del anticuerpo específico utilizado. Sin embargo, en general, se considera que un tumor es positivo para PD-L1 si una proporción significativa de las células tumorales o las células inmunitarias infiltrantes del tumor muestran tinción para PD-L1. (21)

Porcentaje de Tinción

El criterio más comúnmente utilizado para determinar si un tumor es positivo para PD-L1 es el porcentaje de células tumorales o células inmunitarias infiltrantes del tumor que muestran tinción para PD-L1. Dependiendo del tipo de cáncer y del ensayo específico utilizado, este umbral puede variar. En algunos tipos de cáncer, un tumor se considera positivo para PD-L1 si al menos el 1% de las células muestran tinción para PD-L1, mientras que en otros, el umbral puede ser tan alto como el 50%. (22)

Intensidad de la Tinción

Además del porcentaje de células que muestran tinción, la intensidad de la tinción también puede ser importante. En algunos casos, se puede utilizar un sistema de puntuación que tenga en cuenta tanto el porcentaje de células teñidas como la intensidad de la tinción. (23)

Relevancia Prognóstica y Terapéutica

La expresión de PD-L1 se ha correlacionado con el pronóstico y la respuesta a la terapia en varios tipos de cáncer. En general, se ha encontrado que la alta expresión de PD-L1 se asocia con un peor pronóstico y una menor sobrevida en muchos tipos de cáncer, aunque esta relación puede variar. (24)

Además, la expresión de PD-L1 puede ser importante para determinar la respuesta a las terapias dirigidas a PD-1/PD-L1. En algunos tipos de cáncer, se ha encontrado que los tumores que son positivos para PD-L1 son más propensos a responder a estos tratamientos. (25)

Materiales y Métodos

Diseño de investigación:

Se realizará un estudio no experimental, analítico, transversal, retrospectivo.

Lugar de estudio:

Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", UMAE Centro Médico Nacional "La Raza".

Periodo de recolección de datos:

Enero de 2019 a diciembre de 2022

Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión:

1. Pacientes diagnosticados con cáncer de pene primario, confirmado histológicamente, en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", UMAE Centro Médico Nacional "La Raza".
2. Pacientes que se sometieron a una biopsia o a una cirugía de resección de su tumor y cuyo tejido tumoral está disponible para análisis inmunohistoquímico de PD L1.
3. Pacientes mayores de 18 años.
4. Pacientes que han otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio.
5. Periodo mínimo de seguimiento de 5 años.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con cáncer de pene metastásico o secundario.
2. Pacientes que han recibido tratamiento previo para cualquier tipo de cáncer, que pueda influir en la expresión de PD L1.
3. Pacientes con enfermedades autoinmunes o que están en tratamiento inmunosupresor.

4. Pacientes que no pueden proporcionar su consentimiento informado, ya sea por problemas cognitivos, barreras idiomáticas, o cualquier otra razón que impida la adecuada comprensión del estudio.

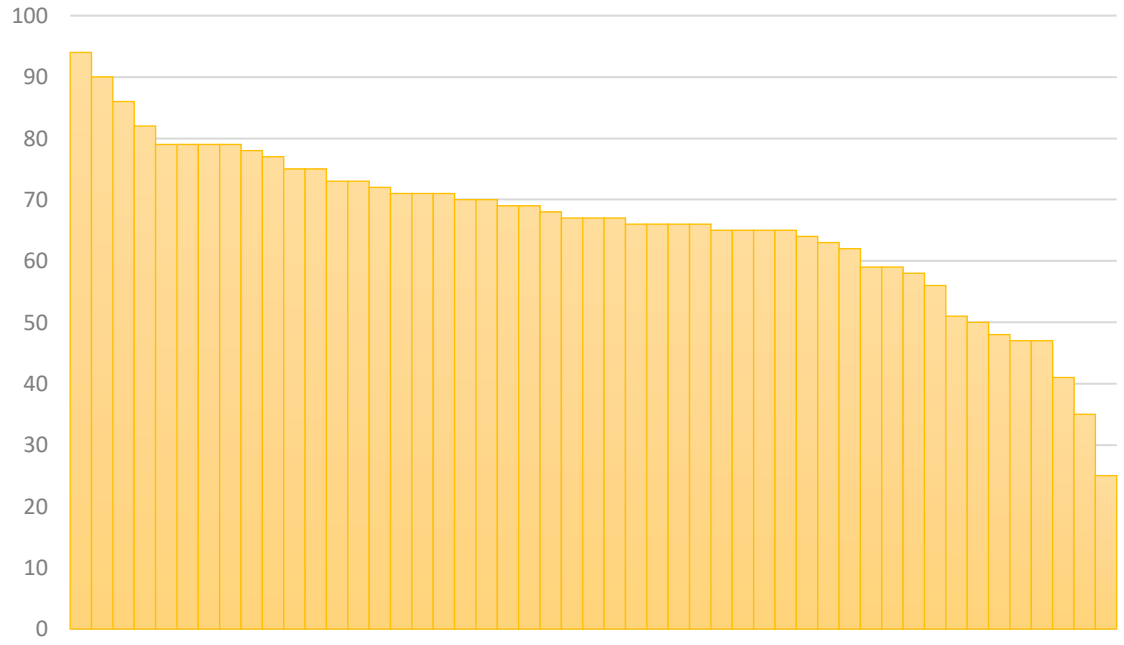
Estos criterios están diseñados para asegurar que los pacientes seleccionados para el estudio sean los más adecuados para responder a la pregunta de investigación y para minimizar la posibilidad de sesgos.

Resultados

Cuadro 1: Resumen estadístico de la edad de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Edad	49	25	94	66.12	13.286

Gráfica 1: Histograma de la edad de los pacientes en estudio

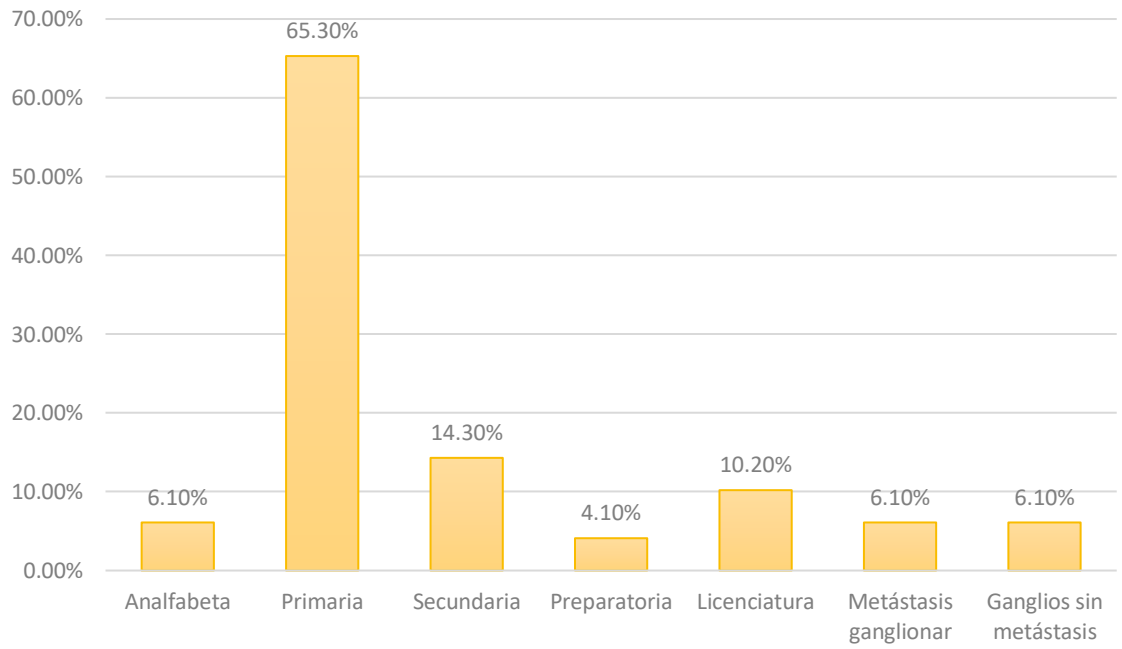


La edad de los pacientes estudiados tuvo una media de 66.12 ± 13.28 años, con un mínimo de 25 años y un máximo de 94 años.

Cuadro 2: Distribución del grado de estudio de los pacientes

		Frecuencia	Porcentaje
Grado estudio	Analfabeta	3	6.1%
	Primaria	32	65.3%
	Secundaria	7	14.3%
	Preparatoria	2	4.1%
	Licenciatura	5	10.2%
	Total	49	100.0%

Gráfica 2: Distribución del grado de estudio de los pacientes

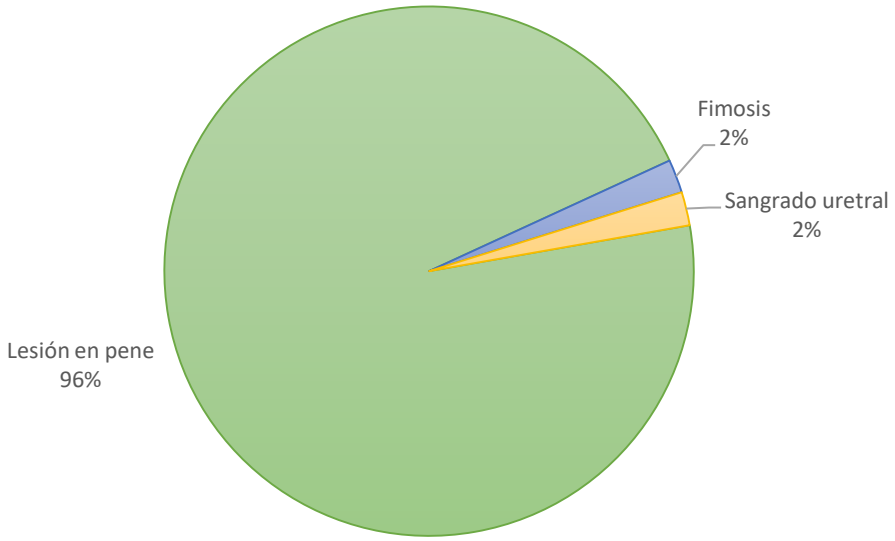


El grado de estudio más frecuente en la población fue primaria con el 65.3% (n=32), seguido por secundaria con el 14.3% (n=7), seguido por licenciatura con el 10.2% (n=5), seguido por analfabeta con el 6.1% (n=3), y por último el nivel de preparatoria con el 4.1% (n=2).

Cuadro 3: Distribución del motivo de consulta de los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Motivo de consulta	Lesión en pene	47	96.0%
	Fimosis	1	2.0%
	Sangrado uretral	1	2.0%
	Total	49	100.0%

Gráfica 3: Distribución del motivo de consulta de los pacientes estudiados

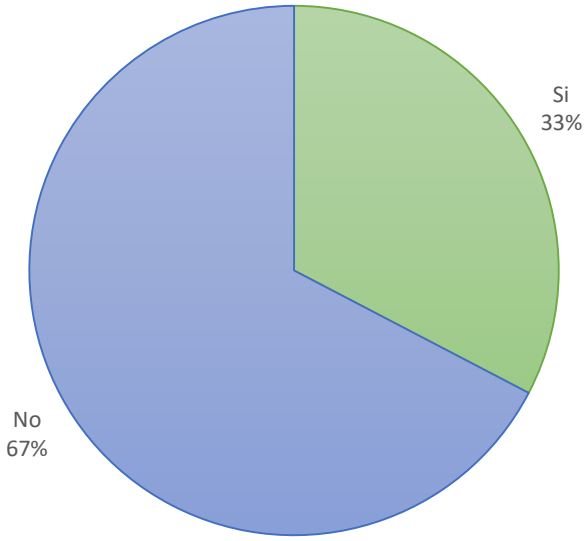


El motivo de consulta más frecuente entre los pacientes estudiados fue lesión en pene representando el 96.0% (n=47), seguido por fimosis y sangrado uretral representando el 2.0% respectivamente (n=1).

Cuadro 4: Distribución de realización de biopsia previa en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Biopsia previa	Si	16	32.7%
	No	33	67.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 4: Distribución de realización de biopsia previa en los pacientes estudiados

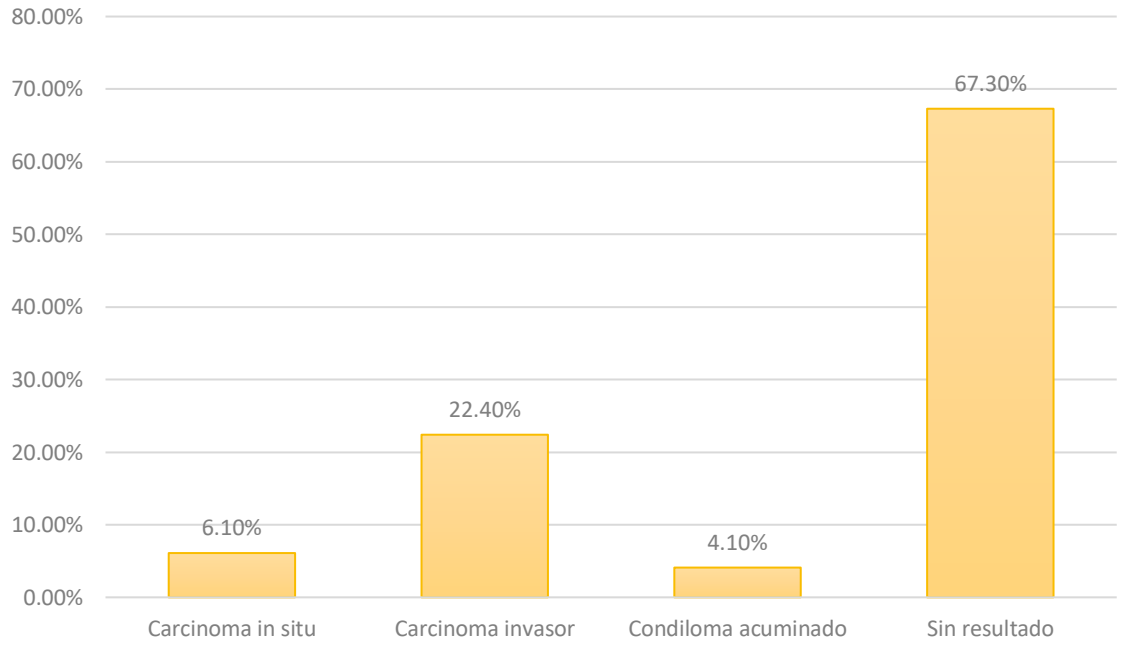


La biopsia previa fue realizada en el 32.7% (n=16) de pacientes.

Cuadro 5: Distribución del diagnóstico de biopsia previa en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Diagnóstico de biopsia previa	Carcinoma in situ	3	6.1%
	Carcinoma invasor	11	22.4%
	Condiloma acuminado	2	4.1%
	Sin resultado	33	67.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 5: Distribución del diagnóstico de biopsia previa en los pacientes estudiados

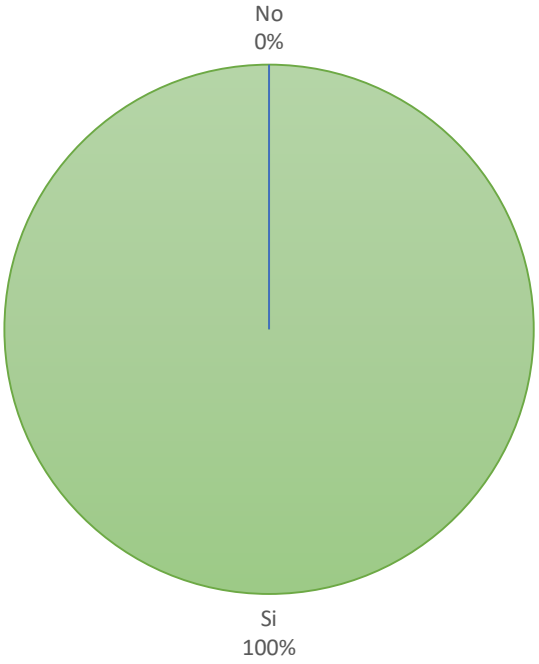


El diagnóstico en la biopsia previa más prevalente fue sin resultado en el 67.3% (n=33), seguido por carcinoma invasor en el 22.4% (n=11), seguido por carcinoma in situ en el 6.1% (n=3), y finalmente condiloma acuminado en el 4.1% (n=2).

Cuadro 6: Distribución de realización de TAC en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Realización de TAC	Si	49	100.0%
	No	0	0.0%
	Total	49	100.0%

Gráfica 6: Distribución de realización de TAC en los pacientes estudiados

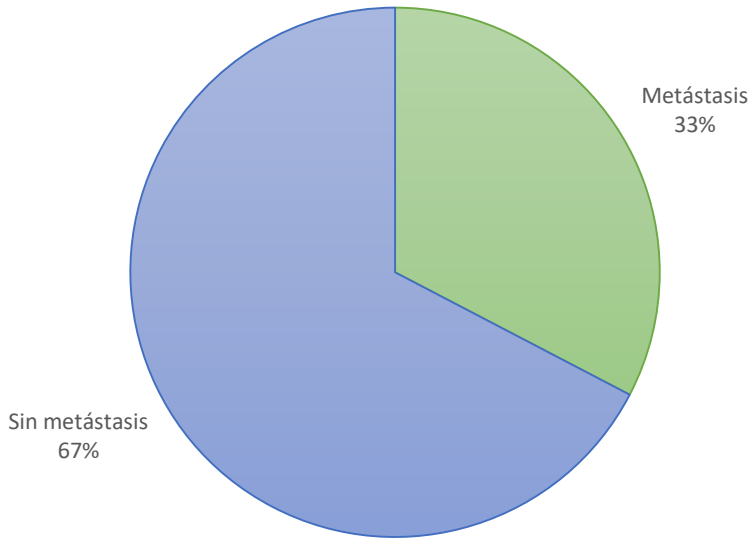


La realización de TAC se reportó en el 100% de la población (n=49).

Cuadro 7: Distribución de resultado de la TAC en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Resultado de TAC	Metástasis	16	32.7%
	Sin metástasis	33	67.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 7: Distribución de resultado de la TAC en los pacientes estudiados

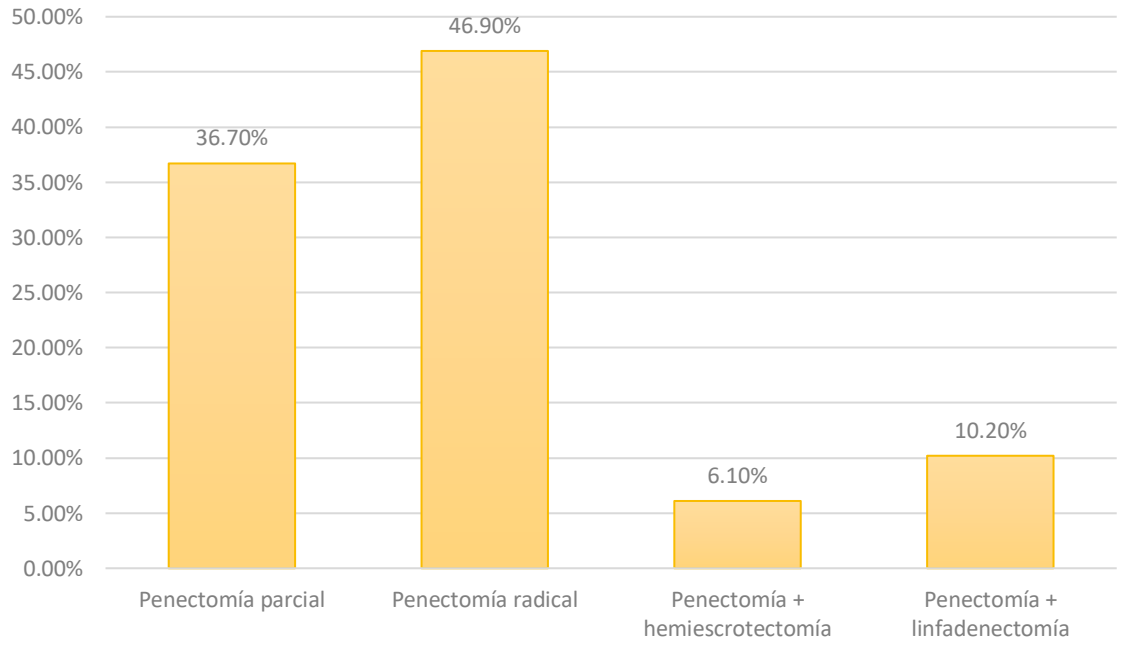


El resultado más frecuente de la TAC fue sin metástasis representando el 67.3% (n=33), mientras que las metástasis se reportaron en el 32.7% (n=16).

Cuadro 8: Distribución del procedimiento quirúrgico realizado en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Procedimiento quirúrgico realizado	Penectomía parcial	18	36.7%
	Penectomía radical	23	46.9%
	Penectomía + hemiescrotectomía	3	6.1%
	Penectomía + linfadenectomía	5	10.2%
	Total	49	100.0%

Gráfica 8: Distribución del procedimiento quirúrgico realizado en los pacientes estudiados



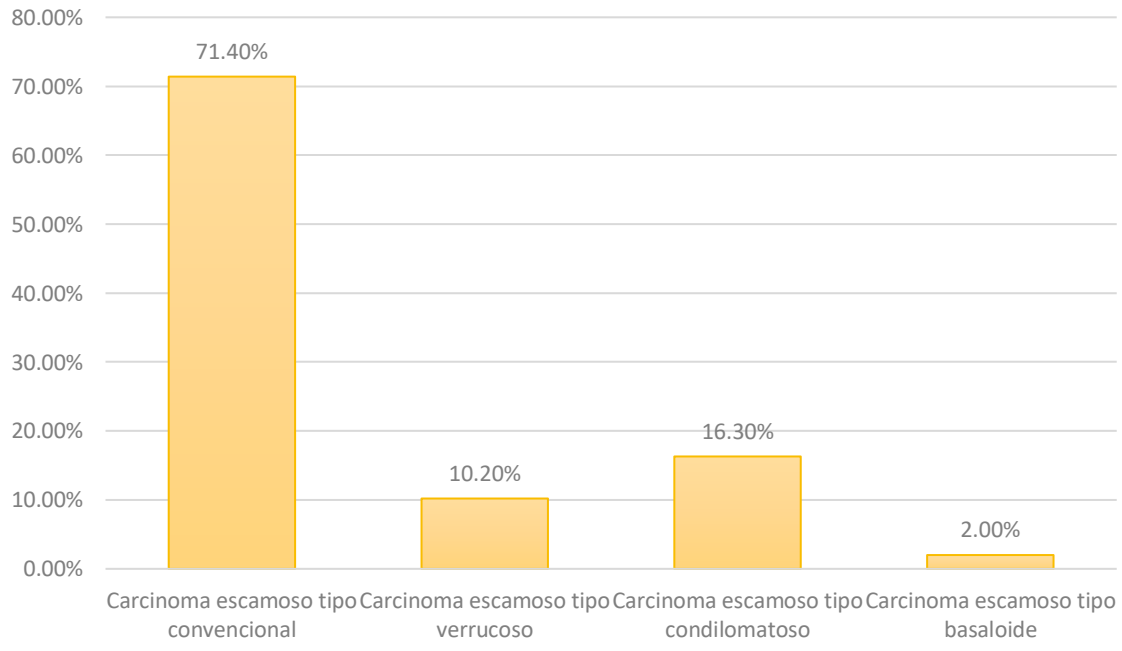
El procedimiento quirúrgico realizado más frecuentemente fue penectomía radical con el 46.9% (n=23), seguido por penectomía parcial representando el 36.7% (n=18), seguido

por penectomía más linfadenectomía representando el 10.2% (n=5), y finalmente se realizó penectomía más hemiescrotectomía en el 6.1% (n=3).

Cuadro 9: Distribución del tipo histológico en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo histológico	Carcinoma escamoso tipo convencional	35	71.4%
	Carcinoma escamoso tipo verrucoso	5	10.2%
	Carcinoma escamoso tipo condilomatoso	8	16.3%
	Carcinoma escamoso tipo basaloide	1	2.0%
	Total	49	100.0%

Gráfica 9: Distribución del tipo histológico en los pacientes estudiados

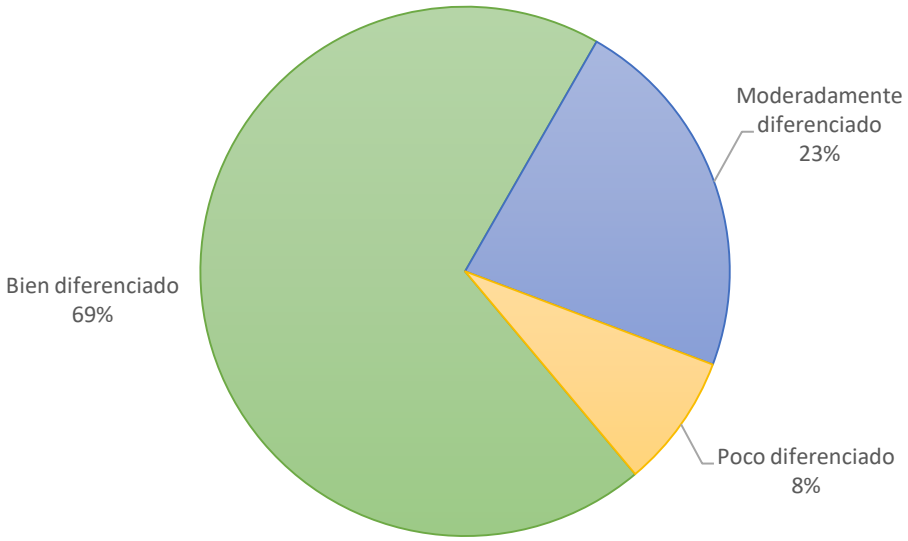


El tipo histológico más frecuentemente hallado fue el carcinoma escamoso tipo convencional con el 71.4% (n=35), seguido por carcinoma escamoso tipo condilomatoso con el 16.3% (n=8), seguido por carcinoma escamoso tipo verrucoso con el 10.2% (n=5), y finalmente se reportó carcinoma escamoso tipo basaloide en el 2.0% (n=1).

Cuadro 10: Distribución del grado histológico en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Grado histológico	Bien diferenciado	34	69.4%
	Moderadamente diferenciado	11	22.4%
	Poco diferenciado	4	8.2%
	Total	49	100.0%

Gráfica 10: Distribución del grado histológico en los pacientes estudiados

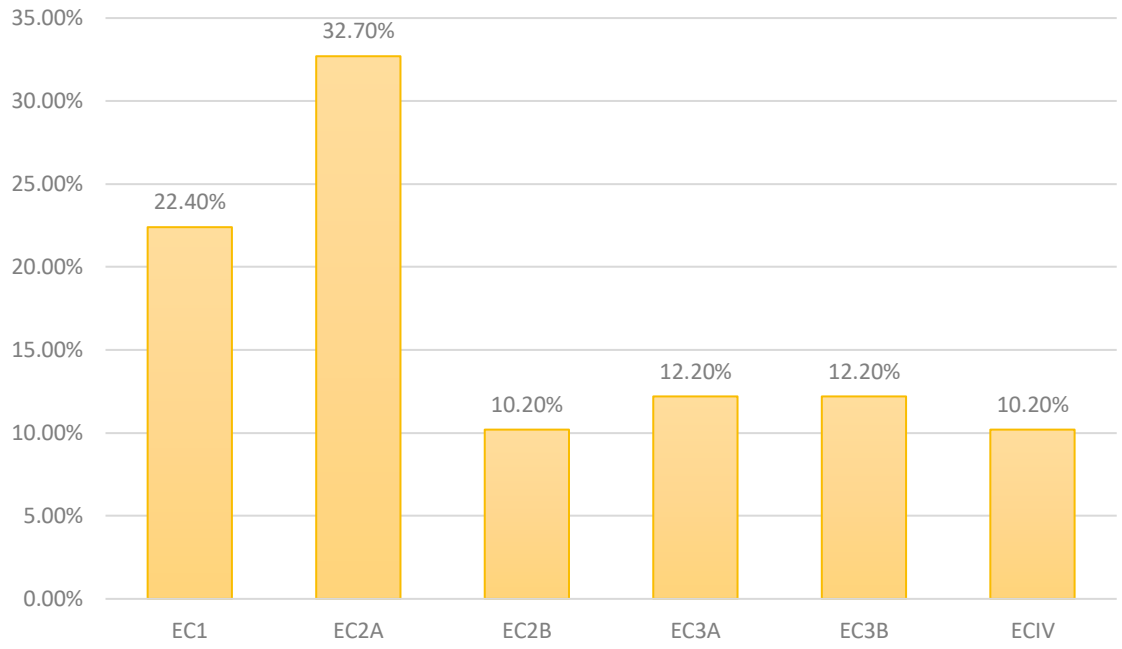


El grado histológico más frecuente fue bien diferenciado con el 69.4% (n=34), seguido por moderadamente diferenciado pon el 22.4% (n=11), y finalmente, poco diferenciado con el 8.2% (n=4).

Cuadro 11: Distribución del estadio TNM de los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Estadio TNM	EC1	11	22.4%
	EC2A	16	32.7%
	EC2B	5	10.2%
	EC3A	6	12.2%
	EC3B	6	12.2%
	ECIV	5	10.2%
	Total	49	100.0%

Gráfica 11: Distribución del estadio TNM de los pacientes estudiados

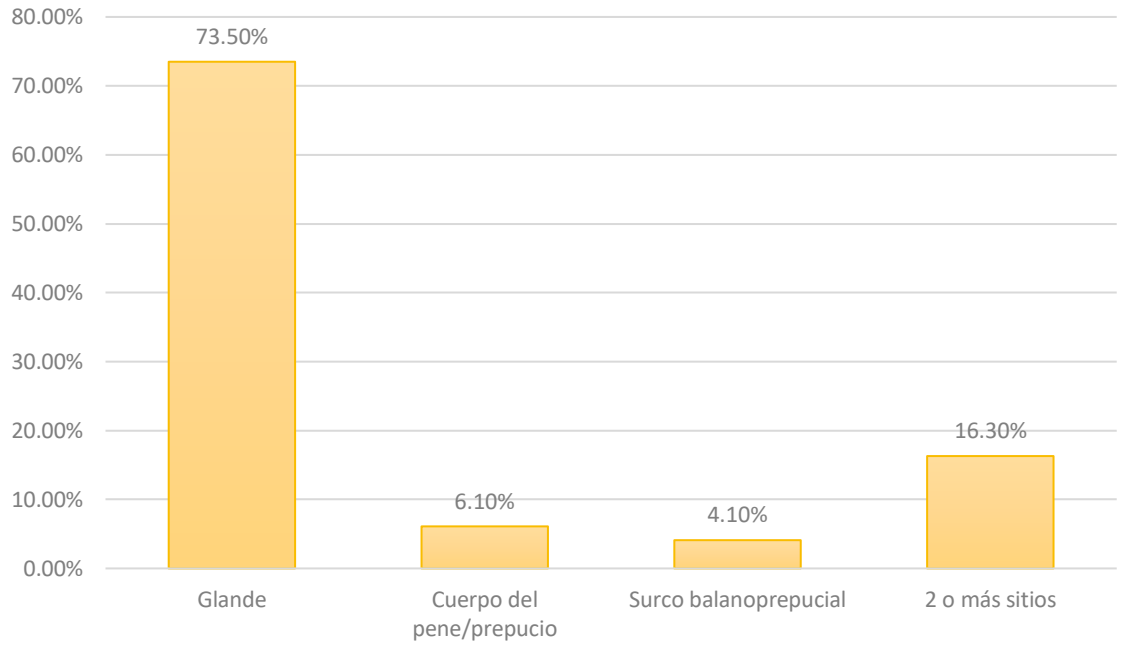


El estadio TNM más prevalente fue EC2A con el 32.7% (n=16), seguido por el estadio EC1 representando el 22.4% (n=11), seguido por los estadios EC3A y EC3B representando el 12.2% respectivamente (n=6), y finalmente, los estadios EC2B y ECIV representando el 10.2% respectivamente (n=5).

Cuadro 12: Distribución de la localización anatómica de los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Localización anatómica	Glande	36	73.5%
	Cuerpo del pene/prepucio	3	6.1%
	Surco balanoprepucial	2	4.1%
	2 o más sitios	8	16.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 12: Distribución de la localización anatómica de los pacientes estudiados

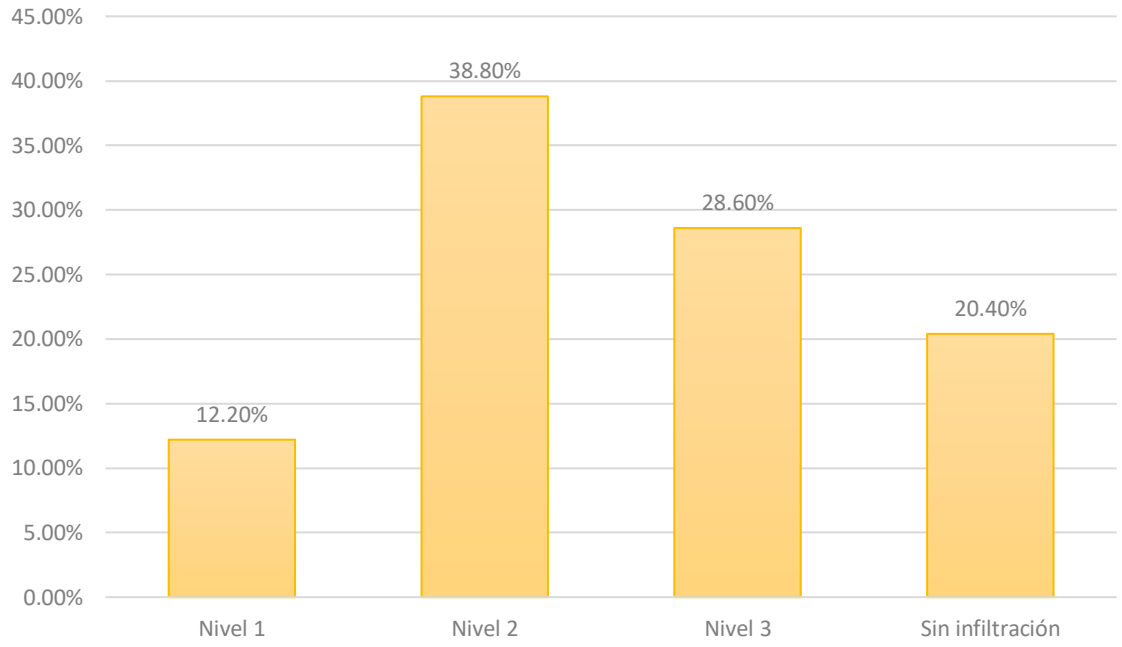


La localización anatómica más frecuente fue en el glande representando el 73.5% (n=36), seguido por 2 o más sitios representando el 16.3% (n=8), seguido por cuerpo del pene/prepucio representando el 6.1% (n=3), y por último, en el surco balanoprepucial representando el 4.1% (n=2).

Cuadro 13: Distribución del nivel de infiltración del glande en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Nivel de infiltración del glande	Nivel 1	6	12.2%
	Nivel 2	19	38.8%
	Nivel 3	14	28.6%
	Sin infiltración	10	20.4%
	Total	49	100.0%

Gráfica 13: Distribución del nivel de infiltración del glande en los pacientes estudiados

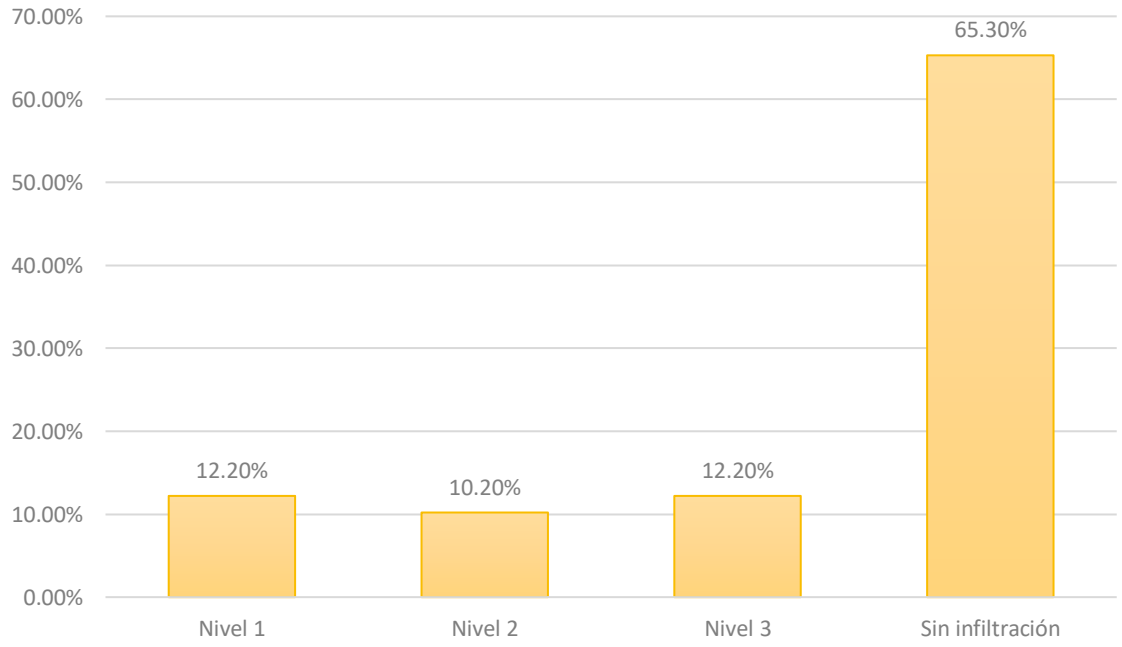


Respecto al nivel de infiltración del glande, fue más frecuente nivel 2 con el 38.8% (n=19), seguido por nivel 3 con el 28.6% (n=14), seguido de sin infiltración con el 20.4% (n=10), y finalmente el nivel 1 con el 12.2% (n=6).

Cuadro 14: Distribución del nivel de infiltración del prepucio en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Nivel de infiltración del prepucio	Nivel 1	6	12.2%
	Nivel 2	5	10.2%
	Nivel 3	6	12.2%
	Sin infiltración	32	65.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 14: Distribución del nivel de infiltración del prepucio en los pacientes estudiados

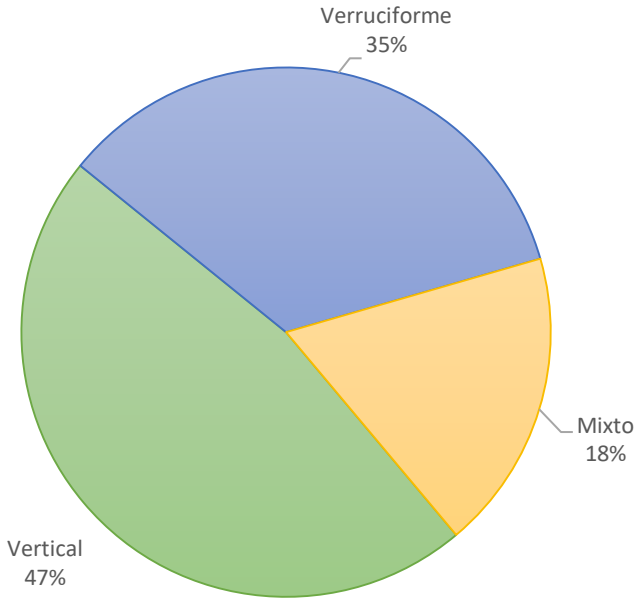


Respecto al nivel de infiltración del prepucio, fue más frecuente sin infiltración con el 65.3% (n=32), seguido por nivel 1 y nivel 3 con el 12.2% respectivamente (n=6), y finalmente el nivel 2 con el 10.2% (n=5).

Cuadro 15: Distribución del patrón de crecimiento en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Patrón de crecimiento	Vertical	23	46.9%
	Verruciforme	17	34.7%
	Mixto	9	18.4%
	Total	49	100.0%

Gráfica 15: Distribución del patrón de crecimiento en los pacientes estudiados

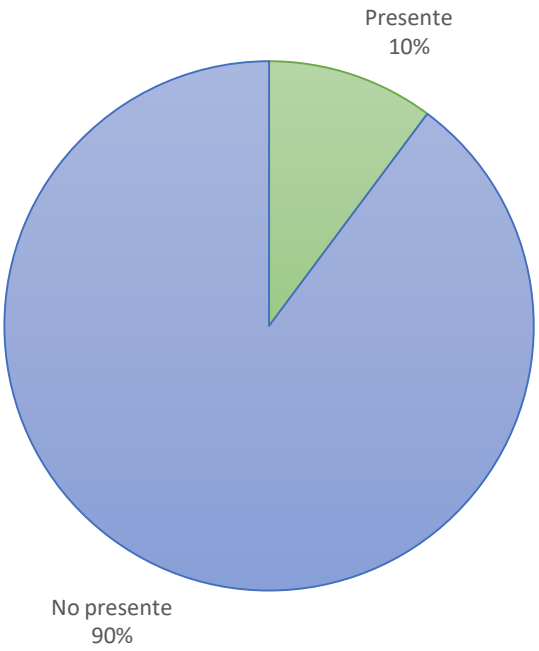


El patrón de crecimiento más frecuente fue vertical con el 46.9% (n=23), seguido por verruciforme con el 34.7% (n=17), y por último patrón mixto con el 18.4% (n=9).

Cuadro 16: Distribución de la presencia de invasión perineural en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Invasión perineural	Presente	5	10.2%
	No presente	44	89.8%
	Total	49	100.0%

Gráfica 16: Distribución de la presencia de invasión perineural en los pacientes estudiados

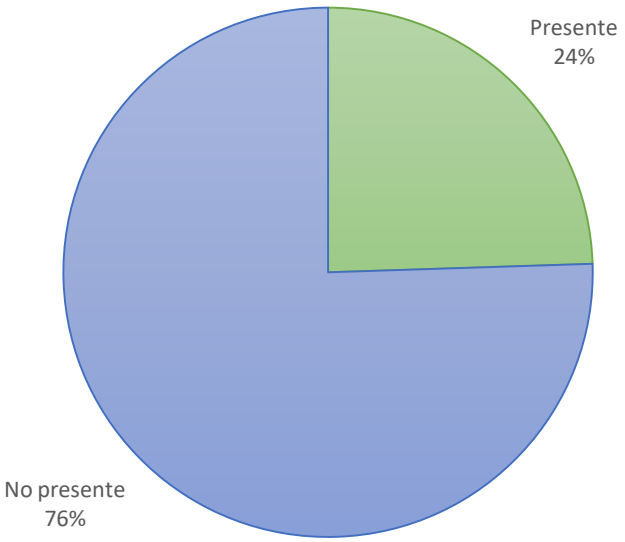


La invasión perineal se halló en el 10.2% de pacientes (n=5).

Cuadro 17: Distribución de permeación vascular en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Permeación vascular	Presente	12	24.5%
	No presente	37	75.5%
	Total	49	100.0%

Gráfica 17: Distribución de permeación vascular en los pacientes estudiados

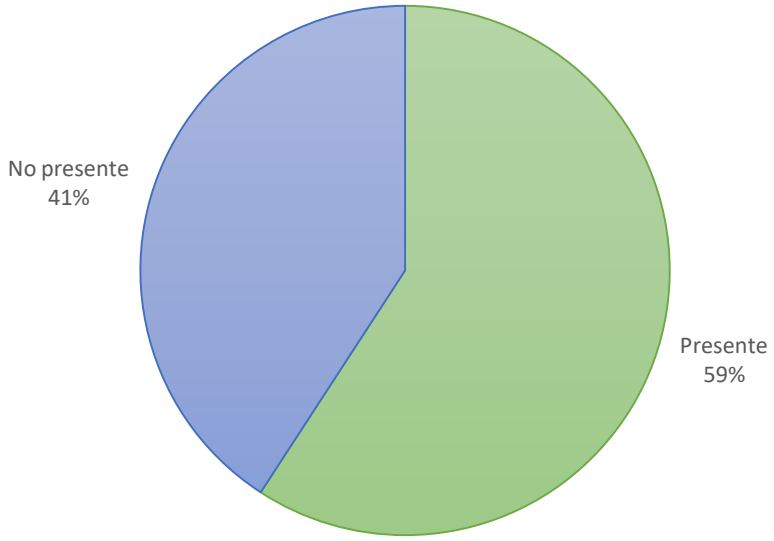


La permeación vascular se halló en el 24.5% de pacientes (n=12).

Cuadro 18: Distribución de la presencia de úlcera en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Úlcera	Presente	29	59.2%
	No presente	20	40.8%
	Total	49	100.0%

Gráfica 18: Distribución de la presencia de úlcera en los pacientes estudiados

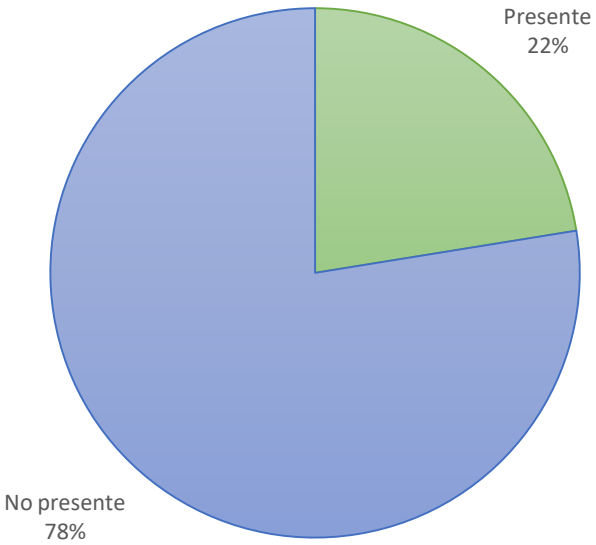


La presencia de úlcera se halló en el 59.2% de pacientes (n=29).

Cuadro 19: Distribución de la presencia de neoplasia intraepitelial de pene en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Neoplasia intraepitelial de pene	Presente	11	22.4%
	No presente	38	77.6%
	Total	49	100.0%

Gráfica 19: Distribución de la presencia de neoplasia intraepitelial de pene en los pacientes estudiados

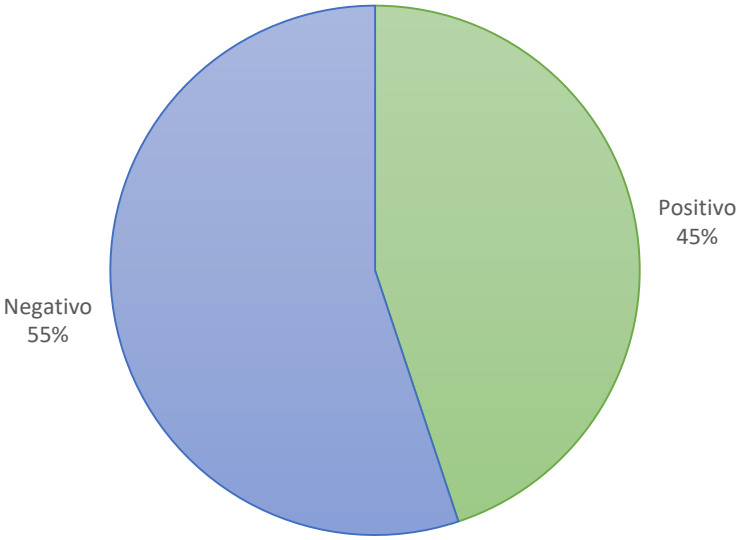


La presencia de neoplasia intraepitelial de pene (NIEP) se halló en el 22.4% de pacientes (n=11).

Cuadro 20: Distribución de la expresión de PD-L1 en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Expresión de PD-L1	Positivo	22	44.9%
	Negativo	27	55.1%
	Total	49	100.0%

Gráfica 20: Distribución de la expresión de PD-L1 en los pacientes estudiados

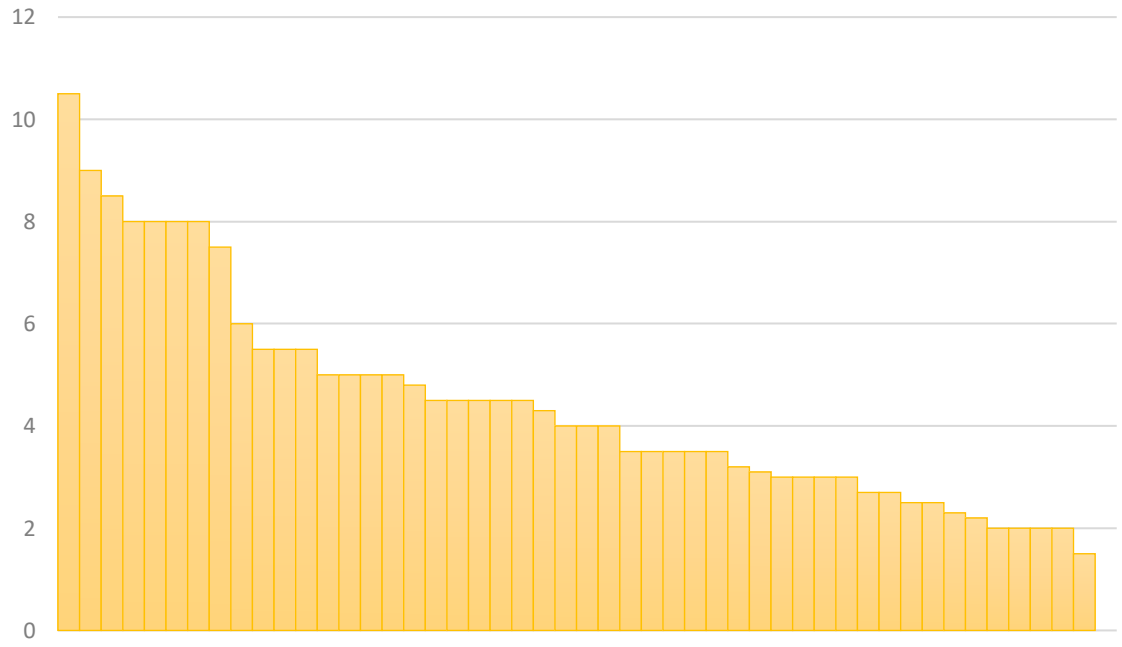


La expresión de PD-L1 se reportó en el 44.9% (n=22).

Cuadro 21: Resumen estadístico del tamaño tumoral de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Tamaño tumoral	49	0.0	10.5	4.363	2.2031

Gráfica 21: Histograma del tamaño tumoral de los pacientes en estudio

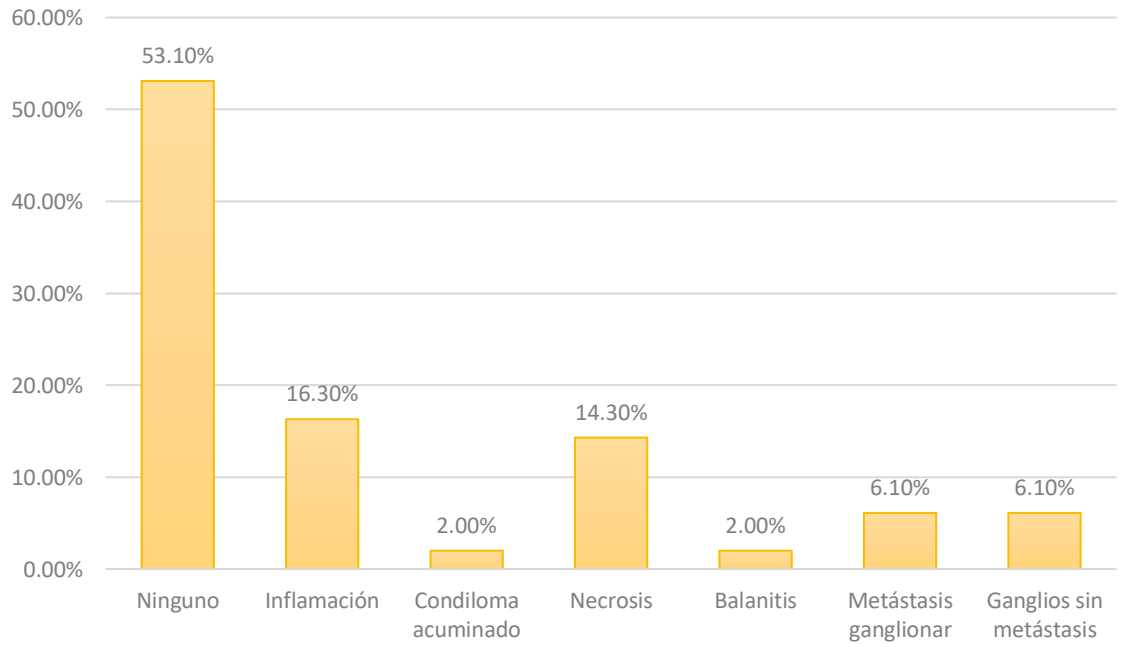


El tamaño tumoral tuvo una media de 4.36 ± 2.20 cm, con un mínimo de 0 cm y un máximo de 10.5 cm.

Cuadro 22: Distribución de otros hallazgos en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Otros hallazgos	Ninguno	26	53.1%
	Inflamación	8	16.3%
	Condiloma acuminado	1	2.0%
	Necrosis	7	14.3%
	Balanitis	1	2.0%
	Metástasis ganglionar	3	6.1%
	Ganglios sin metástasis	3	6.1%
	Total	49	100.0%

Gráfica 22: Distribución de otros hallazgos en los pacientes estudiados

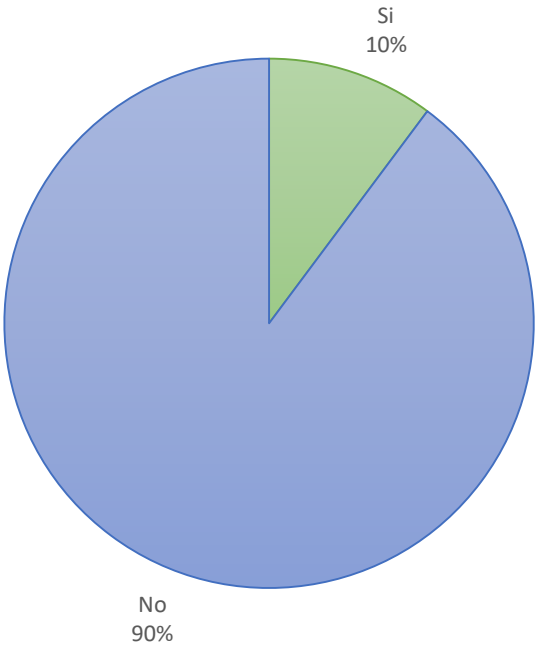


En el análisis de otros hallazgos clínicos, no se encontraron en el 53.1% (n=26), el hallazgo clínico más frecuente fue inflamación en el 16.3% (n=8), seguido por necrosis en el 14.3% (n=7), seguido por metástasis ganglionar y ganglios sin metástasis con el 6.1% (n=3) respectivamente, y finalmente condiloma acuminado y balanitis en el 2.0% (n=1) respectivamente.

Cuadro 23: Distribución de uso de condón en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Uso de condón	Si	5	10.2%
	No	44	89.8%
	Total	49	100.0%

Gráfica 23: Distribución de uso de condón en los pacientes estudiados

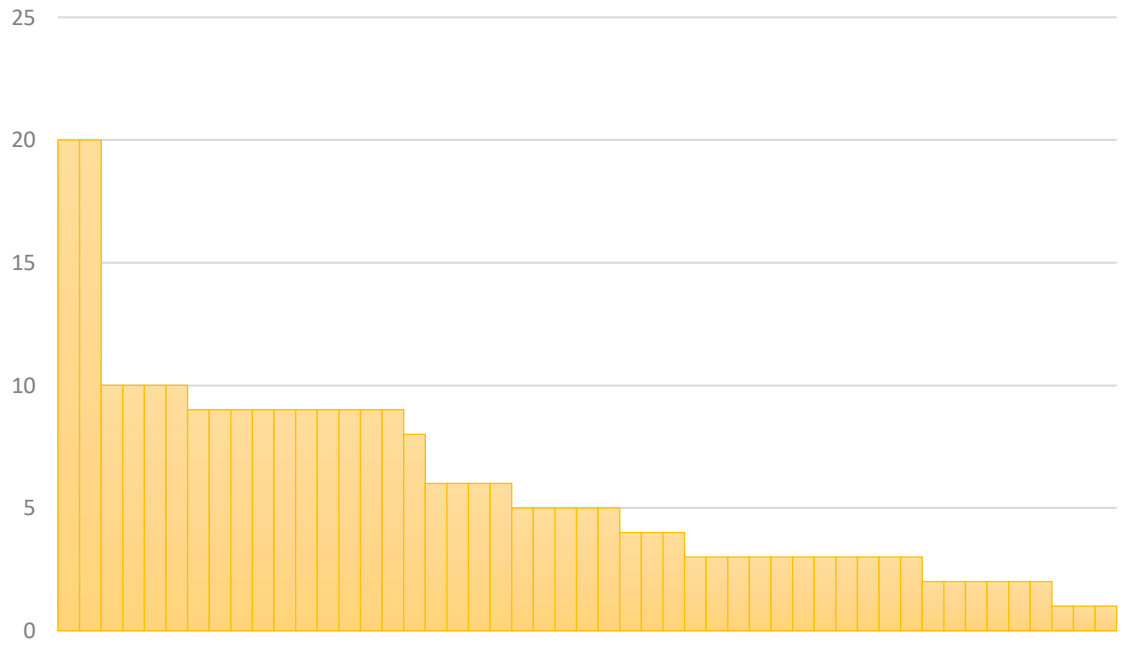


El uso de condón por parte de los pacientes fue reportado en el 10.2% (n=5).

Cuadro 24: Resumen estadístico del número de parejas sexuales de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Parejas sexuales	49	1	20	5.86	4.173

Gráfica 24: Histograma del número de parejas sexuales de los pacientes en estudio

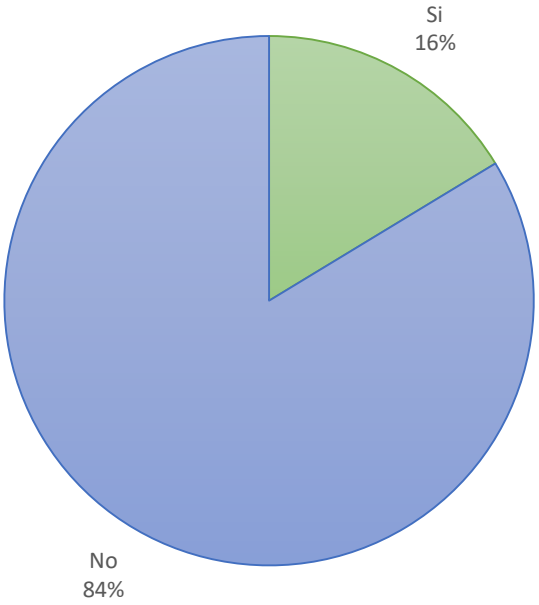


El número de parejas sexuales tuvo una media de 5.86 ± 4.17, con un mínimo de 1 y un máximo de 20.

Cuadro 25: Distribución de presencia de enfermedades de transmisión sexual en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Enfermedades de transmisión sexual	Si	8	16.3%
	No	41	83.7%
	Total	49	100.0%

Gráfica 25: Distribución de presencia de enfermedades de transmisión sexual en los pacientes estudiados

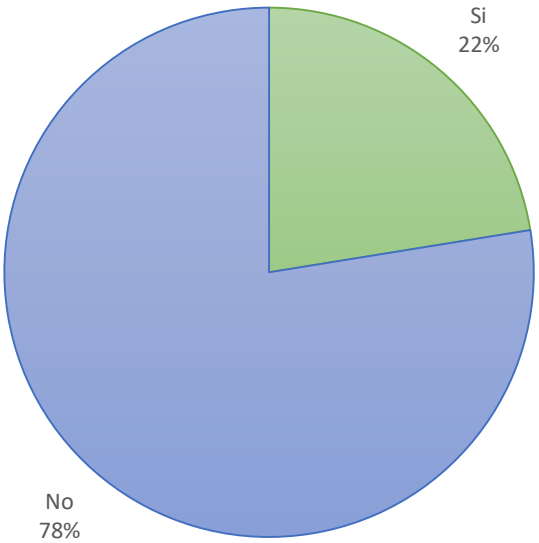


Las enfermedades de transmisión sexual se reportaron en el 16 3% (n=8).

Cuadro 26: Distribución de presencia de infección por VPH en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
VPH	Si	11	22.4%
	No	38	77.6%
	Total	49	100.0%

Gráfica 26: Distribución de presencia de infección por VPH en los pacientes estudiados

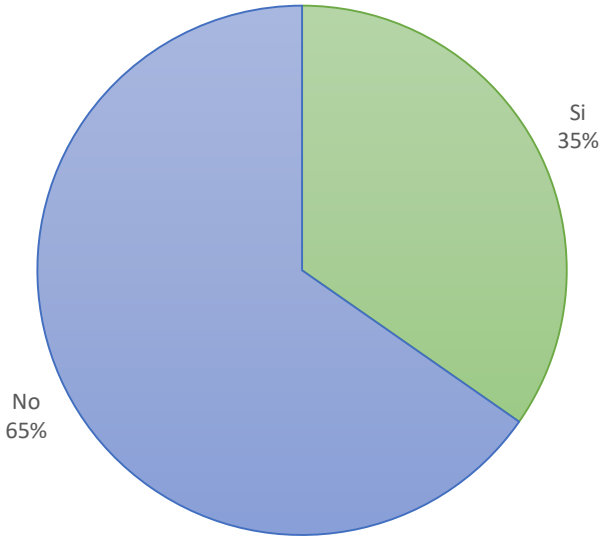


La presencia de infección por VPH se reportó en el 22.4% (n=11) de pacientes estudiados.

Cuadro 27: Distribución por prácticas sexuales de riesgo en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Prácticas sexuales de riesgo	Si	17	34.7%
	No	32	65.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 27: Distribución por prácticas sexuales de riesgo en los pacientes estudiados

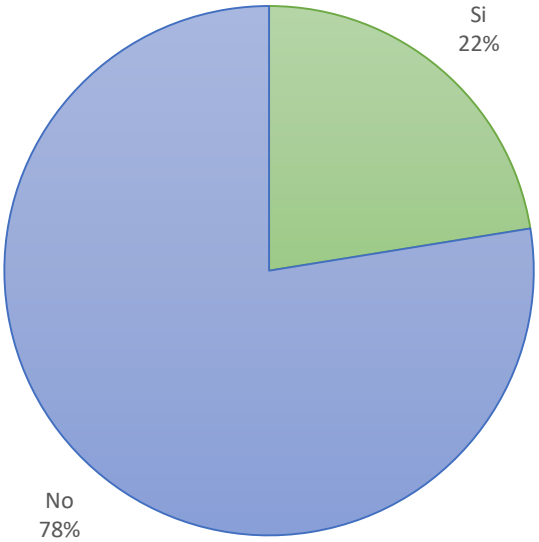


Las prácticas sexuales de riesgo por parte de los pacientes fueron reportadas en el 34.7% (n=17).

Cuadro 28: Distribución por presencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Diabetes mellitus tipo 2	Si	11	22.4%
	No	38	77.6%
	Total	49	100.0%

Gráfica 28: Distribución por presencia de diabetes mellitus tipo 2 en los pacientes estudiados

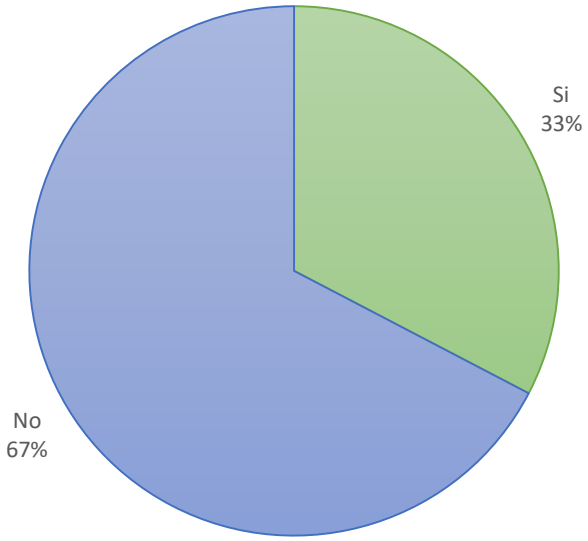


La presencia de diabetes mellitus tipo 2 se reportó en el 22.4% de pacientes (n=11).

Cuadro 29: Distribución por presencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Hipertensión arterial sistémica	Si	16	32.7%
	No	33	67.3%
	Total	49	100.0%

Gráfica 29: Distribución por presencia de hipertensión arterial sistémica en los pacientes estudiados

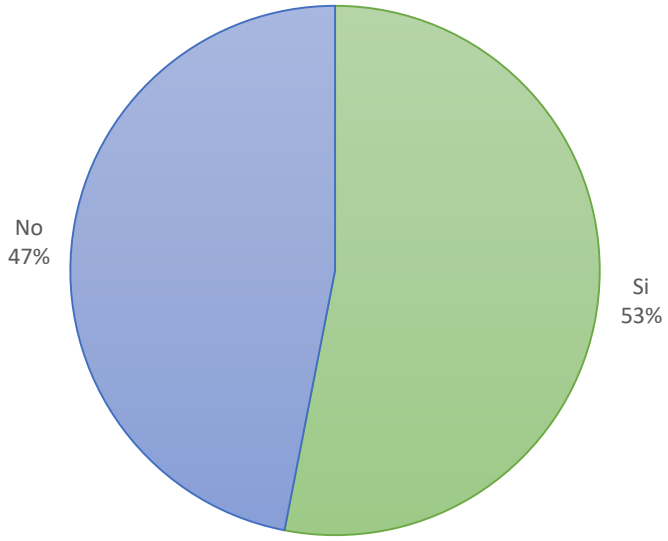


La presencia de hipertensión arterial sistémica se reportó en el 32.7% de pacientes (n=16).

Cuadro 30: Distribución por presencia de tabaquismo en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Tabaquismo	Si	26	53.1%
	No	23	46.9%
	Total	49	100.0%

Gráfica 30: Distribución por presencia de tabaquismo en los pacientes estudiados

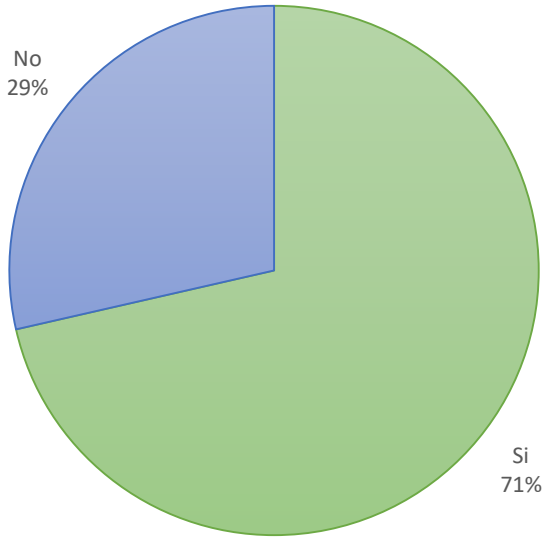


El tabaquismo se halló en el 53.1% (n=26) de pacientes.

Cuadro 31: Distribución por presencia de alcoholismo en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Alcoholismo	Si	35	71.4%
	No	14	28.6%
	Total	49	100.0%

Gráfica 31: Distribución por presencia de alcoholismo en los pacientes estudiados

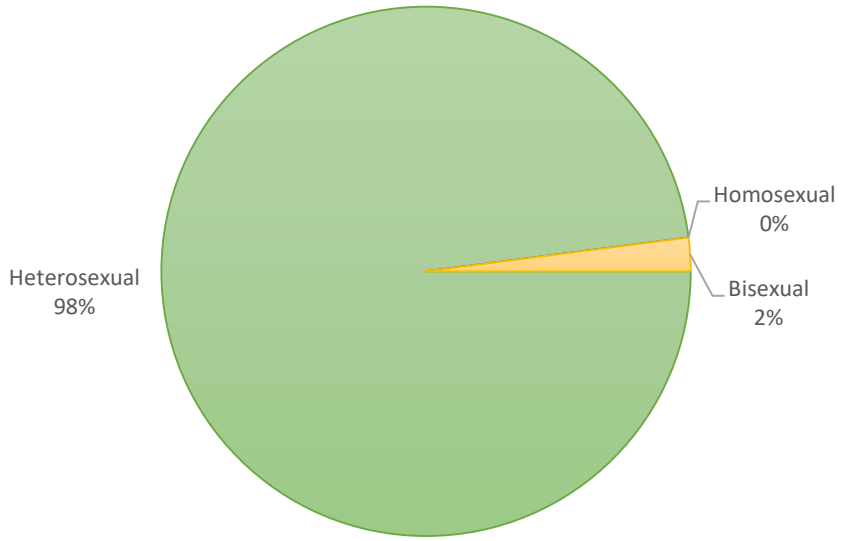


El alcoholismo se halló en el 71.4% (n=35) de pacientes.

Cuadro 32: Distribución por preferencia sexual en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Preferencia sexual	Heterosexual	48	98.0%
	Homosexual	0	0.0%
	Bisexual	1	2.0%
	Total	49	100.0%

Gráfica 32: Distribución por preferencia sexual en los pacientes estudiados

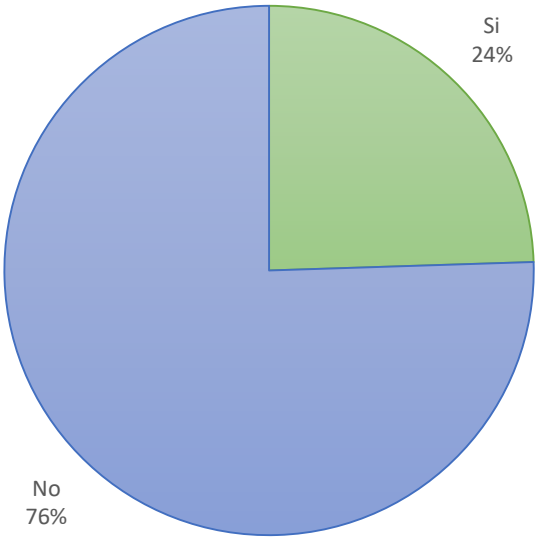


La preferencia sexual más frecuente en los pacientes fue heterosexual con el 98.0% (n=48), seguido de bisexual representando el 2.0% (n=1).

Cuadro 33: Distribución por presencia de otras enfermedades en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Otras enfermedades	Si	12	24.5%
	No	37	75.5%
	Total	49	100.0%

Gráfica 33: Distribución por presencia de otras enfermedades en los pacientes estudiados

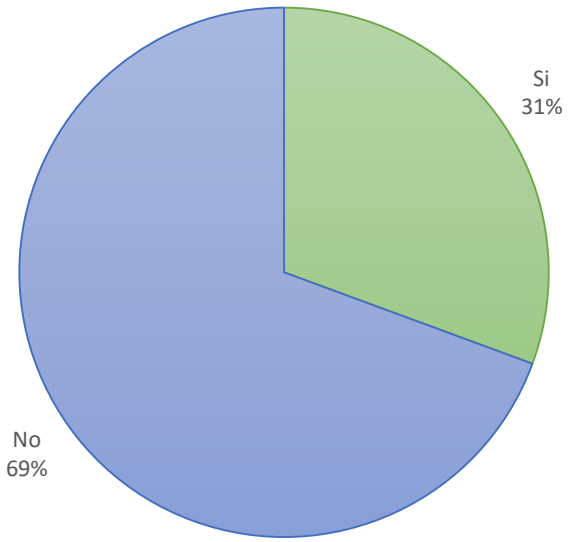


La presencia de otras enfermedades se reportó en el 24.5% (n=12).

Cuadro 34: Distribución por presencia de complicaciones en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Complicaciones	Si	15	30.6%
	No	34	69.4%
	Total	49	100.0%

Gráfica 34: Distribución por presencia de complicaciones en los pacientes estudiados

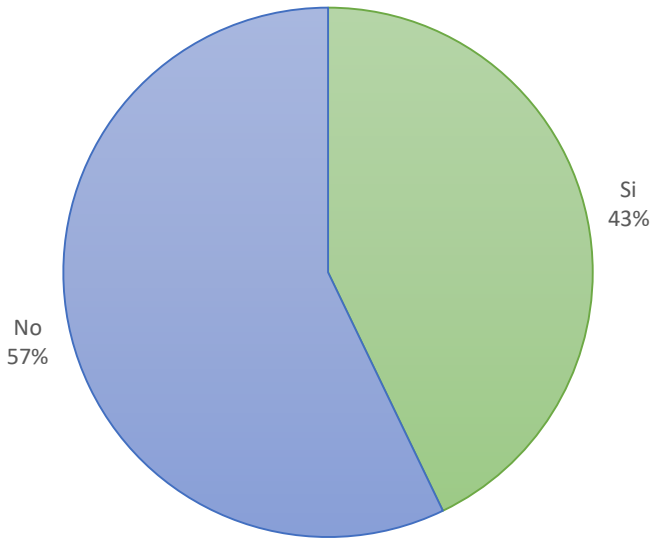


La presencia de complicaciones se reportó en el 30.6% (n=15) de pacientes.

Cuadro 35: Distribución por mortalidad en los pacientes estudiados

		Frecuencia	Porcentaje
Mortalidad	Si	21	42.9%
	No	28	57.1%
	Total	49	100.0%

Gráfica 35: Distribución por mortalidad en los pacientes estudiados

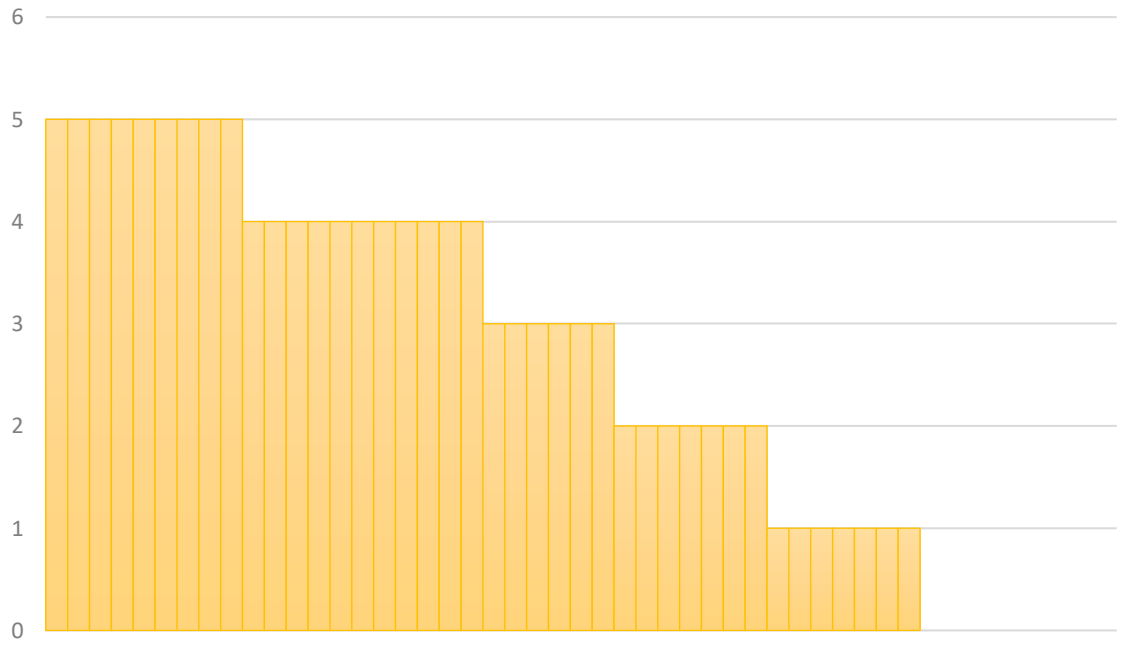


La muerte se reportó en el 42.9%(n=21) de pacientes

Cuadro 36: Resumen estadístico de la sobrevida de los pacientes en estudio

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Sobrevida	49	0	5	2.61	1.801

Gráfica 36: Histograma de la sobrevida de los pacientes en estudio



La sobrevida de los pacientes tuvo una media de 2.61 ± 1.80 años con un mínimo de 0 años y un máximo de 5 años.

Cuadro 37: Análisis inferencial de asociación de la expresión de PD-L1 con variables de estudio

		PD-L1 positivo		PD-L1 negativo		Valor p
Edad		63.68	± 14.16	68.11	± 12.44	0.250†
Motivo de consulta	Lesión en pene	20	90.9%	27	100.0%	0.110*
	Fimosis	1	4.5%	0	0.0%	0.263*
	Sangrado uretral	1	4.5%	0	0.0%	0.263*
Biopsia previa		9	40.9%	7	25.9%	0.266*
Diagnóstico de biopsia previa	Carcinoma in situ	0	0.0%	3	11.1%	0.107*
	Carcinoma invasor	9	40.9%	2	7.4%	0.005*
	Condiloma acuminado	0	0.0%	2	7.4%	0.192*
	Sin resultado	13	59.1%	20	74.1%	0.266*
Realización de TAC		22	100.0%	27	100.0%	----*
Resultado de TAC	Metástasis	8	36.4%	8	29.6%	0.617*
Procedimiento quirúrgico	Penectomía parcial	8	36.4%	10	37.0%	0.961*
	Penectomía radical	9	40.9%	14	51.9%	0.445*
	Penectomía + hemiescrotectomía	2	9.1%	1	3.7%	0.434*
	Penectomía + linfadenectomía	3	13.6%	2	7.4%	0.474*
Tipo histológico	Carcinoma escamoso tipo convencional	20	90.9%	15	55.6%	0.006*
	Carcinoma escamoso tipo verrucoso	1	4.5%	4	14.8%	0.238*
	Carcinoma escamoso tipo condilomatoso	1	4.5%	7	25.9%	0.044*
	Carcinoma escamoso tipo basaloide	0	0.0%	1	3.7%	0.362*
Grado histológico	Bien diferenciado	11	50.0%	23	85.2%	0.008*
	Moderadamente diferenciado	9	40.9%	2	7.4%	0.005*
	Poco diferenciado	2	9.1%	2	7.4%	0.830*
VPH		4	18.2%	7	25.9%	0.518*
EstadioTNM	EC1	3	13.6%	8	29.6%	0.182*

	EC2A	7	31.8%	9	33.3%	0.910*
	EC2B	4	18.2%	1	3.7%	0.096*
	EC3A	2	9.1%	4	14.8%	0.543*
	EC3B	2	9.1%	4	14.8%	0.543*
	ECIV	4	18.2%	1	3.7%	0.096*
Localización	Glande	17	77.3%	19	70.4%	0.586*
	Cuerpo del pene/prepucio	1	4.5%	2	7.4%	0.678*
	Surco balanoprepucial	1	4.5%	1	3.7%	0.882*
	2 o más sitios	3	13.6%	5	18.5%	0.646*
Nivel de infiltración del glande	Nivel 1	2	9.1%	4	14.8%	0.543*
	Nivel 2	8	36.4%	11	40.7%	0.754*
	Nivel 3	8	36.4%	6	22.2%	0.276*
	Sin infiltración	4	18.2%	6	22.2%	0.727*
Nivel de infiltración del prepucio	Nivel 1	1	4.5%	5	18.5%	0.138*
	Nivel 2	3	13.6%	2	7.4%	0.474*
	Nivel 3	5	22.7%	1	3.7%	0.043*
	Sin infiltración	13	59.1%	19	70.4%	0.409*
Patrón de crecimiento	Vertical	12	54.5%	11	40.7%	0.336*
	Verruciforme	5	22.7%	12	44.4%	0.112*
	Mixto	5	22.7%	4	14.8%	0.477*
Invasión perineural		3	13.6%	2	7.4%	0.474*
Permeación vascular		7	31.8%	5	18.5%	0.282*
Úlcera		14	63.6%	15	55.6%	0.567*
Neoplasia intraepitelial de pene		5	22.7%	6	22.2%	0.966*
Tamaño tumoral		4.65	± 2.41	68.11	± 12.44	0.417†
Sobrevida		2.41	± 1.82	2.78	± 1.80	0.482†
Otros hallazgos	Ninguno	11	50.0%	15	55.6%	0.698*
	Inflamación	2	9.1%	6	22.2%	0.216*
	Condiloma acuminado	0	0.0%	1	3.7%	0.362*
	Necrosis	5	22.7%	2	7.4%	0.127*
	Balanitis	0	0.0%	1	3.7%	0.362*
	Metástasis ganglionar	3	13.6%	0	0.0%	0.048*
	Ganglios sin metástasis	1	4.5%	2	7.4%	0.678*
Uso de condón		1	4.5%	4	14.8%	0.238*
Número de parejas sexuales		6.41	± 5.23	5.41	± 3.09	0.409†

Enfermedades de transmisión sexual		5	22.7%	3	11.1%	0.274*
Prácticas sexuales de riesgo		8	36.4%	9	33.3%	0.825*
Diabetes mellitus tipo 2		5	22.7%	6	22.2%	0.966*
Hipertensión arterial sistémica		7	31.8%	9	33.3%	0.910*
Tabaquismo		14	63.6%	12	44.4%	0.181*
Preferencia sexual	Heterosexual	22	100.0%	26	96.3%	0.362*
	Homosexual	0	0.0%	0	0.0%	----*
	Bisexual	0	0.0%	1	3.7%	0.362*
Alcoholismo		18	81.8%	17	63.0%	0.146*
Grado estudio	Analfabeta	0	0.0%	3	11.1%	0.107*
	Primaria	15	68.2%	17	63.0%	0.703*
	Secundaria	4	18.2%	3	11.1%	0.482*
	Preparatoria	1	4.5%	1	3.7%	0.882*
	Licenciatura	2	9.1%	3	11.1%	0.816*
Otras enfermedades		4	18.2%	8	29.6%	0.354*
Complicaciones		7	31.8%	8	29.6%	0.869*
Muerte		13	59.1%	8	29.6%	0.038*

† Prueba T de Student

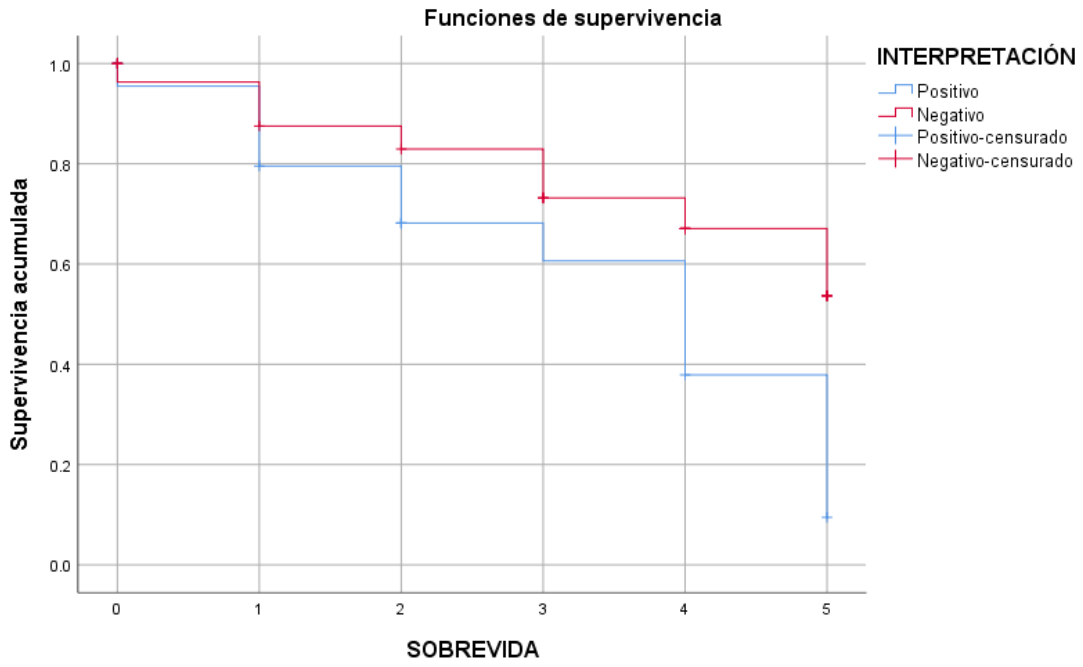
* Prueba chi cuadrada

En el análisis inferencial de la población según la expresión de PD-L1 se encontró que los pacientes que expresaron PD-L1 tuvieron mayormente diagnóstico en biopsia previa de carcinoma invasor (40.9% vs 7.4%, p=0.005), tipo histológico de carcinoma escamoso tipo convencional (90.9% vs 55.6%, p=0.006), grado histológico moderadamente diferenciado (40.9% vs 7.4%, p=0.005), nivel 3 de infiltración del prepucio (22.7% vs 3.7%, p=0.043), metástasis ganglionar (13.6% vs 0.0%, p=0.048), y muerte (59.1% vs 29.6%, p=0.038).

Cuadro 38: Análisis de supervivencia por el método de Kaplan-Meier

Expresión de PD-L1	Media			
	Estimación	Desv. Error	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
Positivo	3.417	0.403	2.627	4.207
Negativo	4.070	0.340	3.405	4.736
Global	3.776	0.258	3.270	4.283

Gráfica 37: Curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier



En el análisis de supervivencia utilizando el método de Kaplan-Meier se encontró que la supervivencia global tuvo una media de 3.77 años (IC 95% 3.27-4.28), mientras que la supervivencia media para los pacientes con expresión positivas de PD-L1 uno fue menor [3.417 (IC 95% 2.62-4.207)] que para los pacientes con PD-L1 negativo [4.070 (IC 95% 3.40-4.73)], el análisis de Log-Rank test mostró significancia estadística en la diferencia (p=0.045).

DISCUSIÓN

La edad de los pacientes media fue de 66.12 ± 13.28 años, lo que resulta plenamente concordante a lo reportado por Davidsson et al. quien reportó por medio de una cohorte de 222 hombres tratados por carcinoma de célula escamosas de pene que la edad media fue de 65 ± 12.22 años. (28) También un estudio con resultados similares al presente es el realizado por De Bacco et al. en una cohorte de 40 pacientes que la edad media fue de 64.6 años con 12.4 años de desviación estándar. (29) Sin embargo, se encontró un estudio con una edad inferior el cual fue realizado por Deng et al. quien por medio de una población de 116 pacientes encontró que la mediana de edad de los pacientes fue de 53 años (rango 24-86 años). (30) En general, se aprecia que el cáncer de pene aparece en la sexta década de vida, sin embargo, también es posible encontrarlo en la quinta década de vida; esta diferencia en la edad se puede explicar por el acceso a los servicios de salud, así como a factores culturales que impiden a los hombres buscar ayuda hasta las etapas más avanzadas de la enfermedad que generalmente se presentan a edades mayores.

En otros resultados del presente estudio se encontró que el tamaño tumoral tuvo una media de 4.36 ± 2.20 cm, lo que es plenamente concordante al reporte de De Bacco et al. donde el tamaño medio de las lesiones primarias fue de 4.0 cm, con un rango de 1.5 a 16 cm. (29)

Respecto al manejo de los pacientes del presente estudio se realizó mayormente penectomía radical con el 46.9%. A este respecto la literatura clínica reporta que el manejo del tumor primario debe lograr la escisión completa del tumor con márgenes negativos. El grado de la enfermedad, basado en la biopsia, puede guiar la agresividad de la resección inicial. El riesgo de recurrencia debe sopesarse con la mejora de la calidad de vida en los hombres tratados con estrategias de preservación en lugar de penectomía parcial. Aunque el deseo sexual o la satisfacción sexual no se ven afectados negativamente por el tipo de cirugía, se informó que la función orgásmica era mejor y se

informó menos interferencia en la vida de los hombres tratados con procedimientos de preservación del pene. La función urinaria también fue mejor: el 83% de los hombres tratados mediante penectomía parcial indicaron un control inadecuado en comparación con el 43% de los hombres que se sometieron a procedimientos para preservar órganos. (31)

En otro hallazgo del actual estudio, la expresión de PD-L1 se reportó en el 44.9%. Qué ayer y que este porcentaje es similar al reportado en el estudio de Ottenhof et al. donde se evaluó la expresión de PD-L1 en 213 muestras de tumores de una cohorte bien definida de hombres con carcinoma de pene primario invasivo. Con un nivel de corte del 1 %, 96 muestras (48 %) fueron positivas para la expresión de PD-L1. De estos tumores, 59 muestras expresaron el marcador predominantemente en la interfaz estroma-tumor (expresión marginal) y 36 muestras tuvieron expresión de PD-L1 en todo el tumor (expresión difusa). (32) También se muestra compatible con el hallazgo de Deng et al. quien encontró que la mayoría de los carcinomas de células escamosas de pene (53.4%) eran PD-L1 positivos. (30) El rango de frecuencias hallados en los estudios es compatible con la descripción de la literatura clínica donde el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) se ha detectado en el 40-60% de los carcinomas de células escamosas del pene y principalmente en tumores negativos para el VPH de alto riesgo. En muchos cánceres, el aumento de la expresión de PD-L1 por parte de las células tumorales o de las células inmunitarias del huésped, especialmente los macrófagos asociados a tumores, se ha correlacionado con un mal pronóstico y un menor número de linfocitos infiltrantes de tumores. Casi dos tercios de los tumores primarios de carcinomas de células escamosas de pene son PD-L1 positivos, y la positividad de PD-L1 se define por >5 % de expresión tumoral. (33)

Los pacientes PD-L1+ tuvieron mayormente tipo histológico de carcinoma escamoso tipo convencional (90.9% vs 55.6%, p=0.006), grado histológico moderadamente diferenciado (40.9% vs 7.4%, p=0.005), nivel 3 de infiltración del prepucio (22.7% vs 3.7%, p=0.043), metástasis ganglionar (13.6% vs 0.0%, p=0.048), y muerte (59.1% vs 29.6%, p=0.038).

Estas asociaciones halladas en el presente estudio son completamente compatibles con el hallazgo del estudio de Lu et al. quien halló que un PD-L1 más alto en el cáncer de pene tenía relaciones con un estadio tumoral más alto (pT1 vs. pT2-4, OR = 0.480, IC 95 % = 0.346-0.667, P = 0.001) y un grado tumoral más avanzado (bien y moderado vs. deficiente (OR = 0.377, IC 95 % = 0.264-0.538, P < 0.001). Además, hubo una tendencia hacia la significación estadística entre la positividad de PD-L1 y los tipos histológicos habituales (carcinoma de células escamosas habitual frente a otros, OR = 1.754, IC 95 % = 0.984-3,124, P = 0.07). Sin embargo, los niveles de PD-L1 no tuvieron asociaciones significativas con el cáncer de pene en términos de invasión linfovascular (presencia versus ausencia, OR = 1.005, IC 95 % = 0.561-1.800, P = 0.087). (34)

También Udager et al. en una población de estudio de 35 pacientes con cáncer de pene de células escamosas, se halló que los tumores primarios con histología de tipo habitual tuvieron significativamente más probabilidades de expresar PD-L1 (P = 0.040), con un odds ratio de 4.8 en relación con otros subtipos histológicos (IC 95% = 1.13–20.46). Por el contrario, entre los tumores primarios con histología de tipo verrucoso, ninguno fue positivo para PD-L1 (en comparación con el 76.7% de los tumores primarios con otros subtipos histológicos; P <0.001).También hubo una tendencia no estadísticamente significativa hacia la asociación entre un grado histológico más alto (es decir, menos diferenciados) y la expresión de PD-L1 (P = 0.197), siendo el 80.0 % de los tumores poco diferenciados positivos para PD-L1 (en comparación con el 40.0 % de los tumores bien diferenciados). Además, en los nueve pacientes con tumores de células escamosas de pene primarios y metastásicos compatibles, hubo una fuerte correlación positiva de la tinción membranosa de PD-L1 en muestras primarias y metastásicas (ρ=0.032 y p=0.036). Los nueve tumores primarios coincidentes fueron PD-L1 positivos; siete (77.8%) tumores metastásicos compatibles fueron PD-L1 positivos y dos (22.2 %) tumores metastásicos compatibles fueron PD-L1 negativos. (35)

Finalmente, en el presente estudio se encontró que los pacientes con expresión positiva de PD-L1 tuvieron una sobrevida menor que los pacientes con PD-L1 negativo (p=0.045). Este hallazgo se muestra contradictorio es la literatura clínica por un lado existen reportes

que al igual que este estudio hallaron una supervivencia reducida en pacientes con expresión positiva de PD-L1, como es el estudio de Udager et al. donde los pacientes con tumores primarios PD-L1 positivos tenían más probabilidades de morir de la enfermedad (31.8% vs 0.0% de los tumores primarios PD-L1 positivos y negativos, respectivamente, P = 0.029). (35)

También el estudio de Deng et al. encontró que la expresión positiva de PD-L1 en células tumorales se asoció con una supervivencia específica del cáncer más corta (p = 0.003). El análisis multivariado, mostró que el estado de nódulos linfáticos (HR = 13.30, IC 95 % 3.98–44.40, p = 0.001) y los linfocitos infiltrantes del tumor CD8+ (HR = 2.30, IC 95 % 1.05–8.57, p = 0.04), pero no la expresión de PD-L1 tumoral (HR = 1.14, IC 95%: 0.37–3.46, p = 0.82) fueron predictores independientes de supervivencia específica del cáncer más corta. (30) De manera similar, Ottenhof et al. por medio de un análisis multivariable, al comparar PD-L1+ con PD-L1–, el patrón de expresión marginal y difuso se asoció de forma independiente con una supervivencia deficiente (HR 2.58). (32)

También, Lu et al. llevó a cabo un metaanálisis que incluyó 9 estudios retrospectivos (1,003 pacientes). Siete estudios, con 903 pacientes, informaron supervivencia específica del cáncer Los resultados combinados demostraron que un nivel más alto de PD-L1 se asoció con una supervivencia específica del cáncer más corta (HR = 1.578, IC 95 % = 1.227-2.029, I^2 = 23.3 %). (34)

Finalmente, Davidsson et al. halló que la positividad de PD-L1 en las células tumorales, detectada con SP142 o 28.8, se asoció significativamente con una supervivencia específica de carcinoma de células escamosas del pene más corta en comparación con la negatividad de PD-L1. En el análisis en el que se utilizó SP142, la mediana de supervivencia fue de 1.50 años (IC 95%: 0.47-6.86) para los pacientes con expresión de PD-L1 y de 3.12 años (IC 95%: 2.17-5.22) para los que no la tenían (p = 0.01). Cuando se utilizó el anticuerpo 28.8, los tiempos de supervivencia correspondientes fueron de 1.94 años (IC 95%: 1.16-3.23) y de 4.35 años (IC 95%: 2.50-5.78; p = 0.02). El valor pronóstico de la expresión de PD-L1 en las células tumorales siguió siendo significativo

incluso después de ajustar el grado histológico, el estadio TNM y el estado del VPH (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 4,37; IC 95 % 1.04–18.32). (28)

Sin embargo, existen estudios que no pudieron demostrar el efecto de la expresión de PD-L1 en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pene. El reporte de Müller et al. realizado en una cohorte de 60 carcinomas invasivos de pene bien definidos con estado de infección conocido por el virus del papiloma humano. En el estudio no se pudo establecer un vínculo entre la supervivencia general y el estado de PD-L1. (36) Por último, De Bacco et al. no halló diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a los 5 años según la expresión de PD-L1. La supervivencia a 5 años en PD-L1+ fue del 42.6% frente al 59.2% en PD-L1-. El índice de riesgo (HR) fue de 2.13 con un intervalo de confianza del 95% que oscilaba entre 0.67 y 7.71 (p=0.199). (29) Esta diferencia en el efecto de la expresión de PD-L1 en la supervivencia de pacientes con cáncer de pene se explica por diversos factores, entre los que se encuentran: las metodologías y los reactivos utilizados para la obtención de PD-L1, así como a los puntos de corte utilizados para definir positividad y a los tiempos de seguimiento.

CONCLUSIONES

En base al análisis de resultados y la posterior discusión de estos se puede concluir que los pacientes con cáncer primario de pene que presentan el marcador PD-L1, detectado mediante inmunohistoquímica, tienen una sobrevida a los cinco años significativamente menor en comparación con aquellos pacientes que no presentan dicho marcador.

Por lo que se sugiere la determinación de PD-L1 de manera sistemática con el fin de determinar a la población de pacientes con un riesgo menor de supervivencia y poder establecer diversas intervenciones en estos pacientes, para mejorar tanto su pronóstico como la calidad de vida.

Referencias bibliográficas.

1. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. Urol Oncol. 2007;25(5):361–367.
2. Hakenberg OW, Compérat EM, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N. EAU guidelines on penile cancer: 2014 update. Eur Urol. 2015;67(1):142-150.
3. Chaux A, Netto GJ. Advances in the pathology of penile carcinomas. Hum Pathol. 2012;43(6):771–789.
4. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. Int J Cancer. 2005;116(4):606-616.
5. Christodoulidou M, Sahdev V, Houssein S, Muneer A. Diagnosis and treatment of penile cancer. Trends Urol Men's Health. 2015;6(5):15–19.
6. Agrawal A, Pai D, Ananthakrishnan N, Smile SR, Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. BJU Int. 2000;85(3):299-301 .
7. Hakenberg OW, Dräger DL, Erbersdobler A, Naumann CM, Jünemann KP, Protzel C. The diagnosis and treatment of penile cancer. Dtsch Arztebl Int. 2018;115(39):646-652.
8. Brown DC, Gatter KC. Ki67 protein: the immaculate deception? Histopathology. 2002;40(1):2-1.
9. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. Nat Rev Immunol. 2004;4(5):336-347.
10. Zou W, Wolchok JD, Chen L. PD-L1 (B7-H1) and PD-1 pathway blockade for cancer therapy: Mechanisms, response biomarkers, and combinations. Sci Transl Med. 2016;8(328):328rv4.
11. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2443-2454.
12. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer. 2012;12(4):252-264.
13. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. Clin Cancer Res. 2014;20(19):5064-5074.

14. Udager AM, Liu TY, Skala SL, et al. Frequent PD-L1 expression in primary and metastatic penile squamous cell carcinoma: potential opportunities for immunotherapeutic approaches. Ann Oncol. 2016;27(9):1706-1712.
15. Ottenhof SR. Expression of Programmed Death Ligand 1 in Penile Cancer Is of Prognostic Value and Associated with HPV Status. J Urol. 2017;197(3 Pt 1):690-697.
16. Wang J, Zhang Y, Lu Y, et al. PD-L1 Expression, Tumor-infiltrating Lymphocytes and Clinical Outcome in Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma. Urology. 2022;154:205-212.
17. Torlakovic EE, Nielsen S, Vyberg M, et al. Getting controls under control: The time is now for immunohistochemistry. J Clin Pathol. 2015;68(11):879-882.
18. Ramos-Vara JA. Technical aspects of immunohistochemistry. Vet Pathol. 2005;42(4):405-426.
19. D'Amico F, Skarmoutsou E, Stivala F. State of the art in antigen retrieval for immunohistochemistry. J Immunol Methods. 2009;341(1-2):1-18.
20. Taylor CR, Levenson RM. Quantification of immunohistochemistry--issues concerning methods, utility and semiquantitative assessment II. Histopathology. 2006;49(4):411-424.
21. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. J Thorac Oncol. 2017;12(2):208-222.
22. Rimm DL, Han G, Taube JM, et al. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Oncol. 2017;3(8):1051-1058.
23. Tsao MS, Kerr KM, Kockx M, et al. PD-L1 Immunohistochemistry Comparability Study in Real-Life Clinical Samples: Results of Blueprint Phase 2 Project. J Thorac Oncol. 2018;13(9):1302-1311.
24. Badoual C, Hans S, Merillon N, et al. PD-1-expressing tumor-infiltrating T cells are a favorable prognostic biomarker in HPV-associated head and neck cancer. Cancer Res. 2013;73(1):128-138.
25. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature. 2014;515(7528):563-567.
26. Sunshine J, Taube JM. PD-1/PD-L1 inhibitors. Curr Opin Pharmacol. 2015;23:32-38.

27. González-Billalabeitia E, Cerezuela P, Ramírez P, et al. [Prognostic factors in penile cancer]. Actas Urol Esp. 2010;34(5):426-433.
28.- Davidsson S, Carlsson J, Giunchi F, et al. PD-L1 Expression in Men with Penile Cancer and its Association with Clinical Outcomes. Eur Urol Oncol 2019; 2(2):214-221
29.- De Bacco MW, Carvalhal GF, MacGregor B, et al. PD-L1 and p16 Expression in Penile Squamous Cell Carcinoma from an Endemic Region. Clin Genitourin Cancer 2020; 18(3):e254-e259
30.- Deng C, Li Z, Guo S, et al. Tumor PD-L1 expression is correlated with increased TILs and poor prognosis in penilesquamous cell carcinoma. Oncoimmunology. 2017; 6(2):e1269047
31.- Dorff TB, Ballas LK, Schuckman AK. Current Management Strategy for Penile Cancer and Future Directions. Curr Oncol Rep 2017; 19(8):54
32.- Ottenhof SR, Djajadiningrat RS, de Jong J, et al. Expression of Programmed Death Ligand 1 in Penile Cancer is of Prognostic Value and Associated with HPV Status. J Urol 2017; 197(3 Pt 1):690-697
33.- Ahmed ME, Falasiri S, Hajiran A, et al. The Immune Microenvironment in Penile Cancer and Rationale for Immunotherapy. J Clin Med 2020; 9(10):3334
34.- Lu Y, Wang Y, Su H, et al. PD-L1 is associated with the prognosis of penile cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol 2022; 12:1013806
35.- Udager AM, Liu TY, Skala SL, et al. Frequent PD-L1 expression in primary and metastatic penile squamous cell carcinoma: potential opportunities for immunotherapeutic approaches. Ann Oncol 2016; 27(9): 1706–1712
36.- Müller T, Demes M, LehnA, et al. The peri- and intratumoral immune cell infltrate and PD-L1 status in invasive squamous cell carcinomas of the penis. Clinical and Translational Oncology 2022; 24:331–341

REFERENCIAS COMITE DE ETICA DEL H.E.

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en e l Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984.Última reforma

publicada DOF 16-05-2022. México. Disponible en: URL: https://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/LGS.pdf

Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014. México. Disponible en: URL: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. México. Disponible en: URL: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos

Anexos

Instituto Mexicano Del Seguro Social

Unidad De Educación, Investigación Y Políticas De Salud

Coordinación De Investigación En Salud

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de Recolección de Datos - Estudio de Sobrevida en Pacientes con Cáncer de Pene Primario Frente a la Presencia de PD L1

Datos del Paciente:

1. Número de Expediente: _____
2. Fecha de Nacimiento: _____
3. Fecha de Diagnóstico: _____
4. Edad en el momento del Diagnóstico: _____
5. Consentimiento Informado: [ ] Sí [ ] No

Datos Clínicos:

6. Tipo Histológico del Cáncer (según el informe del patólogo): _____
7. Estadio del Cáncer en el Momento del Diagnóstico (según clasificación TNM): _____
8. Tratamiento Mutilante Realizado: [ ] Sí [ ] No
    - Si la respuesta es sí, especificar el tipo de procedimiento: _____
9. Otros Tratamientos Recibidos (quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia, etc.): _____

Datos de Inmunohistoquímica:

10. Presencia de PD L1 en el Tejido Tumoral: [ ] Positivo [ ] Negativo
    - Si es positivo, especificar la intensidad de la tinción: _____
    - Si es positivo, especificar el porcentaje de células teñidas: _____

Seguimiento:

11. Fecha de Último Seguimiento: _____
12. Estado en el Último Seguimiento: [ ] Vivo [ ] Muerto
13. Si está muerto, fecha de la muerte: _____
14. Tiempo de Sobrevida desde el Diagnóstico (en meses): _____

Esta hoja de recolección de datos facilitará la recopilación de información pertinente del expediente médico del paciente para el estudio. Es esencial que se complete de manera precisa y exhaustiva para cada paciente incluido en el estudio.