FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO

COMPARATIVA EN LA EVOLUCIÓN ENTRE LOS CARCINOMAS DE PENE ASOCIADOS Y NO ASOCIADOS AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

COMPARISON IN THE EVOLUTION BETWEEN PENILE CARCINOMAS ASSOCIATED AND NOT ASSOCIATED WITH THE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Autor: Pablo Gutiérrez Ruiz

Director: José Javier Gómez Román

Co-Directora: Julia Beatriz García-Reyero

Santander, julio 2023

1 ÍNDICE

2. RESUMEN 4
3. ABSTRACT 4
4. INTRODUCCIÓN 5
4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA 5
4.2. EPIDEMIOLOGÍA 6
4.2.1. Europa 6
4.3. FACTORES DE RIESGO 7
4.3.1. Fimosis 7
4.3.2. Circuncisión e higiene 7
4.3.3. Infección por el virus del papiloma humano (VPH) 8
4.3.4. Tabaco 8
4.3.5. Educación y nivel socioeconómico 8
4.4. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 9
4.4.1. Epidemiología y transmisión 10
4.4.2. Prevención 11
4.4.3. Patogénesis. Características del virus 12
4.4.4. Patogénesis. Infección viral y respuesta inmune del huésped 13
4.4.5. Patogénesis. Oncogenicidad 14
4.4.6. Manifestaciones clínicas. VPH y cáncer de pene. Carcinomas in situ. Carcinomas verrucosos de la mucosa. Tumor de Buschke-Löwenstein (BLT) y papilomatosis oral florida (FOP) 15
4.5. DIAGNÓSTICO 16
4.6. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA 17
4.7. ESTADIFICACIÓN 20
4.8. TRATAMIENTO 20
4.8.1. Quimioterapia 20
4.8.2. Radioterapia 21
4.8.3. Cirugía 22
4.8.4. Inmunoterapia 22
4.9. PRONÓSTICO 23
5. OBJETIVOS 26
6. MATERIAL Y MÉTODOS 26

6.1. Diseño del estudio 26
6.2. Variables recogidas 27
6.3. Datos recogidos 27
7. RESULTADOS 27
8. DISCUSIÓN 32
9. CONCLUSIONES 32
10. BIBLIOGRAFÍA 34

2. RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente causante del mayor número de infecciones de transmisión sexual. Existen muchos genotipos diferentes del virus, de los cuales alrededor de 40 pueden presentar clínica en forma de verrugas genitales, con posible remisión sin necesidad de tratamiento. Aun así, en otros casos estas lesiones perduran en el tiempo y requieren ser tratadas.

La infección por VPH puede ser precursor de lesiones premalignas que pueden generar cáncer de pene en el hombre. Existen varias opciones terapéuticas y preventivas para tratar estas infecciones o evitar que se desarrolle una lesión maligna. Se establece como objetivo principal de este trabajo establecer una comparativa entre la evolución y pronóstico entre los carcinomas de pene asociados y no asociados a infección por el virus del papiloma humano en la población de Cantabria entre 2015 y 2020 así como describir la distribución de genotipos virales asociados a dichas lesiones.

Para ello se ha hecho un estudio observacional retrospectivo de las muestras recibidas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla durante ese periodo. El grupo objetivo de estudio fueron los 67 diagnósticos positivos de cáncer de pene en Cantabria en ese periodo de tiempo. La detección de VPH se realizó por métodos de PCR con hibridación tipo específica.

En nuestra serie el 86% de los casos mostraron positividad en la prueba molecular de VPH. No existieron diferencias en la evolución clínica entre los casos asociados y no al VPH. La distribución de genotipos demostró que el 18% se encontraban asociados a VPH6, 11 y 42, todos de bajo riesgo. El VPH73 de probable riesgo oncogénico tiene asimismo una presencia destacada en los casos de cáncer de pene.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, cáncer de pene, Cantabria.

3. ABSTRACT

The Human Papilloma Virus (HPV) is the cause of the largest number of sexually transmitted infections. There are many different genotypes of the virus, of which around 40 can present symptoms in the form of genital warts, with possible remission without the need for treatment. Even so, in other cases these lesions last over time and require treatment.

HPV infection can be a precursor of premalignant lesions that can lead to penile cancer in men. Several therapeutic and preventive options exist to treat these infections or prevent a malignant lesion from developing. The main objective of this work is to establish a comparison between the evolution and prognosis between penile carcinomas associated and not associated with human papillomavirus infection in the

population of Cantabria between 2015 and 2020, as well as to describe the distribution of viral genotypes associated with these injuries.

For this, a retrospective observational study of the samples received by the Pathological Anatomy service of the Marqués de Valdecilla University Hospital during this period has been carried out. The target group of the study was the 67 positive diagnoses of penile cancer in Cantabria in that period of time. HPV detection was performed by PCR methods with type-specific hybridization.

In our series, 86% of the cases showed positivity in the HPV molecular test. There were no differences in the clinical evolution between the cases associated and not with HPV. The distribution of genotypes showed that 18% were associated with HPV6, 11 and 42, all of them low risk. HPV73 of probable oncogenic risk also has a notable presence in cases of penile cancer.

Keywords: Human Papilloma Virus, penile cancer, Cantabria.

4. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es un tumor poco frecuente en los países industrializados; sin embargo, la incidencia de este cáncer aumenta en países en vías de desarrollo de América del Sur, Asia y África[1]. Los países desarrollados de Europa y América notifican incidencias de menos de 1 caso por cada 100 000 hombres al año [2]. El tratamiento del cáncer de pene puede producir secuelas tanto físicas como psicológicas en los pacientes, ya que puede requerirse la extirpación parcial o total del pene.

El carcinoma de células escamosas (SCC) representa la gran mayoría (≥ 95%) de los cánceres de pene [3]. La enfermedad afecta más comúnmente a los hombres en su sexta década de vida, sin embargo, en los varones jóvenes existe una mayor probabilidad de que el tumor prolifere con más rapidez y metastatice [4]. Este cáncer de pene presenta una etiología multifactorial.

Una mayor conciencia educativa sobre esta rara enfermedad puede ayudar a reducir los retrasos en el diagnóstico, mejorar el pronóstico y, por último, prevenir las muertes entre los hombres con cáncer de pene en países en vías de desarrollo o con una mayor desventaja socioeconómica.

4.1. ANATOMÍA PATOLÓGICA

A nivel histológico podemos encontrar diversas variantes de este cáncer donde el carcinoma de células escamosas (SCC) es la más frecuente conformando un 95% de los casos. La gran mayoría se originan en la mucosa del glande, el surco coronal o el prepucio. Una revisión de SCC de pene en los EE. UU. mostró que el 34,5 % de los pacientes tenían la lesión primaria en el glande, el 13,2 % en el prepucio y el 5,3 % en el cuerpo, el 4,5 % superpuestos y el 42,5 % sin especificar.

Las metástasis a distancia son infrecuentes hasta el final del curso de la enfermedad y solo entre el 1 % y el 10 % de los casos tienen enfermedad metastásica en el momento de la presentación [6].

Se toma como referencia la clasificación de la OMS de 2022 para subclasificar los tumores asociados al VPH e independientes del VPH (Tabla 1) [6]. Los carcinomas de células escamosas relacionados con el Virus del Papiloma Humano son el SCC tipo linfoepitelioma, el de células claras, el verrucoso y el basaloide siendo los tipos basaloide y verrugoso aquellos asociados con mayor frecuencia al VPH [6]. El carcinoma de pene que presenta peor pronóstico es el carcinoma de células escamosas sarcomatoide.

4.2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de pene es considerado un cáncer poco frecuente. Presentó 36.068 casos [11] y un número de 13.211 muertes en el año 2020, ocupando la posición número 30 según incidencia y la posición número 31 entre las causas de muerte por todos los tipos de cáncer. Su tasa estandarizada según edad es de alrededor el 0,8 por cada 100.000 habitantes, pero varía alrededor del mundo[11]. Este cáncer en regiones como Europa y Estados Unidos, supone menos del 1% (0,51-0,94% en incidencia) de las neoplasias malignas en varones con unas 400 muertes anuales y unos 2100 nuevos casos al año [1]. Por otro lado, en países como Brasil la incidencia de este cáncer es mucho mayor con aproximadamente 3-6 casos por cada 100.000 habitantes y es en este país donde supone la cuarta neoplasia maligna más común en varones. El cáncer de pene afecta en mayor medida a los países en vías de desarrollo situados en América del Sur, Centro y Sur de Asia y Sudáfrica (tabla 2).

4.2.1. Europa

Tomando datos de la IARC, la tasa estandarizada por edad de cáncer de pene es de 0,94 casos por cada 100.000 varones (tabla 2). Generalmente los pacientes más afectados por esta patología son aquellos con 60 o más años, presentándose pocos casos en varones menores de 50 años. Macedonia es el país que presenta una incidencia mayor (1,7). En Polonia, Reino Unido y Alemania podemos observar que presentan cifras superiores a la media europea con una tasa estandarizada por edad de 1,3; 11,2 y 1,1 por cada 100.000 varones.

Los valores de tasa estandarizada por edad han ido aumentando, situándose en valores de 1,10 en el año 1979 hasta el 1,33 por cada 100.000 varones en el año 2009. Fue más notable el incremento de la tasa estandarizada por edad entre los años 2000 y 2009. Un 70% aumentaron los casos diagnosticados desde el año 1979 hasta el 2009; se pasó de tener 241 casos de este cáncer a 410. En Países Bajos la incidencia anual pasó del 1,4 a 1,5 casos por cada 100.000 habitantes en el periodo del 1979-2006. En Alemania algo similar sucedió con tasas estandarizadas por edad de 1,2 por cada 100.000 habitantes en el 1979 hasta valores de 1,8 por cada 100.000 habitantes en el 2012. Desde el 2003 hasta el 2012 la incidencia aumentó significativamente con un valor de 0,9 a 1,8 por cada

100.000 habitantes [12]. Sin embargo, tanto Dinamarca como Finlandia presentaron una disminución de la incidencia.

4.3. FACTORES DE RIESGO

Dentro de los más comunes, encontramos la infección por el virus del papiloma humano (VPH), presencia de fimosis, ausencia de circuncisión, higiene deficiente, situaciones inflamatorias como las que se dan en la balanitis xerótica obliterante, lesiones premalignas como la enfermedad de Bowen o la eritroplasia de Queyrat, un sistema inmune deprimido, pacientes con obesidad, rayos UVA, tabaquismo, el aumento del número de parejas con las que se practica sexo y, por último, el nivel socioeconómico.

4.3.1. Fimosis

La fimosis es la condición en la cual el prepucio no puede ser retraído totalmente sobre el glande. La fimosis es considerada como uno de los factores de riesgo más relacionados con el desarrollo del cáncer de pene y no debe considerarse como meramente fisiológico después de los 6 años. Se asocia un aumento del 65% del riesgo de padecer cáncer de pene a los varones que presentan fimosis [13]. En un estudio realizado en el estado de Washington por Daling y colaboradores, la fimosis se asoció con un aumento significativo de 11,4 veces en el riesgo de cáncer de pene invasivo y un aumento de 3,8 veces en el riesgo de carcinoma in situ [13].

4.3.2. Circuncisión e higiene

Las Sociedades brasileñas de Urología, Oncología Clínica, Oncología Radiológica y Patología llegaron a la conclusión de que en los recién nacidos la circuncisión disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de pene, en especial aquel más invasivo. Sin embargo, las guías europeas de Urología también llegaron a la conclusión de que la incidencia del cáncer de pene disminuye en recién nacidos que han sido circuncidados, pero, no parece reducir el riesgo de neoplasia intraepitelial de pene. Los pacientes adultos no se benefician, sin embargo, de los beneficios de la circuncisión, pero, parece proteger a los varones contra la infección del virus del papiloma humano (VPH), especialmente en pacientes infectados por el VIH, y ayuda a mantener una adecuada higiene.

Una revisión sistemática y metanálisis que incluyó datos de 296.837 hombres circuncidados y 111.065 no circuncidados (de 1 ensayo controlado aleatorio, 6 estudios de cohortes, 11 estudios de casos y controles, 2 estudios transversales, 1 estudio transversal retrospectivo y 1 análisis retrospectivo) demostraron que, en los varones circuncidados, el riesgo relativo (RR) de ITU aumenta 9,91 en la edad de 0 a 1 año, 6,56 veces en la edad de 1 a 16 años y 3,41 veces mayor para los hombres mayores de 16 años [14].

4.3.3. Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Hasta la mitad de los casos de cáncer de pene pueden estar atribuidos a la infección por el virus del papiloma humano. Las variantes más comunes que están implicadas en el desarrollo de cáncer de pene son los genotipos 16 y 18 (son de alto riesgo y están presentes hasta en el 70% de los casos de cáncer de pene asociado a infección por VPH).

Los pacientes con un contacto sexual mayor a 10 mujeres diferentes a lo largo de su vida presentan una probabilidad mayor de desarrollar cáncer de pene asociado a VPH comparados con los que se relacionaron con menos de 6 mujeres a lo largo de su vida. Una historia de múltiples parejas sexuales; inicio de la actividad sexual a una edad temprana; no usar protección de barrera; otras infecciones de transmisión sexual, incluido el VIH; un estado inmunocomprometido; consumo de alcohol; y el tabaquismo se han identificado como factores de riesgo de infecciones persistentes por VPH [16]. Para disminuir la propagación del VPH, se pueden emplear tanto preservativos como protectores bucales.

4.3.4. Tabaco

El tabaco es un factor de riesgo directo y dosis dependiente de desarrollo de cáncer de pene [18]. Se ha demostrado un aumento de 2,4 veces del riesgo de desarrollar cáncer de pene en pacientes que fumaron alguna vez y una incluso mayor incidencia en fumadores activos. Un estudio brasileño de 230 casos de cáncer de pene demostró que el 50% de los pacientes eran fumadores [19]. El tabaco que puede afectar al desarrollo del cáncer de pene puede consumirse de diversas formas (fumado, masticado o aspirado por la nariz).

4.3.5. Educación y nivel socioeconómico

El cáncer de pene presenta una mayor prevalencia en personas pertenecientes a grupos con bajo nivel socioeconómico. La mayoría de los pacientes afectados por este cáncer pertenecen a zonas rurales o suburbanas con únicamente educación elemental (hasta los 6 años). En la mayoría de los caos la renta de las familias de los pacientes afectados no llega a la mínima. Una de las principales causas por las cuales estos tumores están diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad es por el pudor y el desconocimiento que presentan los pacientes que lo sufren. Campañas educacionales ayudarían a los varones a identificar las lesiones incipientes de la enfermedad para poder acudir al centro de salud y realizar un diagnóstico y tratamiento precoces.

La atención en salud se divide en tres niveles: atención primaria conformada por médicos generales y de familia, secundaria conformada por atención básica especializada y terciaria conformada por atención especializada y subespecializada [20]. Por lo tanto, una escolaridad baja y un acceso limitado a la atención primaria (y en consecuencia a la atención terciaria) tienen un efecto negativo en las personas que presentan carcinoma de pene. Tanto el seguimiento como el tratamiento de estos pacientes debe realizarse en unidades de atención especializada y depende tanto del tipo de neoplasia como del grado de invasión del tumor. Dentro del tratamiento podemos encontrar desde técnicas mínimamente invasivas hasta técnicas quirúrgicas

que vayan desde la circuncisión, la glandectomía y la penectomía parcial o total. Debido a esto, es fundamental realizar el diagnóstico de los pacientes en un estadio temprano de la enfermedad para que las probabilidades de curación sean mayores.

En una revisión de 93 casos de pacientes varones adultos diagnosticados con cáncer de pene, del Hospital General de México [20]. se encontró que un total de 52 pacientes (55,9%) tenían gacceso a un centro de atención primaria, nueve (9,67%) tenían acceso a un centro de atención terciaria, cero pacientes (0%) tenían seguro de salud, 15 (16,1%) tenían bachillerato o equivalente, y 39 (41,9%) fueron derivados de un hospital provincial. En cuanto a los factores de riesgo, 52 (55,9%) tenían antecedente de tabaquismo, 93 (100%) no circuncidados, 77 (82,1%) VPH negativos en el informe histopatológico y 16 (17,2%) VPH positivos [20].

4.4. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Las ITS (Infecciones de Transmisión Sexual) presentan elevadas cifras de mortalidad y morbilidad a nivel mundial estando presentes entre el 50 y el 70% de las personas activas sexualmente [21]. Los VPH conforman un grupo grande y diverso de virus ADN de doble cadena epiteliotrópicos. Podemos encontrar hasta 225 tipos de virus del papiloma humano que se dividen en 5 grupos (α, β, γ, μ, ν). Un subgrupo de 15 virus perteneciente al tipo α (se consideran VPH de alto riesgo) pueden llegar a producir carcinomas invasivos.

La infección persistente por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más comunes y está asociada con más del 5% de los tumores a nivel mundial. Más de la mitad de las neoplasias relacionadas con infecciones son causadas por el virus del papiloma humano (VPH). Aproximadamente, el 90% de los virus del papiloma humano desaparecen o se convierten en latentes tras 1 o 2 años de la infección. Las mujeres que presentan una citología positiva para un serotipo de alto riesgo desarrollan un cáncer de cérvix en 3-5 años [21]. Los virus del papiloma humano por lo general causan infecciones agudas no persistentes.

Como en otros oncovirus, la distancia temporal, entre el diagnóstico de la infección crónica y los primeros estadios de la enfermedad, es muy grande. Se ha demostrado que los individuos sexualmente activos, al menos padecerán una infección por una variante del VPH de ato riesgo a lo largo de su vida. Éstos, son a menudo eliminados por el sistema inmune en el periodo de 1 o 2 años tras la exposición. Los virus que no son eliminados por el sistema inmune pueden llegar a utilizar lesiones que tenga el huésped como vías de acceso y provocar neoplasias. Por lo que, el diagnóstico precoz tanto de la infección por el virus como de las lesiones que éste pueda causar, son claves para prevenir el desarrollo de un futuro cáncer.

4.4.1. Epidemiología y transmisión

De las variantes del VPH que han sido registradas, 45 causan infección a nivel genital mientras que otras causan patología a nivele cutáneo. α VPH producen lesiones clínicamente visibles en membranas mucosas y piel, mientras que γ VPH y β VPH producen lesiones persistentes subclínicas en piel secundarias a infecciones adquiridas en la infancia. La infección se produce generalmente por contacto, sin embargo, las lesiones cutáneas se pueden llegar a transmitir de manera indirecta a través de fómites. Los microtraumas exponen la capa basal de queratinocitos y facilitan el contagio.

Las lesiones genitales causadas por el VPH son las ITS más comunes a nivel mundial. Un estudio realizado en Brasil demostró que la prevalencia de las lesiones en las mucosas es del 36% en la región del pene, 25% en la región anal, 24% en la región útero-cérvix y del 11% en la región oral [22]. Otro estudio brasileño sobre personas no vacunadas jóvenes demostró la presencia de VPH de alto riesgo en el 35% de los casos con una predominancia en las mujeres [22]. Pero, cuando se analizan personas activas sexualmente, el porcentaje de personas infectadas por variantes de alto riesgo llega hasta el 54% sin haber diferencias significativas entre sexos. Se considera que el 75% de los adultos sexualmente activos tendrán mínimo una infección por VPH en su vida.

Las variantes 6 y 11 están presentes en el 90% de las lesiones a nivel genital y en el 80% de las lesiones a nivel oral [21]. Entre los factores de riesgo encontramos la edad en la primera relación sexual, el número de parejas sexuales, la presencia o no de inmunosupresión y la concomitancia con otras ITS como la que produce el herpes simple. No queda clara la relación con el tabaco y la toma oral de anticonceptivos. Toda forma de contacto sexual puede suponer la infección por el VPH. La infección anal presenta unos valores más elevados en varones que tienen sexo con varones [23]. Se ha descubierto que las lesiones en los varones duran menos tiempo que en las mujeres.

El pico máximo de incidencia se encuentra tras 10 años del primer contacto sexual, entre los 24 y 30 años en ambos sexos. A medida que pasan los años, la prevalencia va disminuyendo, aunque en el sexo femenino se registra un segundo pico en la quinta década de la vida [23]. Las manifestaciones clínicas presentan una duración media de dos meses.

La patogenia de los tumores malignos a nivel anogenital está protagonizada por cualquiera de las variantes del VPH. La implicación de estas variantes en los casos de cáncer de cérvix es del 100%, del 85% en los tumores del ano y en la mitad de los tumores de pene y vulva [23]. La vacunación puede prevenir más del 90% de los casos de cáncer de cérvix.

Entre 0 y 20% varían las tasas de infección oral por VPH en personas sanas. En el 36% de los carcinomas de células escamosas de orofaringe está implicado el VPH. Al 26% desciende la prevalencia del VPH considerando todos los carcinomas de cabeza y cuello.

Un factor de riesgo importante para la infección por VPH es la inmunosupresión. Los cambios temporales en el sistema inmunológico de las mujeres embarazadas pueden justificar una mayor incidencia en este grupo que en el resto de las mujeres [24]. Los pacientes infectados por VIH y los que han sido sometidos a trasplante de órgano sólido

son susceptibles a la infección por VPH. Alrededor del 40% de las personas que reciban un trasplante presentarán verrugas cutáneas; en estos pacientes se ha demostrado la distribución ubicua de VPH en la piel. La incidencia de cáncer de piel en asociación con el VPH en los pacientes trasplantados aumenta el 5% cada año con una acumulación del 44% pasados 9 años [24]. La inmunosupresión, en la incidencia de lesiones malignas y premalignas a nivel de las mucosas, se corresponde con un importante factor de riesgo. En el caso de cáncer de ano, la incidencia en personas con trasplante de órgano sólido y en infectados por VIH puede llegar a ser hasta 80 veces mayor que en la población general.

4.4.2. Prevención

La vacunación contra el VPH produce una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer de pene ya que reducen las lesiones genitales precancerosas y malignas. La vacunación es el principal método de prevención [16]. Se han autorizado tres vacunas contra el VPH: bivalente (Cervarix, GSK, Rixensart, Bélgica), tetravalente (Gardasil. Merck, Sharp & Dome (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, EE. UU.) y nonavalente (Gardasil 9. Merck, Sharp & Dome (Merck & Co, Whitehouse Station, NJ, EE. UU.) [17]. La población a la que va dirigida la vacuna se encuentra entre los mayores de 9 hasta 26 años; dentro de la población adulta se recomienda la vacunación contra el VPH a las personas entre 27 y 45 años que podrían estar expuestos a infectarse de nuevo por el virus, por lo que podrían obtener beneficio de la vacunación. La población objetivo de la vacunación según la OMS se corresponde con niñas entre 9 y 14 años que aún no hayan tenido relaciones sexuales para tener una pauta de vacunación de dos dosis; las niñas con una edad mayor o igual a los 15 años seguirán una pauta basada en tres dosis.

Estas vacunas se consideran seguras con los síntomas locales como principales efectos adversos. Son altamente inmunogénicas permitiendo al organismo generar anticuerpos duraderos frente al VPH. La eficacia de la vacunación es mayor en mujeres que jóvenes que sean seronegativas para el virus; mientras que la eficacia de la vacuna es menor entre mujeres adultas. Frente a los VPH 16 y 18 se demostró que las vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes presentan una eficacia similar; aunque, la vacuna nonavalente protege además contra las variantes 31, 33, 45, 52 y 58. Aplicándose a la vida real, una disminución de los VPH 6, 11, 16 y 18 entre las mujeres que han sido vacunadas frente a las que no recibieron la vacuna, demuestra que la vacunación presenta una alta efectividad. Es más, la vacuna nonavalente presenta una protección cruzada con las vacunas tetravalente y bivalente, que se traduce en una reducción de los VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

La vacunación contra el VPH brinda además protección de rebaño [17]. La seroconversión generada por una vacunación con 2 dosis es similar a la que se genera con una pauta de tres dosis (la pauta con tres dosis está recomendada en pacientes inmunocomprometidos). Pero, la pauta de vacunación con una única dosis es controvertida.

En los varones, la vacunación contra el VPH disminuye las lesiones genitales externas al igual que la infección persistente contra las variantes 6, 11, 16 y 18. La vacunación contra

el VPH ha demostrado ser eficaz en contra las variantes del VPH orales 16 y 18 con un elevado número de pacientes que presentan anticuerpos de tipo IgG en saliva tras la vacunación. Sin embargo, la efectividad de la vacunación frente al VPH en la mortalidad de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con este virus debe ser estudiada en un periodo de tiempo mayor. La efectividad de la vacunación en infecciones anales y neoplasias intraepiteliales anales es elevada. A pesar de ser efectiva la vacunación, siguen estando recomendados los programas de screening frente a este tipo de tumores.

4.4.3. Patogénesis. Características del virus

Las diferentes variantes de VPH han ido evolucionando de manera paralela a las especies que estaban infectando; esto ha hecho que se genere una gran especificidad por los tejidos epiteliales al igual que un elevado grado de adaptación de los virus a los organismos huésped. Estos virus presentan una alta especificidad de especie, pueden llegar a producir infecciones subclínicas presentando una larga evolución con una baja tasa de replicación viral. Estos virus también son capaces de producir infecciones clínicas evadiendo los mecanismos de defensa inmunitaria del organismo huésped y, por último, pueden llegar a producir tumores en regiones oral, anogenital y cutánea [15].

La familia de los Papilomavirus está dividida en 2 subfamilias, encontramos en primer lugar la Firstpapillomavirinae con un número superior a 50 géneros y 130 especies, y en segundo lugar encontramos la Secondpapillomavirinae con un único género y una especie [21]. Basamos la clasificación en la secuencia de un gen denominado L1, considerando género a aquellos que comparten más del 60% de la secuencia de nucleótidos y especie a aquellos que comparten entre el 71 y el 89% de los mismos [27]. Para poder determinar un nuevo tipo de VPH deberá tener la secuencia del ADN del gen L1 diferente en al menos el 10% a uno ya existente; sin embargo, se puede considerar variante a un virus que presente una diferencia menor al 2%.

Los VPH que infectan a los humanos pertenecen a cinco géneros: alfa-papilomavirus (α-VPH), con 14 especies clasificadas y 65 tipos; los beta-papilomavirus (β-VPH), con seis especies clasificadas y 52 tipos; los gamma-papilomavirus (γ-VPH), con 27 especies clasificadas y 97 tipos; y mu-papillomavirus (μ-VPH), con tres especies y tres tipos, y nu-papillomavirus (ν-VPH), con una especie y un tipo [21].

El VPH presenta un diámetro de 50nm y presentan también una cápside con una simetría icosaédrica pero sin envoltura. SU material genético está formado por una doble cadena de ADN con un genoma que puede estar entre los 5.700 y los 8.600 nucleótidos. 72 pentámeros de la proteína L1 principal y 12 moléculas de la proteína L2 secundaria conforman la cápside viral [27]. Infecta predominantemente a los mamíferos, aunque también infecta a peces, aves o reptiles.

A nivel genético, los VPH son estables. El genoma del virus por lo general está dividido en una región reguladora ascendente (URR) o una región de control larga (LCR) y 2 grupos abiertos de marcos de lectura (ORF) que se denominan temprano (E) y tardío (L) [28]. los genes que cumplen esenciales funciones en el ciclo replicativo del virus son los

genes centrales E1, E2, L1 y L2 [26]. Se conocen como genes accesorios los genes E5, E6 y E7 ya que han evolucionado para facilitar la replicación del virus en el epitelio escamoso; no están en todos los tipos de VPH. La URR o LCR se encuentra entre la ORF y el E6; sus funciones se basan en contener el origen de la replicación del virus y es un lugar para los factores de transcripción viral y celular.

La proteína que codifica el gen E1 es una ADN helicasa dependiente de ATP, importante en la replicación y amplificación del genoma viral en el núcleo de las células infectadas [26]. La proteína E2 regula el ciclo de vida viral, es un coactivador de la replicación del genoma viral al reclutar la proteína E1 y funciona como factor de transcripción para las proteínas E6 y E7 [28]. La proteína L1 es la principal formadora de la cápside viral, mientras que la proteína L2, además de componer la cápside, interviene en la encapsidación del ADN viral y en la entrada y tráfico del virus en el núcleo.

La proteína L1 es altamente inmunogénica y sirve como base para las vacunas utilizadas para prevenir la infección por VPH. La proteína viral E4 tiene algunas características de las proteínas centrales y se expresa en las últimas etapas del ciclo viral; se une a las citoqueratinas, produciendo su ruptura y contribuyendo a la liberación y transmisión del virus. La proteína E5 es una proteína transmembrana hidrofóbica, presente en el género alfa, con el papel de evadir la respuesta inmune y la apoptosis. Las proteínas E6 y E7 están relacionadas con la amplificación del genoma viral y con la carcinogénesis, en algunos tipos de VPH [22]. La expresión de las proteínas del virus caría según el momento de la diferenciación epitelial y la parte del ciclo del virus en la que se encuentre el virus que es consiguiente a esta diferenciación (tabla 3).

4.4.4. Patogénesis. Infección viral y respuesta inmune del huésped

Los microtraumas en el epitelio son los que generalmente permiten que las partículas virales del VPH alcancen las células basales del epitelio. Este virus presenta tropismo (tropismo) por diferentes tipos de células madre de epitelios tanto mucosos como cutáneos [25]. Existen territorios donde el VPH penetra con mayor facilidad. Estos territorios se corresponden con la zona de transición del epitelio en cuello uterino y ano, el tejido epitelial de las glándulas salivales de la boca y criptas orofaríngeas, glándulas ecrinas y apocrinas, folículos pilosos y epidermis.

Los proteoglicanos de heparán sulfato de las células basales son las moléculas que sirven como nexo de unión al VPH, se consideran el receptor primario del virus en el organismo huésped. La parte del virus que se une es concretamente la proteína L1 que induce una serie de cambios en la cápside viral [25]. La proteína L2 es la que se encarga de mediar la integración del genoma viral al núcleo de la célula huésped [27]. Después de este paso, comienza la infección mediante la transcripción del genoma viral.

Se divide el ciclo de replicación viral en fases principalmente. La primera se corresponde con la amplificación inicial del ADN viral a partir de las proteínas E y E2 [26]; esta fase se sigue de un mantenimiento de la replicación del virus que tiene lugar en las células infectadas proliferantes; y, por último, encontramos una fase en la cual se produce una amplificación del genoma viral y una formación de nuevos VPH que tiene lugar cuando

las células finalizan su diferenciación. La segunda fase puede durar desde meses a años. A medida que se van separando las células epiteliales, las proteínas que conforman la cápside viral, van encapsulando el ADN del VPH para conformar partículas virales que se van liberando.

El ciclo de vida del VPH por lo general se completa en las células epiteliales. El VPH no llega a producir viremia, rotura celular ni fenómenos inflamatorios [29]. El VPH es capaz de permanecer protegido de la defensa del sistema inmunitario mediante una serie de mecanismos de evasión de la respuesta inmune inespecífica; además el VPH es capaz de retrasar la respuesta inmune específica. Estos fenómenos de evasión del sistema inmunitario están relacionados con infecciones persistentes del VPH y una mayor probabilidad de progresión a carcinomas.

Las células centinela del sistema inmunitario son los queratinocitos y son capaces de iniciar una respuesta contra patógenos virales. Las proteínas E6 y E7 de los VPH de alto riesgo (16, 18 y 31) son las que intervienen en esta respuesta. Las células de Langerhans son encargadas de presentar antígenos a nivel del epitelio escamoso. Éstas, no responden a la cápside viral, pero sí que lo hacen las células dendríticas de la dermis, que son capaces de iniciar una respuesta inmunitaria contra la proteína L1 del VPH. Como consecuencia de esto, no se produce una respuesta a nivel inmunitario específica de antígeno.

La inmunidad innata es capaz de controlar las infecciones iniciales de algunas variantes del VPH, mientras que cuando nos encontremos ante lesiones evidentes a nivel clínico, necesitaremos la acción de la inmunidad específica a través de los linfocitos CD8+ citotóxicos y los linfocitos T1 helper CD4+, que son capaces de producir la interleuquina 2 (IL 2) y el interferón gamma (INF γ) [22]. Estos linfocitos de la respuesta inmunitaria específica son capaces también de reconocer las proteínas virales E2, E6 y E7. La no eliminación completa del VPH determinará su presencia en el organismo de forma latente. Los pacientes trasplantados inmunodeprimidos y los infectados por VIH son aquellos donde la reactivación del VPH se produce de manera más frecuente.

4.4.5. Patogénesis. Oncogenicidad

La epidermodisplasia verruciforme (EV) es una patología genética que hace más vulnerables a los pacientes que la presentan de sufrir una infección por VPH, generalmente del género beta; se produce en estos casos una infección que el organismo no logra eliminar y se visualiza mediante la observación de diversas verrugas en zonas diferentes del cuerpo. Los primeros VPH relacionados con cáncer fueron los VPH 8 y 5 en pacientes con epidermodisplasia verruciforme [30].

En estos pacientes la infección por VPH está relacionada con el desarrollo de diferentes cánceres de piel no melanomas (CPNM / NMSK, Non Melanoma Skin Cancer, por sus siglas em inglés) en las zonas que presentan exposición a la luz solar [30]. Los VPH del género beta pueden también contribuir al CPNM en pacientes que estén inmunosuprimidos con síndrome de la salida torácica (TOS, Thoracic Outlet Syndrome,

por sus siglas en inglés); sin embargo, aun hay dudas sobre su influencia en pacientes inmunocompetentes.

Las vías que se afectan por la infección de este virus son las vías de reparación del ADN, apoptosis y aquellas encargadas de la diferenciación celular [32]. Según el tipo de VPH que infecte al huésped, las dianas celulares serán diversas.

La proteína E6 interactúa uniéndose con la proteína p300, realizando una interferencia con el proceso reparativo del ADN que se produce como consecuencia del daño generado por los rayos UV; de este modo se produce una acumulación de mutaciones genéticas, anomalías de los cromosomas y la inmortalización de las células. Los daños inducidos por la radiación ultravioleta en la hebra de ADN, se corrigen mediante la proteína Bak que mediante mecanismos de apoptosis repara el daño celular producido [32]. La proteína E6 induce que la proteína Bak se degrade, por lo que favorece el acúmulo de esas mutaciones genéticas sobre el ADN.

En el género alfa de los VPH podemos destacar especialmente 12 tipos que se transmiten a sexualmente y que están relacionados a nivel filogenético. Especialmente destaca el VPH 16 que junto con los anteriores 11 tipos están relacionados con cáncer a nivel anogenital (ano, vulva, vagina y pene), orofaringe y cérvix. Hay una relación entre los diferentes VPH de alto riesgo y el cáncer de cérvix de alto riesgo; dentro de la especie alfa 9 encontramos VPH 58, VPH 52, VPH 35, VPH 33, VPH 31 y VPH 16; dentro de la especie alfa 7 encontramos: VPH 59, VPH 45, VPH 39 y VPH 18; dentro de la especie alfa 5 encontramos el VPH 51 y por último, dentro de la especie alfa 6 encontramos el VPH 56 [22]. Hasta en el 70% de todos los cánceres de cérvix se puede detectar el VPH 18 y 16. Existen otros factores que predisponen a las mujeres a padecer el cáncer de cérvix como la coinfección por el VIH, la multiparidad, el uso de anticoncepción vía oral y el tabaco. El mecanismo por el cual los HR α-VPH (HR, High Risk, de alto riesgo según sus siglas en inglés) participan en la oncogénesis incluye una desregulación en la expresión génica viral, que es causada por la integración del genoma viral en lesiones premalignas de alto grado y la coexpresión de las proteínas E6 y E7 [22].

La amplificación del genoma del virus que se produce en las células epiteliales ya diferenciadas se produce gracias a la modificación del entorno que es llevada a cabo por las proteínas virales E6 y E7. Estás células, ausencia de infección por el VPH, serían incapaces de replicar el ADN. En la mayoría de los VPH, la proteína E7 se une a la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (pRb) ya las proteínas relacionadas p107 y p130 [33]. En HR-VPH, la proteína E6 inactiva la proteína p53 supresora de tumores, inhibiendo sus actividades antiproliferativas y apoptóticas.

4.4.6. Manifestaciones clínicas. VPH y cáncer de pene. Carcinomas in situ. Carcinomas verrucosos de la mucosa. Tumor de Buschke-Löwenstein (BLT) y papilomatosis oral florida (FOP).

El tumor de Buschke-Löwenstein, también denominado condiloma acuminado gigante se corresponde con una forma poco común de condiloma anogenital relacionado con el

VPH (especialmente con las variantes 6 y 11; aunque también se puede relacionar con las variantes de alto riesgo 16, 18 y 33).

La descripción clásica del BLT es una lesión tumoral vegetativa o verrugosa, con crecimiento exofítico y endófito, en ocasiones con fístulas y sangrado.

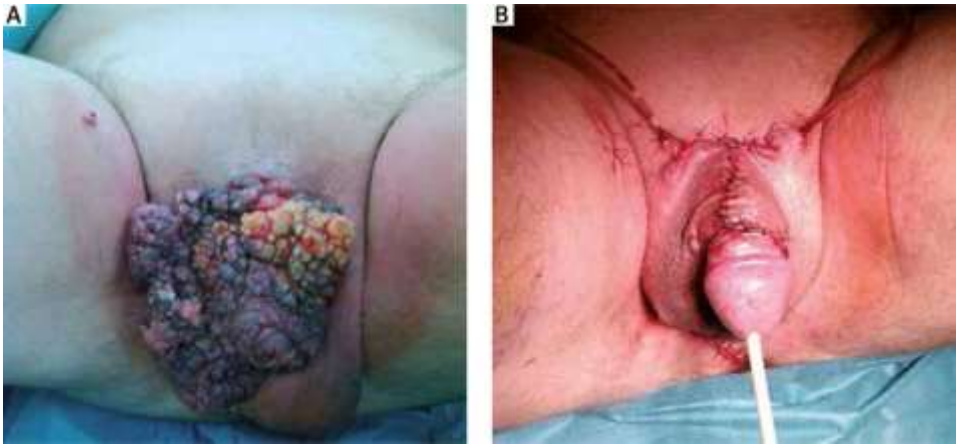


Figura. A: Tumor papilar de color gris amarillento, grande, similar a una coliflor, que cubre casi toda la superficie de la piel del pene y una parte del escroto. B: Aspecto tras la cirugía excisional [40].

4.5. DIAGNÓSTICO

La forma más común de presentación del cáncer de pene es como una lesión en la piel o una masa nodular palpable en el pene. Es más frecuente encontrar estas lesiones en el glande, prepucio o surco coronal y se presentan como una ulceración o masa.

Dependiendo si la presentación clínica tiene sospecha de etiología infecciosa o tumoral maligna, se actúa de forma diversa. Si la etiología más probable es infecciosa, se iniciará tratamiento con 4 semanas de antibiótico antes de realizar el diagnóstico definitivo de la lesión. En caso de que la lesión no remita o comience a progresar, está indicada la realización de una biopsia.

Se sospecha de carcinoma en el caso de que el paciente presente una masa o úlcera en el pene, en especial si no están circuncidados. En este caso antes de iniciar cualquier terapia, se requiere realizar una biopsia para analizar el tejido. Ésta puede ser mediante la técnica PAAF (Punción Aspiración Aguja Fina), BAG (Biopsia Aguja Gruesa) o excisional (si podemos eliminar toda la lesión sin comprometer la forma o funcionalidad del pene).

Si la biopsia es positiva para cáncer, está indicado un examen físico extenso de los ganglios linfáticos regionales. El cáncer de pene se disemina inicialmente a los ganglios inguinales y luego a los ganglios pélvicos y retroperitoneales. Los ganglios linfáticos inguinales deben examinarse prestando atención a la ubicación, el tamaño, el número de ganglios palpables y si son fijos o móviles [6]. La presencia o ausencia de afectación del

ganglio linfático es extremadamente importante, ya que proporciona información acerca del tratamiento y pronóstico.

A través de la palpación de los ganglios linfáticos no siempre es posible dar un resultado apropiado debido a que la cantidad de falsos negativos y falsos positivos es considerable. Por ello es adecuado realizar una valoración complementaria mediante técnicas de imagen (TC, RMN, ECO, TC/PET).

En caso de resultar sospechosos, los ganglios los podemos evaluar mediante PAAF guiada por ultrasonido, biopsia del ganglio centinela o disección de ganglios inguinales [6].

4.6. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

El cáncer de células escamosas (SCC, Squamous Cell Cancer) representa el 95% del cáncer de pene y presenta una serie de subtipos según sus características histológicas [6]. Los subtipos incluyen SCC de tipo habitual (figura) que presenta proliferación de células escamosas con la formación de quistes y perlas córneas, diversos grados de actividad *mitótica, suponiendo* desde el 45% al 65 % de los SCC.

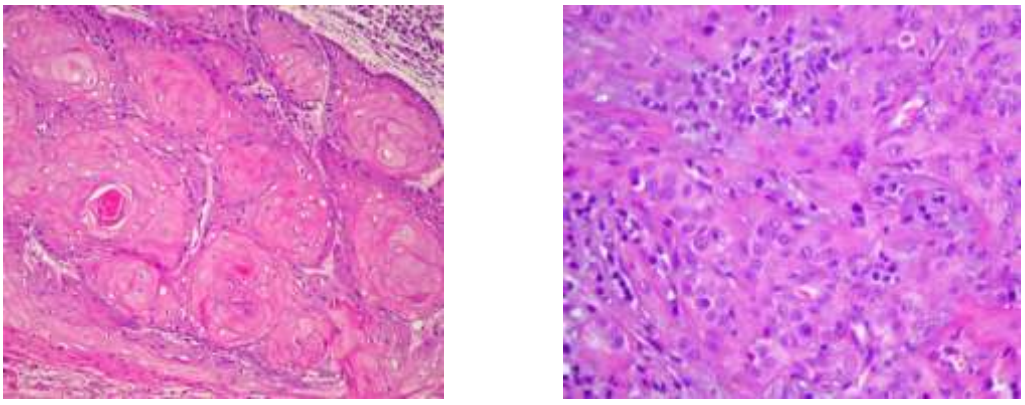


Figura A. SCC de tipo habitual; en la parte izquierda de la imagen se puede observar una perla córnea de coloración rosa más intensa. Tinción utilizada HE (Hematoxilina Eosina). Figura B. SSC de tipo habitual a mayor detalle. Tinción con HE. Imágenes tomadas de la SEAP.

El SCC se subdivide en dos categorías, no queratinizante y queratinizante. El no queratinizante muestra células ovoides a fusiformes con núcleos hipercromáticos que carecen de nucléolos prominentes y tienen bordes celulares poco marcados (figuras A y B). El queratinizante presenta cualquier grado de queratinización (figuras C y D) [46].

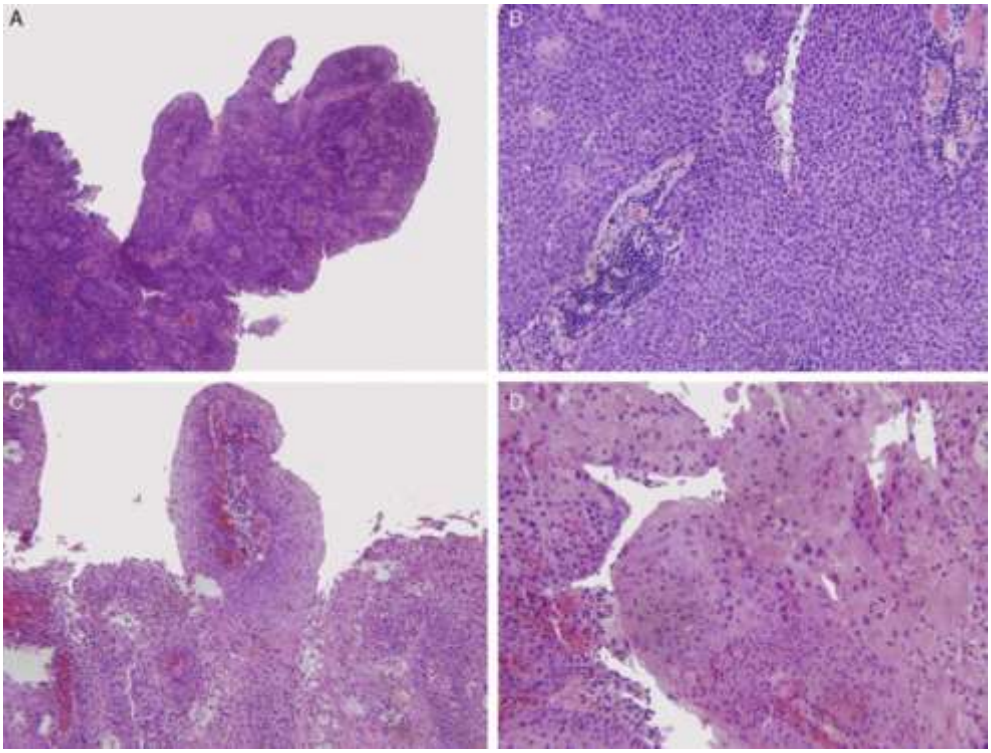


Figura. Carcinoma escamoso no queratinizante, (A y B). Carcinoma escamoso queratinizante, (C y D) Todas las imágenes están teñidas con hematoxilina y eosina.

En tercer lugar, los tumores condilomatosos verrugosos que suponen entre el 7 % y 10 % de los SCC. Presentan papilas condilomatosas, con eje fibrovascular prominente, hiper y paraqueratosis, pleomorfismo y cambio coilocítico marcado. También presentan un frente de invasion irregular, dentado (Figura).

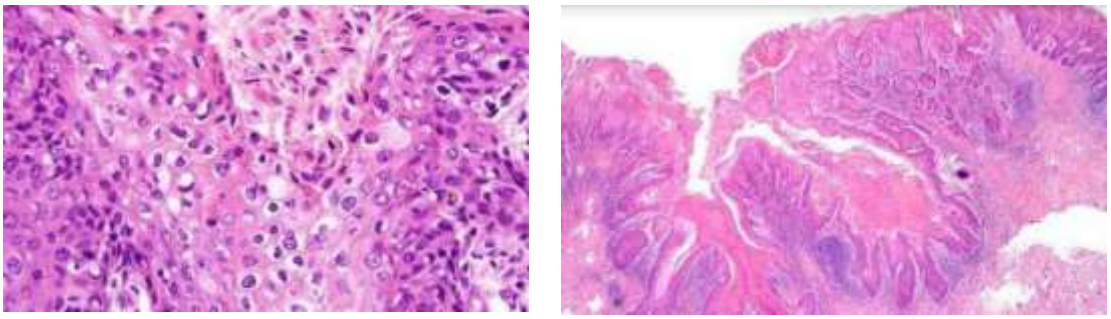


Figura. SCC condilomatoso verrugoso. Tinción empleada HE [50]. Imágenes tomadas de la SEAP.

En cuarto lugar, tenemos el carcinoma basaloide que supone entre el 4 % y 10 %. Presenta una superficie de corte distintiva, nidos sólidos coalescentes,

queratinización abrupta focal y frecuentes figuras mitóticas y apoptóticas. En ocasiones hialinización estromal con material tipo membrana basal (figura).

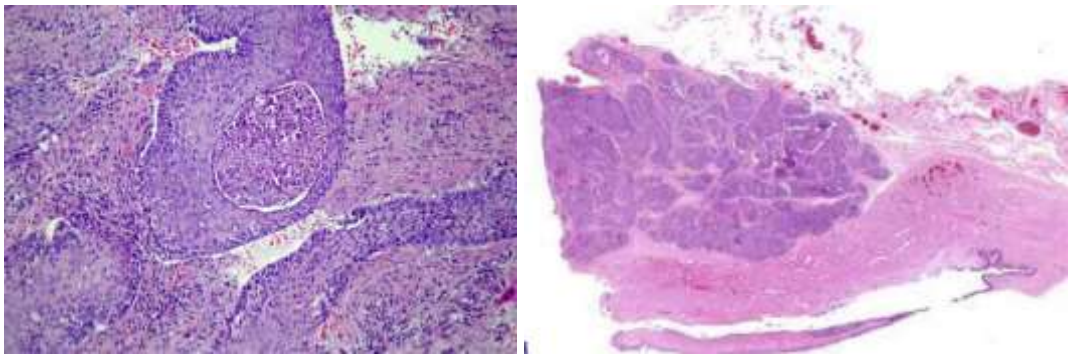


Figura. SCC basaloide teñido con HE. Imágenes tomadas de la SEAP.

En quinto lugar, se encuentra el carcinoma verrugoso que supone entre el 3 % y 7% de los SCC. Se caracteriza por presentar en su variante clásica papilomatosis y marcada hiperqueratosis; papilas acantóticas sin eje central; una interfase con el estroma amplia. Son no invasivos y se encuentran muy diferenciados (figura).

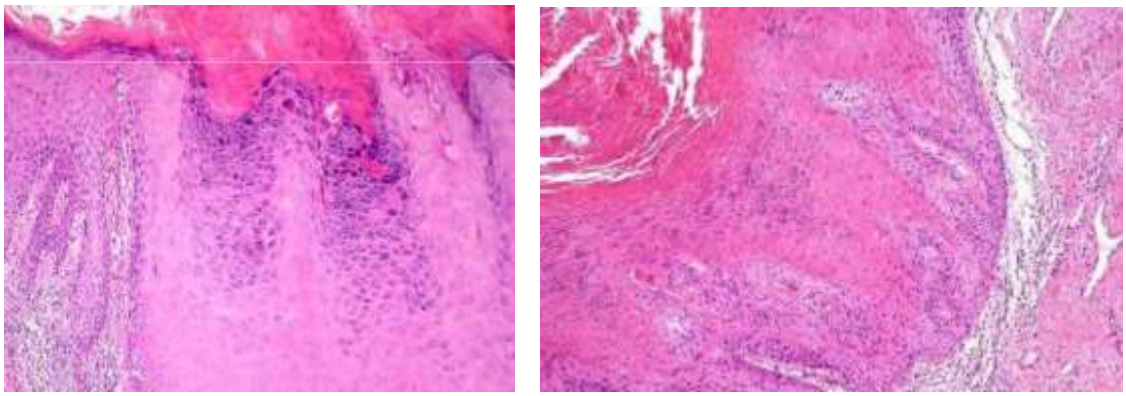


Figura. SCC verrugoso con tinción de HE. Imágenes tomadas de la SEAP.

En último lugar se encuentra el carcinoma sarcomatoide (células fusiformes) que conforma entre el 1% y 6% de los SCC [6]. Son neoplasias agresivas exoendofíticas o polipoides que presentan células fusiformes con evidencia inmunohistoquímica de diferenciación escamosa. Pueden aparecer de novo, tras recidivas o postradiación.

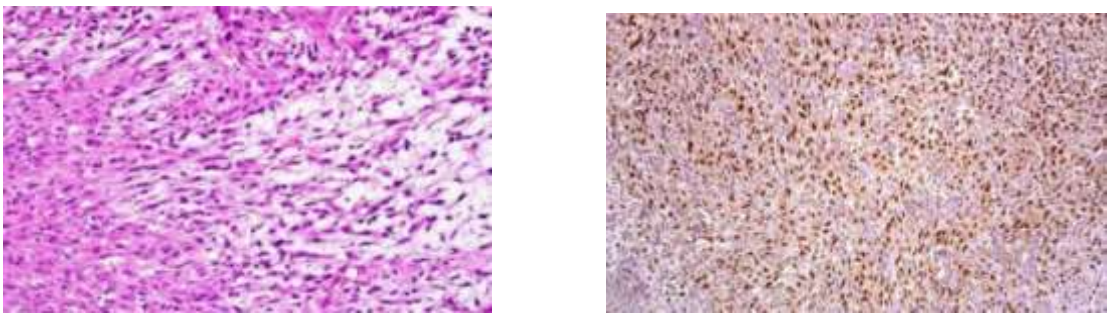


Figura. SCC sarcomatoide. Tinción con HE.
B tinción con p63. Imagen tomada de la SEAP.

Hay una graduación numérica para clasificar estas lesiones donde 0 se considera tumor benigno, 1 comportamiento no especificado, límite o incierto; 2 para carcinoma in situ y neoplasia intraepitelial de grado III; 3 para tumores malignos, sitio primario y 6 para tumores malignos con sitio metastásico[6].

El SCC se clasifica principalmente según el nivel de queratinización, pleomorfismo nuclear y número de mitosis. Las lesiones de bajo grado (grados 1 y 2) representan entre el 70 y el 80% de las lesiones al diagnóstico. Son lesiones bien diferenciadas que muestran cordones de células escamosas atípicas que se proyectan hacia abajo desde una epidermis hiperqueratósica [5]. La probabilidad de metástasis en la presentación de alto grado es mayor.

4.7. ESTADIFICACIÓN

El sistema empleado en la estadificación del cáncer de pene se corresponde con el sistema TNM. La T (tabla 4) se corresponde con el tumor primario, la N (tabla 5) con la afectación de los ganglios linfáticos (Node, del inglés; c se corresponde con clínico; p se corresponde con patológico) y, por último, la M (tabla 6) se corresponde con la presencia de metástasis [6]. Sólo entre el 1% y el 10% de los casos tienen metástasis a distancia en el momento de la presentación [5]. Las lesiones invasivas se caracterizan por infiltrar la membrana basal y las estructuras que se encuentren alrededor.

4.8. TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de pene dependerá del estadio y grado de invasión que presente el tumor, así como de la presencia de invasión ganglionar y metástasis a distancia.

4.8.1. Quimioterapia

La quimioterapia neoadyuvante (NAC, NeoAdyuvant Chemotherapy, de sus siglas en inglés) se administra antes de la cirugía para reducir el tamaño del tumor y mitigar el crecimiento micrometastásico [43]. Es importante destacar que estudios anteriores han demostrado que la quimioterapia neoadyuvante podría reducir el tamaño del tumor del pene y las metástasis de los ganglios linfáticos, lo que es significativo para mejorar la tasa de supervivencia en pacientes con carcinoma escamoso de pene avanzado.

Sin embargo, la evidencia sobre su eficacia y seguridad es limitada. Del mismo modo, no existe consenso sobre la opción del mejor régimen de NAC. Las últimas guías de la Asociación Europea de Urología han recomendado el uso de una combinación triple basada en cisplatino y taxanos en pacientes con carcinoma escamoso de pene que tienen ganglios linfáticos fijos e irresecables [43].

Se debe considerar la quimioterapia neoadyuvante para pacientes con un tumor primario irresecable, linfadenopatía voluminosa o adenopatía inguinal bilateral. Estos pacientes tienen una baja probabilidad de curación solo con cirugía. El régimen TIP es el régimen estándar utilizado y consta de paclitaxel, ifosfamida y cisplatino. Esto se administra a intervalos de 3 a 4 semanas durante 4 ciclos. Recientemente se informó una buena respuesta en un paciente cuyo cáncer de pene metastásico progresó después de la quimioterapia y radiación estándar a base de cisplatino. Tenía expresión significativa de mutaciones PD-L1 y CDKN2A. Respondió particularmente bien a cemiplimab con una respuesta duradera y completa [6].

4.8.2. Radioterapia

La radioterapia (RT) del pene es apropiada para lesiones Tis, T1 y T2 que tienen menos de 4 cm de tamaño. Esta terapia se puede administrar como radioterapia de haz externo o braquiterapia intersticial. La radiación tiene una tasa de recurrencia local más alta que la penectomía parcial o total. Se requieren altas dosis de radiación para erradicar el carcinoma de células escamosas del pene y las complicaciones son altas. Los 2 efectos secundarios tardíos más comunes de la RT son la estenosis del meato y la ulceración de los tejidos blandos. La circuncisión debe realizarse antes de la radioterapia para prevenir la fimosis inducida por la radiación [44].

La RT adyuvante en las regiones inguinal o pélvica no se ha evaluado en profundiad. Actualmente no se recomienda como profilaxis para pacientes de alto riesgo y es menos eficaz desde el punto de vista terapéutico que una disección de NL para ganglios clínicamente afectados. Sin embargo, puede ser útil para la paliación en pacientes con ganglios inoperables.

Se estima que el VPH es un factor causal en hasta el 80% de los pacientes con cáncer de pene. Los cánceres de células escamosas de la cabeza y el cuello que son VPH positivos responden muy bien a la radioterapia, pero solo hay evidencia limitada de que esto también se aplique al cáncer de pene.

Bandini et al informaron un análisis retrospectivo de una gran base de datos internacional de 507 pacientes con cáncer de pene que se sometieron a disecciones de ganglios linfáticos inguinales [6]. Luego se revisó el efecto de la radioterapia en la supervivencia general y encontraron que los pacientes con cáncer de pene VPH positivos tenían una respuesta significativamente mejor a la radiación y mejoraron la supervivencia general que sus contrapartes VPH negativos.

La principal alternativa a la cirugía es la radioterapia, que ofrece la posibilidad de conservar órganos con tasas de control tumoral comparables a las de la cirugía radical. Las principales modalidades de radioterapia son la radioterapia de haz externo, la braquiterapia intersticial y la braquiterapia de molde superficial. La radioterapia de haz externo logra tasas de control local a los 5 años del 62 % en tumores T1-2 y puede evitar que los pacientes mutilen con cirugía en alrededor del 40 % de los casos. La braquiterapia de tasa de dosis baja tiene una larga historia como

tratamiento para el cáncer de pene en estadio temprano, con tasas de control local a 5 años del 70-80 % [44].

4.8.3. Cirugía

La cirugía empleada en este tipo de tumores se denomina cirugía de preservación de órgano (OSS, Organ Sparing Surgery, por sus siglas en inglés) e incluye tratamiento con láser, escisión local, glandectomía parcial o total con reconstrucción o renovación de la superficie. Se realizan una evaluación por parte de anatomía patológica de forma intraoperatoria para evaluar los márgenes quirúrgicos.

En caso de resección R1 o R2, se aplica una escisión local amplia para lograr un mínimo de márgenes quirúrgicos negativos de 3-4 mm. Los tumores estadificados con pTis, pTa, pT1 y pT2 se tratan principalmente con OSS [42].

Por el contrario, la cirugía radical se define como penectomía parcial o penectomía total con uretrostomía perineal. Los pacientes con tumores pT2 de localización proximal y tumores pT3 (con invasión de la uretra) se someten a amputación parcial o total del pene.

Se concluye que la cirugía de preservación de órgano presenta una mayor tasa de recurrencia local, pero, sin embargo, no tiene impacto en la supervivencia global del paciente [42].

4.8.4. Inmunoterapia

La inmunoterapia es capaz de aumentar la supervivencia de estos pacientes con carcinoma de pene de células escamosas a largo plazo. Esto último se cumple especialmente en los pacientes que presentan una alta expresión del ligando 1 del receptor de muerte programada (PDL1) / receptor de muerte programada (PD1)[8]. La inmunoterapia, por lo tanto, se considera una estrategia de tratamiento eficaz en pacientes con cáncer de pene de células escamosas ya que presentan una alta expresión de PDL1 en el microambiente tumoral.

PDL1 podría unirse a PD1 y de esta forma inhibir la proliferación de células inmunitarias y la liberación de moléculas del sistema inmunitario[9]. El tumor es capaz de inhibir la respuesta inmune, de este modo se puede favorecer tanto la recurrencia tumoral como las metástasis. Los resultados del ensayo de fase II PERICLES presentados recientemente, que incluyeron a 32 pacientes con cáncer de pene avanzado tratados con atezolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1, solo o asociado con radioterapia local, mostraron una tasa de respuesta objetiva del 30 % entre 10 pacientes evaluables [45].

La familia EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) es importante en la biología del SCC del pene. Una de las series más grandes, con 112 pacientes, mostró que el 44 % tenía una alta expresión de EGFR por inmunohistoquímica, a pesar del subtipo histológico, el grado histológico o el estado del VPH, y desde las mutaciones KRAS

(que confiere resistencia al bloqueo de EGFR en el tratamiento del cáncer). En un estudio retrospectivo, de 28 pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), solos o en combinación con quimioterapia, el 50 % respondió al tratamiento y la mediana de SLP fue de 3 meses [45]. Sin embargo, los pacientes con metástasis visceral no son respondedores a esta terapia.

4.9. PRONÓSTICO

El pronóstico de este tipo de tumores vendrá determinado por una serie de factores donde destaca la presencia o no de infección por el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, el factor pronóstico más importante en la evolución de estos pacientes es la presencia y extensión de metástasis a los ganglios linfáticos inguinales (es el primer lugar donde disemina el cáncer). Al menos el 25% de los casos presentan micrometástasis en el momento del diagnóstico [7]. Este factor es fundamental para realizar una determinación aproximada de la supervivencia de los pacientes con SCC invasivo.

Hay una serie de factores predictivos a nivel clínico de metástasis en ganglios linfáticos inguinales (ILNM, Inguinal Lymph Node Metastasis): la invasión por parte del tumor del sistema linfovascular, la presencia de un mayor grado y estadio (ya sea clínico que patológico), invasión reticular e infiltrativa, mayor profundidad de la invasión del tumor, invasión a nivel perineural y una menor edad en el momento en el que se diagnostica la enfermedad. A nivel bioquímico, la sobreexpresión de los genes SOD2, p53, ID1 y Ki67 se relacionó con una mayor probabilidad de metástasis a ganglios linfáticos inguinales [10].

Este pronóstico varía según el número de ganglios linfáticos positivos, la presencia de extensión inguinal unilateral o bilateral y la afectación de ganglios linfáticos pélvicos. Pacientes que presentan metástasis inguinales y no reciben tratamiento presentan una supervivencia inferior a 2 años. Un fuerte predictor de metástasis en ganglios linfáticos es la invasión perineural por parte del tumor, al igual que el número de mitosis que presenten las células.

La invasión vascular por células tumorales tiene una gran importancia pronóstica, siendo fundamental que el patólogo comente la presencia o ausencia de invasión vascular en la pieza quirúrgica [6].

Los pacientes con cánceres en etapa I o II, aún limitados al pene, en el momento del diagnóstico tienen una tasa de supervivencia a los 5 años de alrededor del 85 % después del tratamiento quirúrgico. Los cánceres en etapa III y IV tienen una tasa de supervivencia a 5 años de alrededor del 59 %. Si el cáncer ha hecho metástasis a partes distantes del cuerpo, la tasa de supervivencia a 5 años es del 11 % [6].

Los pacientes sin metástasis en los ganglios inguinales tienen una tasa de supervivencia específica del cáncer a cinco años del 85-100 %. Los pacientes con una metástasis de ganglio linfático inguinal única tienen una tasa de supervivencia a 5

años del 79% al 89%. Los pacientes con metástasis de ganglios inguinales bilaterales o múltiples tienen una tasa de supervivencia a 5 años de 17% a 60%. Los pacientes con metástasis en los ganglios pélvicos tienen una tasa de supervivencia a cinco años de cero a 17 % [6].

Lesiones escamosas benignas y precursoras	
Condiloma acuminado	
Precursores del carcinoma de células escamosas, asociado al VPH	
8077/2	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado
Precursores de carcinoma de células escamosas, independientes de VPH	
8071/2	Neoplasia intraepitelial peneana diferenciada
Tumores epiteliales invasivos de pene y escroto	
Tumores epiteliales escamosos invasivos	
8085/3	Carcinoma de células escamosas asociado a VPH
8083/3	Carcinoma basaloide de células escamosas
8054/3	Carcinoma verrugoso
8084/3	Carcinoma de células escamosas de células claras
8082/3	Carcinoma linfoepitelial
8086/3	Carcinoma de células escamosas, independiente de VPH
8086/3	Carcinoma de células escamosas, tipo habitual
8051/3	Carcinoma verrugoso (incluido el carcinoma cuniculatum)
8052/3	Carcinoma papilar de células escamosas
8074/3	Carcinoma de células escamosas sarcomatoide
8070/3	Carcinoma de células escamosas, SAI
Otros tumores epiteliales	
8560/3	Carcinoma adenoescamoso
8430/3	Carcinoma mucoepidermoide
8542/3	Enfermedad de Paget, extramamaria
Otros tumores escrotales	
8090/3	Carcinoma de células basales

Tabla 1. Codificación ICD-O de tumores de pene y escroto.

GLOBOCAN 2020		**Cifras de cáncer de pene por continente**	
Continente	**Cifra bruta**	**Tasa estandarizada por edad (casos/100.000 hombres)**	**Riesgo acumulado**
Mundo	**36.068**	**0.80**	**0.21**
Latinoamérica y Caribe	4988	1,3	0,41
Europa	6762	0,94	0,25
Asia	20315	0,74	0,18
Oceanía	202	0,64	0,17
África	2060	0,53	0,13
América del Norte	1741	0,51	0,15

Tabla 2. Casos de cáncer de pene por área geográfica y tasa estandarizada por edad [11].

Regiones del genoma	Proteína viral	Función
URR/LCR		Origen de la replicación viral; sitio para factores de transcripción virales y celulares
ORF tardíos	L1	Forma la cápside viral
	L2	Forma la cápside viral; encapsulación del ADN y entrada y tránsito de virus en el núcleo
ORF tempranos	E1	Replicación y amplificación del genoma viral en el núcleo de células infectadas
	E2	Regula el ciclo viral y el factor de transcripción para las proteínas E6 y E7
	E4	Se une a las citoqueratinas, contribuye a la liberación y transmisión del virus
	E5	Desempeña un papel en la evasión de la respuesta inmune y la apoptosis
	E6	Amplificación del genoma viral y carcinogénesis
	E7	Amplificación del genoma viral y carcinogénesis

Tabla 3. Genoma del virus del papiloma humano (VPH) y proteínas virales [22].

Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Ta	SCC localizado no invasivo
T1 glande	El tumor invade la lámina propia
T1 prepucio	El tumor invade la dermis, la lámina propia o la fascia del dartos
T1 eje	El tumor invade el tejido conectivo entre la epidermis y los cuerpos, independientemente de la ubicación
T1a	El tumor no tiene invasión linfovascular ni invasión perineural y no es de alto grado
T1b	El tumor exhibe invasión linfovascular y/o invasión perineural O es de alto grado
T2	El tumor invade el cuerpo esponjoso (ya sea glande o eje ventral) con o sin invasión uretral
T3	El tumor invade el cuerpo cavernoso (incluida la túnica albugínea) o con o sin invasión uretral
T4	El tumor invade estructuras adyacentes (escroto, próstata, hueso púbico)

Tabla 4. Estadificación según el tamaño tumoral

cNX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
cN0	No hay ganglios linfáticos inguinales palpables o visiblemente agrandados
cN1	Ganglio linfático inguinal unilateral móvil palpable
cN2	Móvil palpable mayor o igual a 2 ganglios inguinales unilaterales o ganglios linfáticos inguinales bilaterales
CN**3**	Masa ganglionar inguinal fija palpable o linfadenopatía pélvica unilateral o bilateral
pNX	No se puede establecer la metástasis en los ganglios linfáticos
pN0	Sin metástasis en ganglios linfáticos
pN1	Menor o igual a 2 metástasis inguinales unilaterales, sin extensión extraganglionar
pN2	Mayor o igual a 3 metástasis inguinales unilaterales o metástasis bilaterales
pN3	Extensión extraganglionar de metástasis en ganglios linfáticos o metástasis en ganglios linfáticos pélvicos

Tabla 5. Estadificación en función de la afectación ganglionar.

M0	Sin metástasis a distancia
M1L	Metástasis a distancia

Tabla 6. Estadificación según la presencia de metástasis

5. OBJETIVOS

Se establece como objetivo principal de este trabajo establecer una comparativa entre la evolución y pronóstico entre los carcinomas de pene asociados y no asociados a infección por el virus del papiloma humano.

Se establece como objetivo secundario describir la distribución de genotipos del Virus del papiloma humano encontrados en nuestra casuística de cáncer de pene.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio restrospectivo observacional y descriptivo de cohorte única. El grupo objeto de estudio se centró en los pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de pene en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). La recogida de datos clínicos se realizó mediante la revisión de la historia clínica electrónica de los pacientes con diagnóstico clínico de cáncer de pene. Como periodo de estudio se consideró el intervalo de tiempo que va desde el 1 de enero del 2015 hasta el 31 de diciembre del 2020. La recogida de datos

se realizó mediante la lectura de los evolutivos, informes y protocolos quirúrgicos registrados en la historia clínica electrónica de cada paciente.

6.2. Variables recogidas

Se utilizó Microsoft Excel como herramienta de almacenamiento de información. Todos
los datos introducidos en la hoja de cálculo fueron validados (mediante el establecimiento de rangos y valores limitados) para evitar errores en el proceso de recogida y almacenamiento. Se cita entre paréntesis la forma que empleada para registrar cada variable. Se asoció a cada muestra el código único utilizado por el Servicio de Anatomía Patológica para evitar duplicados en la recogida de los datos.

6.3. Datos recogidos

En todos los pacientes estudiados se recogieron los siguientes datos:

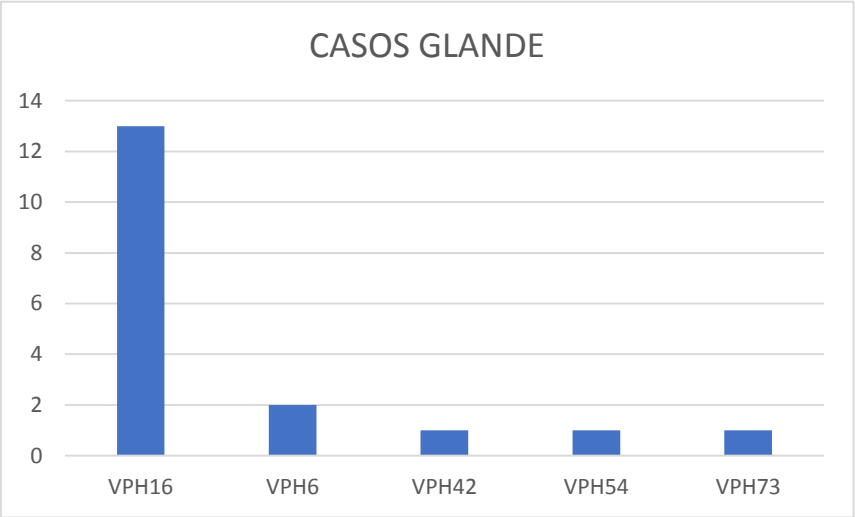
- Número de Historia Clínica (número)
- Número de muestra de Anatomía Patológica (número)
- Edad al diagnóstico (número)
- Clínica al diagnóstico (tumefacción, erosión, descamación)
- Localización (glande, pene, prepucio)
- Diagnóstico (tipo de carcinoma)
- Estadiaje (según la TNM)
- Presencia del Virus del Papiloma Humano estimado por PCR (positivo, negativo, no valorable o no realizado)
- Genotipo (número especificando si es de alto o bajo riesgo)
- Intervención realizada sobre el paciente (procedimiento quirúrgico llevado a cabo)
- Recidiva (sí/no)
- Tiempo de recidiva (año)
- Metástasis (sí/no y localización)
- Tiempo de metástasis (año)

7. RESULTADOS

Se revisaron un total de 67 pacientes con cáncer de pene durante el periodo de estudio (del 1 de enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020). De éstos, 25 se presentaron en el glande, 23 en el pene y 19 en el prepucio.

De los 25 pacientes que presentaron el glande como localización, se pueden obtener los siguientes resultados:

- La media de edad al diagnóstico fue de 66 años con una mediana de 69 años.
- El paciente más joven diagnosticado tenía 24 años al diagnóstico.
- El paciente más anciano diagnosticado tenía 85 años al diagnóstico.
- En 4 pacientes no se pudo valorar la presencia de VPH.
- En 1 paciente no se realizó el estudio de presencia o no de VPH.
- En 2 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue negativo.
- En 18 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue positivo.

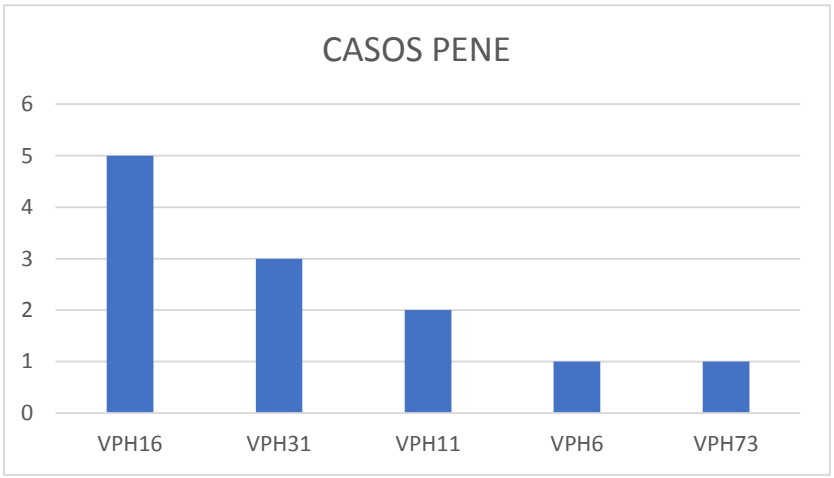


- De los 18 pacientes positivos a la presencia de VPH, 13 resultaron genotipos de alto riesgo donde el VPH16 fue el más común encontrado. 4 resultaron de bajo riesgo (dos VPH6, un VPH42 y un VPH54) y 1 de posible alto riesgo (VPH73)
- De los 25 pacientes, 10 presentaron recidiva:
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 6 presentaban infección por VPH de alto riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 1 presentaba un estudio de VPH no valorable.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 3 presentaron una infección por VPH de bajo riesgo.
- De los 25 pacientes con cáncer de pene en el glande, 1 presentó metástasis localizadas a nivel óseo y pulmonar. El estudio del VPH resultó no valorable.

De los 23 pacientes que presentaron el pene como localización, se pueden obtener los siguientes resultados:

- La media de edad al diagnóstico fue de 63 años con una mediana de 64 años.
- El paciente más joven diagnosticado tenía 27 años al diagnóstico.
- El paciente más anciano diagnosticado tenía 87 años al diagnóstico.

- En 2 pacientes no se pudo valorar la presencia de VPH.
- En 6 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue negativo.
- En 15 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue positivo.
- De los 15 pacientes positivos a la presencia de VPH, 11 resultaron genotipos de alto riesgo donde el VPH16 (cinco casos) y el VPH31 (tres casos) fueron los más frecuentes. 3 resultaron de bajo riesgo (dos VPH11 y un VPH6) y 1 de posible alto riesgo (VPH73).

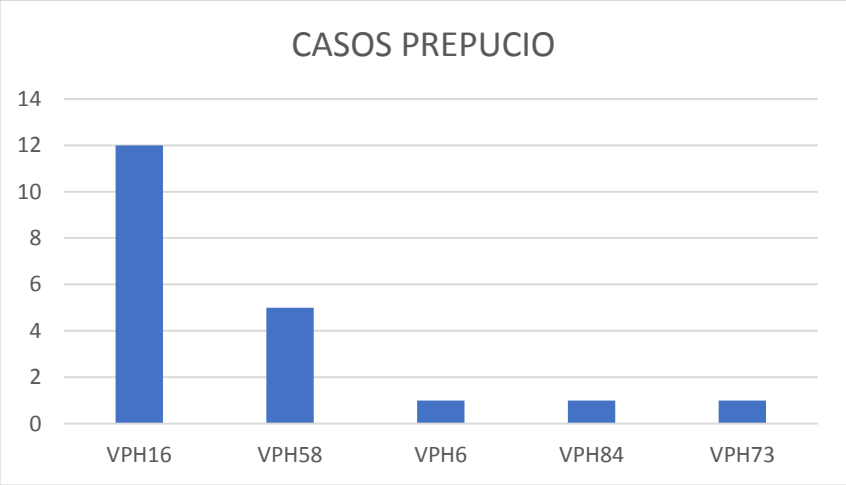


- De los 23 pacientes, 2 presentaron recidiva:
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 1 presentó infección por VPH de alto riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 1 presentó una infección por VPH de posible alto riesgo.
- De los 23 pacientes con cáncer de pene en el pene, 4 presentaron metástasis:
    - 1 paciente presentó metástasis a nivel pulmonar, óseo y suprarrenal pero no presentó infección por el VPH.
    - 1 paciente presentó adenopatías inguinales, escrotales y metástasis en pulmón; y, además, una infección por el VPH16 de alto riesgo.
    - 1 paciente presentó adenopatías inguinales bilaterales; y, además, infección por los VPH 16 y 66 de alto riesgo.
    - 1 paciente presentó metástasis a nivel pulmonar, subpleural y adenopatías inguinales bilaterales sin presentar a su vez infección por el VPH.

De los 19 pacientes que presentaron el prepucio como localización, se pueden obtener los siguientes resultados:

- La media de edad al diagnóstico fue de 65 años con una mediana de 67 años.
- El paciente más joven diagnosticado tenía 20 años al diagnóstico.
- El paciente más anciano diagnosticado tenía 97 años al diagnóstico.

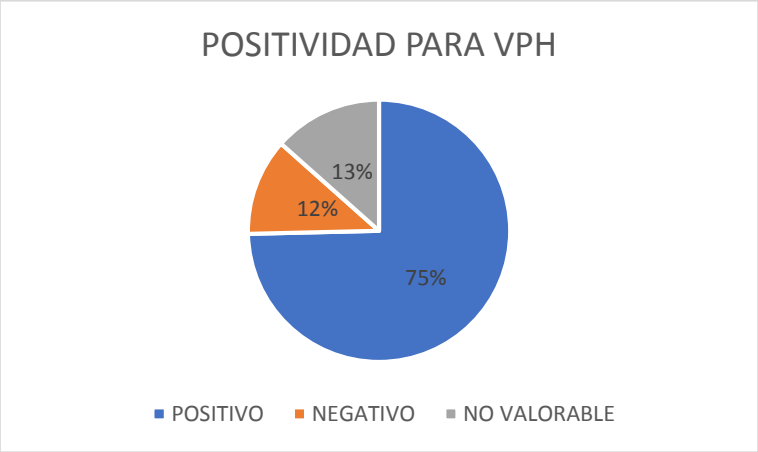
- En 2 pacientes no se pudo valorar la presencia de VPH.
- En 17 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue positivo.
- De los 17 pacientes positivos a la presencia de VPH, 14 resultaron genotipos de alto riesgo donde el VPH16 (doce casos) y 58 (cinco casos) fueron los más frecuentes. Existieron varios casos de multiinfección por varios genotipos. 2 resultaron de bajo riesgo (un caso de VPH6 y un caso VPH84) y 1 de posible alto riesgo (VPH73).



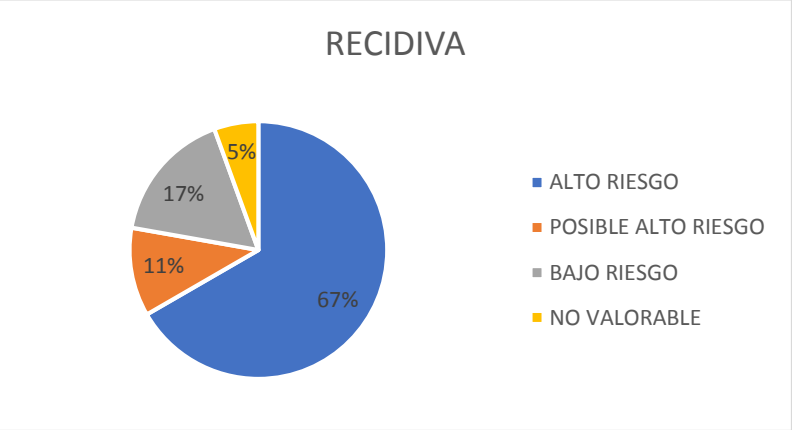
- De los 19 pacientes, 6 presentaron recidiva.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 5 presentaban infección por VPH de alto riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 1 presentaba infección por VPH de posible alto riesgo.
- De los 19 pacientes con cáncer de pene en el prepucio, ninguno presentó metástasis.

A nivel global, acerca de los 67 pacientes estudiados, se pueden obtener los siguientes datos:

- La media de edad al diagnóstico fue de 65 años.
- La mediana de edad al diagnóstico fue de 68 años.
- El paciente más joven diagnosticado tenía 20 años al diagnóstico.
- El paciente más anciano diagnosticado tenía 97 años al diagnóstico.
- En 9 pacientes no se pudo valorar la presencia de VPH.
- En 8 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue negativo.
- En 50 pacientes el estudio de presencia o no de VPH fue positivo.



- De los 50 pacientes positivos a la presencia de VPH, 38 resultaron genotipos de alto riesgo donde el VPH16 fue el más frecuente.
- De los 50 pacientes positivos a la presencia por VPH, 9 resultaron de bajo riesgo y 3 de posible alto riesgo (VPH73).



- De los 50 pacientes, 18 presentaron recidiva:
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 12 presentaron infección por VPH de alto riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 2 presentaron infección por VPH de posible alto riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 3 presentaron infección por VPH de bajo riesgo.
    - De los pacientes que presentaron recidiva, 1 presentó un estudio de VPH no valorable.
- De los 67 pacientes con cáncer de pene, 5 presentaron metástasis.

8. DISCUSIÓN

La incidencia del cáncer de pene de en España en el año 2015 fue de 2,55 casos por cada 100.000 habitantes [47], mientras que, en nuestro estudio, teniendo en cuenta la población de Cantabria, se objetivó una incidencia de 11,52 casos por cada 100.000 habitantes. Mientras que las lesiones a nivel nacional, se encontraban principalmente en el glande (63,6%) [47], en Cantabria las lesiones en el glande se correspondieron con el 37,3% de los casos, siendo la localización más frecuente por encima de lesiones en prepucio (28,4%) y pene (34,3%). En Cantabria, en los carcinomas que afectaron tanto pene como glande, el tratamiento más comúnmente llevado a cabo fue, al igual que en España, la penectomía parcial; mientras que en los carcinomas que se localizaron a nivel del prepucio, la circuncisión fue el tratamiento más veces llevado a cabo.

El principal objetivo del tratamiento del tumor primario consiste en realizar una completa escisión del tumor, que tiene que estar en equilibrio con una adecuada preservación funcional del órgano sin comprometer el control oncológico del cáncer [48]. Unos precoces diagnóstico y tratamiento de las metástasis en ganglios linfáticos es el principal factor determinante de supervivencia. El tratamiento en los pacientes con una enfermedad avanzada, se corresponde con un tratamiento multimodal donde además de la cirugía, se pueden emplear combinaciones de radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia. En casos de encontrarse con un cáncer de pene en estadios avanzados, se recomienda la remisión del paciente a centros especializados [48].

Un estudio chino realizado sobre 103 pacientes con cáncer de pene determinó presencia de ADN del VPH en 75 de los casos, suponiendo un 72,8%; comparándolo con nuestro estudio, de los 69 pacientes estudiados con cáncer de pene, se encontró ADN viral en 50 de ellos (74,6%) [49]. El subtipo encontrado con más frecuencia fue el VPH16 al igual que en nuestro estudio en Cantabria. Es importante destacar la variante VPH73 de posible alto riesgo que fue encontrada en nuestro estudio en 3 casos (4,5%), mientras que en el estudio chino se encontró esta variante en el en 15 casos estudiados (14,6%) [49].

9. CONCLUSIONES

Nuestro estudio evidencia una presencia del cáncer de pene en prácticamente todas las franjas de edad excepto en infancia y adolescencia, aunque es importante destacar que la media de edad a la que se diagnostica este tipo de cáncer en los pacientes es en los inicios de edad avanzada (media de edad a los 65 años).

Aunque la presencia de este tumor sin infección por el VPH es posible, hay que destacar que en el 86,3% de los pacientes (50 de 58 valorables) con esta enfermedad en los que

se pudo valorar la técnica de detección, se comprueba la infección por el VPH. Por lo tanto, se confirma la presencia de infección por VPH como principal factor de riesgo en el desarrollo del cáncer de pene. Al igual, que se confirma la prevención mediante vacunación como método para disminuir este tipo de cáncer.

El 26,9% de los pacientes totales del estudio presentaron recidiva del cáncer de pene; de los cuales el 94,4% presentaron infección por el VPH. Las variantes más frecuentemente asociadas a la recidiva fueron las de alto riesgo, presentes en el 66,7% de las recidivas.

Cinco de los 67 pacientes con cáncer de pene presentaron metástasis en su evolución (7%).

Un 18% de los carcinomas de pene positivos para VPH presentaron genotipos de bajo riesgo.

El VPH73 que tradicionalmente ha sido considerado como de posible alto riesgo tiene una presencia significativa en los pacientes con cáncer de pene.

La incidencia del cáncer de pene en Cantabria es considerablemente superior a la incidencia de este cáncer en España.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Iorga L, Dragos Marcu R, Cristina Diaconu C, Maria Alexandra Stanescu A, Pantea Stoian A, Liviu Dorel Mischianu D, et al. Penile carcinoma and VPH infection (Review). Exp Ther Med. 2020;20(1):91–6.

2. Adanu KK, Toboh B, Akpakli E, Monney M, Asiedu I, Nyinah M, et al. Penile carcinoma: a report of two cases treated by partial penectomy, its effects on quality of life and review of literature. Pan Afr Med J. 2022;41:33.

3. Galgano SJ, Norton JC, Porter KK, West JT, Rais-Bahrami S. Imaging for the initial staging and post-treatment surveillance of penile squamous cell carcinoma. Diagnostics (Basel). 2022;12(1):170.

4. Thomas A, do Canto Alvim LM, Rainho CA, Juengel E, Blaheta RA, Spiess PE, et al. Systemic treatment of penile squamous cell carcinoma-hurdles and hopes of preclinical models and clinical regimens: a narrative review. Transl Androl Urol. 2021;10(10):4085–98.

5. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: Renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol. 2022;82(5):458–68.

6. Engelsgjerd JS, LaGrange CA. Penile Cancer. StatPearls Publishing; 2022.

7. Zekan DS, Dahman A, Hajiran AJ, Luchey AM, Chahoud J, Spiess PE. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. Int Braz J Urol. 2021 [citado el 4 de abril de 2023];47(5):943–56.

8. Lu Y, Wang Y, Su H, Li H. PD-L1 is associated with the prognosis of penile cancer: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12:1013806.

9. Tang Y, Hu X, Wu K, Li X. Immune landscape and immunotherapy for penile cancer. Front Immunol. 2022;13:1055235.

10. Prapiska FF, Warli SM. P53 and survival rate in penile cancer. Open Access Maced J Med Sci. 2019;7(7):1170–3.

11. Giona S. The epidemiology of penile cancer. En: Urologic Cancers. Exon Publications; 2022. p. 131–9.

12. Borque-Fernando Á, Gaya JM, Esteban-Escaño LM, Gómez-Rivas J, García-Baquero R, Agreda-Castañeda F, et al. Epidemiology, diagnosis and management of penile cancer: Results from the Spanish national registry of penile cancer. Cancers (Basel). 2023;15(3):616.

13. Chadha J, Chahoud J, Spiess PE. An update on treatment of penile cancer. Ther Adv Med Oncol. 2022;14:17588359221127254.

14. Morris BJ, Katelaris A, Blumenthal NJ, Hajoona M, Sheen AC, Schrieber L, et al. Política de circuncisión basada en evidencia para Australia. J Men Health. 2022;18(6).

15. Medeiros-Fonseca B, Cubilla A, Brito H, Martins T, Medeiros R, Oliveira P, et al. Experimental models for studying VPH-positive and VPH-negative penile cancer: New tools for an old disease. Cancers (Basel). 2021;13(3):460.

16. Quinlan JD. Human Papillomavirus: Screening, testing, and prevention. Am Fam Physician. 2021;104(2):152–9.

17. Kamolratanakul S, Pitisuttithum P. Human Papillomavirus vaccine efficacy and effectiveness against cancer. Vaccines (Basel). 2021;9(12):1413.

18. Bandini M, Ahmed M, Basile G, Watkin N, Master V, Zhu Y, et al. A global approach to improving penile cancer care. Nat Rev Urol. 2022;19(4):231–9.

19. Soares A, de Carvalho IT, da Fonseca AG, Alencar AM Jr, Leite CHB, Bastos DA, et al. Penile cancer: a Brazilian consensus statement for low- and middle-income countries. J Cancer Res Clin Oncol. 2020;146(12):3281–96.

20. Angulo-Lozano JC, Sánchez Musi LF, Garcia Garcia J. Disparities in healthcare access, education, and geographical factors that affect surgical outcomes in penile cancer. Cureus. 2022;14(10):e30068.

21. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasseri S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all VPH-related cancers. Med J Islam Repub Iran. 2021;35:65.

22. Magalhães GM, Vieira ÉC, Garcia LC, De Carvalho-Leite M de LR, Guedes ACM, Araújo MG. Update on human papilloma virus - part I: epidemiology, pathogenesis, and clinical spectrum. An Bras Dermatol. 2021;96(1):1–16.

23. Johnson DE, Burtness B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):92.

24. Hatano Y, Ideta T, Hirata A, Hatano K, Tomita H, Okada H, et al. Virus-driven carcinogenesis. Cancers (Basel). 2021 ;13(11):2625.

25. Balasubramaniam SD, Balakrishnan V, Oon CE, Kaur G. Key molecular events in cervical cancer development. Medicina (Kaunas). 2019 ;55(7):384.

26. Sofiani VH, Veisi P, Rukerd MRZ, Ghazi R, Nakhaie M. The complexity of human papilloma virus in cancers: a narrative review. Infect Agent Cancer. 2023 ;18(1):13.

27. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, Azizi M, Bastan R, et al. An update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection, and efficacy. Front Immunol. 2021 ;12:805695.

28. Yu L, Majerciak V, Zheng Z-M. VPH16 and VPH18 genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. Int J Mol Sci. 2022 ;23(9):4943.

29. Della Fera AN, Warburton A, Coursey TL, Khurana S, McBride AA. Persistent human Papillomavirus infection. Viruses . 2021 ;13(2):321.

30. Luria L, Cardoza-Favarato G. Human Papillomavirus. 2023 ;

31. Qiu J, Qu X, Wang Y, Guo C, Lv B, Jiang Q, et al. Single-cell landscape highlights heterogenous microenvironment, novel immune reaction patterns, potential biomarkers and unique therapeutic strategies of cervical squamous carcinoma, human Papillomavirus-associated (VPHA) and non-VPHA adenocarcinoma. Adv Sci (Weinh). 2023 ;10(10):e2204951.

32. Shimada M, Yamashita A, Saito M, Ichino M, Kinjo T, Mizuki N, et al. The human papillomavirus E6 protein targets apoptosis-inducing factor (AIF) for degradation. Sci Rep. 2020 ;10(1):14195.

33. Wei T, Grace M, Uberoi A, Romero-Masters JC, Lee D, Lambert PF, et al. The Mus musculus Papillomavirus type 1 E7 protein binds to the retinoblastoma tumor suppressor: Implications for viral pathogenesis. MBio [Internet]. 2021 ;12(4):e0227721.

34. Al Aboud AM, Nigam PK. Wart. StatPearls Publishing; 2022.

35. Myers DJ, Kwan E, Fillman EP. Epidermodysplasia Verruciformis. 2023;

36. Betz SJ. VPH-related papillary lesions of the oral mucosa: A review. Head Neck Pathol . 2019 ;13(1):80–90.

37. Osmani V, Klug SJ. VPH-Impfung zur Prävention von Genitalwarzen und Krebsvorstufen – Evidenzlage und Bewertung. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz [Internet]. 2021;64(5):590–9.

38. Chamli A, Zaouak A. Bowenoid Papulosis. 2023 ;

39. Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, Gupta I, Vranic S, Al-Thawadi H, et al. VPH and recurrent Respiratory Papillomatosis: A brief review. Life (Basel) . 2021;11(11):1279.

40. Purzycka-Bohdan D, Szczerkowska-Dobosz A, Swiatecka-Czaj J, Peksa R, Urban M, Szczypior M, et al. Buschke-Löwenstein tumour associated with low-risk human papillomavirus genotypes successfully treated surgically. Postepy Dermatol Alergol. 2019 ;36(1):112–4.

41. Ardekani A, Taherifard E, Mollalo A, Hemadi E, Roshanshad A, Fereidooni R, et al. Human Papillomavirus infection during pregnancy and childhood: A comprehensive review. Microorganisms. 2022 ;10(10):1932.

42. Lindner AK, Schachtner G, Steiner E, Kroiss A, Uprimny C, Steinkohl F, et al. Organ-sparing surgery of penile cancer: higher rate of local recurrence yet no impact on overall survival. World J Urol. 2020 ;38(2):417–24.

43. Yi X-Y-L, Cao D-H, You P-H, Xiong X-Y, Zheng X-N, Peng G, et al. Neoadjuvant chemotherapy for patients with locally advanced penile cancer: an updated evidence. Asian J Androl. 2022 ;24(2):180–5.

44. Pohanková D, Sirák I, Vošmik M, Kašaová L, Grepl J, Paluska P, et al. High-dose-rate brachytherapy as an organ-sparing treatment for early penile cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2022;14(24):6248.

45. Alencar AM Jr, Sonpavde G. Emerging therapies in penile cancer. Front Oncol [Internet]. 2022;12:910335.

46. Mehrad M, Carpenter DH, Chernock RD, Wang H, Ma X-J, Luo Y, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: clinicopathologic and molecular features with special reference to human papillomavirus. Am J Surg Pathol. 2013 ;37(9):1349–56.

47. Borque-Fernando, Á., Gaya, J. M., Esteban-Escaño, L. M., Gómez-Rivas, J., García-Baquero, R., Agreda-Castañeda, F., Gallioli, A., Verri, P., Ortiz-Vico, F. J., Amir-Nicolau, B. F., Osman-Garcia, I., Gil-Martínez, P., Arrabal-Martín, M., Gómez-Ferrer Lozano, Á., Campos-Juanatey, F., Guerrero-Ramos, F., Rubio-Briones, J., & Grupo Cooperativo de Registro Nacional Cáncer Pene (PIEM/AEU/2014/0002). (2023). Epidemiology, diagnosis and management of penile cancer: Results from the Spanish national registry of penile cancer. Cancers, 15(3), 616.

48. Brouwer, OR, Albersen, M., Parnham, A., Protzel, C., Pettaway, CA, Ayres, B., Antunes-Lopes, T., Barreto, L., Campi, R., Crook, J., Fernández-Pello, S., Greco, I., van der Heijden, MS, Johnstone, PAS, Kailavasan, M., Manzie, K., Marcus, JD, Necchi, A., Oliveira, P., … Tagawa, ST (2023). Guía colaborativa de la Asociación Europea de Urología y la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica sobre el cáncer de pene: actualización de 2023. Urología europea , 83 (6), 548–560.

49. Lang, B., Dong, D., Zhao, T., Zhong, R., Qin, H., Cao, C., Wang, Y., Liu, T., Liang, W., Tian, X., Yan, Y., & Hu, Z. (2023). A cross-sectional study of human papillomavirus genotype distribution and integration status in penile cancer among Chinese population. Virology, 584, 53–57.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado a lo largo de esta etapa y han colaborado en esta investigación.

En primer lugar, a mi director, el Doctor José Javier Gómez Román y codirectora, Julia Beatriz García-Reyero, por su ayuda en la planificación, información y organización en este Trabajo de Fin de Grado.

En segundo lugar, a mi familia, mi madre, mi padre y mi hermana. A mis amigos que han estado a lo largo de toda mi carrera apoyándome en todo momento y animándome a seguir adelante.

También, expresar mi más sentido agradecimiento a la Universidad de Cantabria por acogerme dentro de sus aulas y hacerme sentir como en casa. Después de este período de investigación escribo este apartado de agradecimientos para finalizar mi TFG. Sin duda, ha sido un período de aprendizaje científico y personal.

Desarrollar este estudio ha tenido un gran impacto en mi persona y es por eso que me gustaría agradecer a todas aquellas personas que me han apoyado durante este proceso.

A todos ellos, mil gracias.