

Cáncer de pene: nuestra experiencia en los últimos 7 años

Penis cancer: our experience in the last 7 years

Carlos Palazzo¹, Felipe Palazzo², Carolina Sosa², Jorge Palazzo³

¹Departamento de Urología - Instituto Sagrada Familia, ²Centro de Atención Integral del Paciente Oncológico, ³Servicio de Oncología - Hospital Angel C. Padilla, ¹Servicio de Urología - Hospital Angel C. Padilla, San Miguel de Tucumán.

Introducción: El cáncer de pene es una neoplasia poco frecuente, fuertemente ligada a hábitos higiénicos y culturales. El diagnóstico precoz permite realizar un tratamiento más efectivo y menos traumático para el paciente. Este tumor presenta un alto índice de mortalidad debido a su detección en etapas avanzadas de la enfermedad.

Objetivo: Presentar nuestra experiencia en el manejo del cáncer de pene en los últimos siete años, analizando factores de riesgo, demora en la consulta, compromiso ganglionar y sobrevida de los pacientes.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico sobre los datos recogidos de tres centros de uro-oncología de Tucumán, analizándose los casos de cáncer de pene evaluados entre enero de 2004 y diciembre de 2010. Se estudiaron las siguientes variables: edad, lesiones previas, tiempo de evolución de la lesión hasta la consulta, localización y tamaño del tumor, histología, compromiso ganglionar inguinal, estadio tumoral, tratamiento realizado y sobrevida de los pacientes.

Resultados: Se analizaron las historias clínicas de 33 pacientes, cuyo promedio de edad fue de 56 años (19-85). El 97% de los tumores fueron carcinomas epidermoides; un paciente se presentó con un tumor metastático en pene. La localización más frecuente fue el glande (52%); el antecedente de fimosis estuvo presente en el 79% de los pacientes. El tratamiento quirúrgico del tumor más realizado fue la penectomía parcial (64% - n: 21). El estadio III de Jackson, mostrando compromiso ganglionar fue el más diagnosticado (n: 14). El porcentaje global de mortalidad fue de 62,5%.

Conclusiones: La fimosis constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de pene. Un elevado número de pacientes realizó la consulta en forma tardía. El compromiso ganglionar representa un factor pronóstico de marcada relevancia; la sobrevida es inferior en pacientes con adenopatías.

Introduction: Penile cancer is a rare neoplasm, strongly linked to cultural and hygienic habits. Early diagnosis allows for a more effective and less traumatic treatment for the patient. This tumor has a high mortality rate due to its detection in advanced stages of disease.

Objective: To present our experience in the management of penile cancer in the past seven years, analyzing risk factors, late presentation, nodal involvement and survival of patients.

Material and Methods: A retrospective, descriptive and analytic data collected from three centers of uro-oncology of Tucumán, analyzing cases of penile cancer evaluated between January 2004 and December 2010. We studied the following variables: age, previous injury, time since onset of injury to consultation, location and tumor size, histology, inguinal lymph node involvement, tumor stage, treatment given and survival of patients.

Results: We analyzed the medical records of 33 patients, whose average age was 56 years (19-85). 97% of tumors were squamous cell carcinomas, one patient presented with a metastatic tumor in the penis. The most common site was the glans (52%), a history of phimosis was present in 79% of patients. Surgical treatment of tumor was performed partial penectomy (64% - n: 21). Stage III of Jackson, showing nodal involvement was the most commonly diagnosed (n: 14). The overall mortality rate was 62.5%.

Conclusions: Phimosis is the most important risk factor for the development of penile cancer. A large number of patients made the query in late. Nodal involvement is a predictor of high relevance; survival is lower in patients with lymphadenopathy.

KEY WORDS: Penis cancer, epidemiology, phimosis.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pene, epidemiología, fimosis.

Aceptado en Febrero de 2012
Conflictos de interés: ninguno

Accepted on February 2012
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: palazzocarlos@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es una neoplasia poco frecuente, con muy baja incidencia en países desarrollados, siendo menor a 1 por cada 100.000 varones en Estados Unidos y Europa; en tanto que otras regiones del planeta sufren una frecuencia mucho más importante, tal es el caso de la India (0,7-3 por cada 100.000 varones) y nuestro vecino país Brasil (8,3 por cada 100.000 varones)¹.

La aparición de esta enfermedad está fuertemente ligada a factores socioeconómicos, culturales y religiosos². Existe una estrecha relación entre la fimosis y el desarrollo del cáncer de pene, evidenciándose escasas posibilidades de padecer esta neoplasia en miembros de comunidades religiosas que practican la circuncisión en recién nacidos o antes de la pubertad (judíos, musulmanes); la circuncisión precoz reduce el riesgo de cáncer de pene de 3 a 5 veces¹. Entre la fimosis, el bajo nivel socioeconómico y los malos hábitos de higiene personal se encuentran los factores de riesgo más importantes para la aparición del cáncer peneano³. Otros factores de riesgo, también relacionados con esta neoplasia son las infecciones por el virus del papiloma humano (HPV)^{4,5,6}, la promiscuidad sexual y el tabaquismo^{1,7}.

El paciente portador de un cáncer de pene se caracteriza generalmente por realizar la consulta de manera tardía, en estadios avanzados, lo cual repercute directamente en el pronóstico de la enfermedad, determinando altos porcentajes de morbimortalidad^{1,8,9,10}. El diagnóstico precoz, en estadios iniciales, permite realizar un tratamiento más efectivo y menos traumático (física y psicológicamente) para el paciente¹.

El objetivo del presente trabajo es presentar nuestra experiencia en el manejo del cáncer de pene en los últimos siete años, analizando principalmente factores de riesgo, demora en la consulta al especialista, compromiso ganglionar y sobrevida de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo analizando los casos de cáncer de pene tratados en tres centros uro-oncológicos de la ciudad de San Miguel de Tucumán desde enero de 2004 hasta diciembre de 2010. Los datos obtenidos fueron cargados en una planilla de Excel especialmente diseñada para este trabajo.

Se analizaron las siguientes variables: edad, lesiones previas, tiempo de evolución de la lesión hasta la consulta, localización del tumor, tamaño del tumor, histología, compromiso ganglionar inguinal, estadio tumoral, tratamiento realizado y sobrevida de los pacientes.

Todos los pacientes fueron evaluados por el mismo equipo médico, que se encargó de realizar la historia clínica correspondiente, el examen físico y solicitar los estudios complementarios necesarios para el diagnóstico y estadificación de la neoplasia (laboratorio, biopsia del tumor, radiografía de tórax, tomografía axial computada de abdomen y pelvis). Entre los datos recogidos en la historia clínica figura el nivel de educación de los pacientes: estudios primarios, secundarios y/o terciarios-universitarios. En cuanto a la terapéutica, siguiendo las pautas de la Sociedad Argentina de Urología¹¹, todos los individuos eran informados de forma clara y entendible el tipo de cirugía que se les debía realizar y sus posibles complicaciones, optando ellos muchas veces por tratamientos menos agresivos que el indicado por su estadio, lo cual quedaba asentado en el consentimiento firmado por el paciente. Las penectomías parciales se realizaron con márgenes de seguridad de por lo menos 2 centímetros y biopsias por congelación; los estudios anatomopatológicos se hicieron en cuatro laboratorios distintos debido a la procedencia de los pacientes y a sus distintas coberturas de salud. El manejo ganglionar se ajustó a cada caso en particular según el estadio y la decisión del paciente (control, antibioticoterapia, linfadenectomía inguinal y/o ilíaca); cabe mencionar también que ninguno pudo tener acceso a la técnica del ganglio centinela por impedimentos económicos.

Los resultados fueron analizados estadísticamente con el método del chi cuadrado; y para el análisis de sobrevida actuarial se utilizó la curva de Kaplan y Meyer.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 33 casos de pacientes con tumor de pene, siendo 56 años la edad promedio de presentación, con rango entre los 19 y 85 años.

Todos los pacientes de nuestra serie pertenecen a clase social baja o media baja, y bajo nivel cultural; sólo 5 individuos terminaron la escuela secundaria (15%), el 70% (n: 23) de los pacientes no completaron los estudios primarios. El antecedente de fimosis estuvo presente en 26 de los 33 hombres evaluados (79%); ninguno de los pacientes de nuestra casuística había sido circuncidado. El virus del papiloma humano (HPV) fue diagnosticado en 4 pacientes, tres de los cuales también tenían fimosis; relación similar encontramos con respecto al tabaco, ya que 10 hombres eran fumadores activos pero 8 de ellos padecían de fimosis.

Con respecto a la ubicación de la lesión, la localización más frecuente fue el glande (52%). (Tabla 1)

Localización	Nº Pacientes	Porcentaje
Glande	17	52%
Prepucio	8	24%
Surco Balano-prepucial	6	18%
Cuerpo peneano	2	6%

Tabla 1. Localización de la lesión.

En la **Tabla 2** podemos observar el tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión sospechosa y la consulta médica, siendo destacable que el 34% de los pacientes concurre a un especialista después de 6 meses de haber notado alguna anomalía en el pene; nueve pacientes (27%) no tenían conocimiento exacto del momento de aparición del tumor.

Demora en Consultar	Nº Pacientes	Porcentaje
Incidental	5	15%
Hasta 30 días	2	6%
30 - 90 días	3	9%
90 - 180 días	3	9%
Más de 180 días	11	34%
Sin datos	9	27%

Tabla 2. Demora en la consulta.

Histológicamente fue el carcinoma epidermoide el más frecuente (97%), habiéndose diagnosticado un tumor metastático en pene (primario: sarcoma de próstata) que se presentó con una ulceración dolorosa en cuerpo peneano y cuya biopsia inicial informaba sarcoma de pene; el grado de diferenciación celular no marcó diferencias significativas desde el punto de vista estadístico (**Gráfico 1**). Con respecto a la forma de presentación de la lesión, observamos que en 17 pacientes (52%) tenían aspecto ulcerado (**Tabla 3**); el tamaño de las lesiones fue en el 85% de los casos mayor a 15 milímetros (**Tabla 4**).

Tipo de lesión	Nº Pacientes	Porcentaje
Vegetante/Verruciforme	14	42%
Ulcerada	17	52%
E. Queyrat	2	6%

Tabla 3. Tipo de lesiones.

Tamaño de la Lesión	Nº Pacientes	Porcentaje
Hasta 15 mm	5	15%
15 - 30 mm	17	52%
30 - 40 mm	7	21%
Más de 40 mm	4	12%

Tabla 4. Tamaño de la lesión.

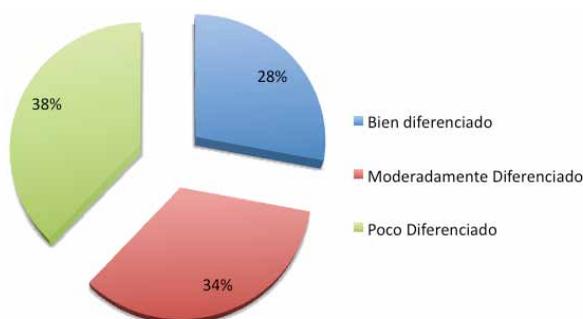


Gráfico 1. Grado de diferenciación celular.

En el **Gráfico 2** observamos los tratamientos quirúrgicos del tumor, siendo la penectomía parcial (64% - n: 21) la práctica más realizada. Al momento de la consulta 26 pacientes presentaban compromiso ganglionar, ya sea detectado a través del examen físico y/o ecografía o tomografía axial computada (TAC); nueve de estos individuos tenían adenopatías ilíacas. Los pacientes sin adenopatías inguinales (ingele negativa; T₁-T₂ bajo) eran sometidos a control (n: 6) o a tratamiento antibiótico (en caso de ganglios en rango de adenomegalia; T₁-T₂ bajo); hubo nueve casos que fueron tratados con antibióticos, cinco de los cuales no respondieron a la medicación y se les indicó linfadenectomía. En la **Tabla 5** anotamos los estadios diagnosticados, siendo el estadio III de Jackson el más frecuente (44% - n: 14); se diagnosticaron 22 pacientes con adenopatías inguinales (N positivo).

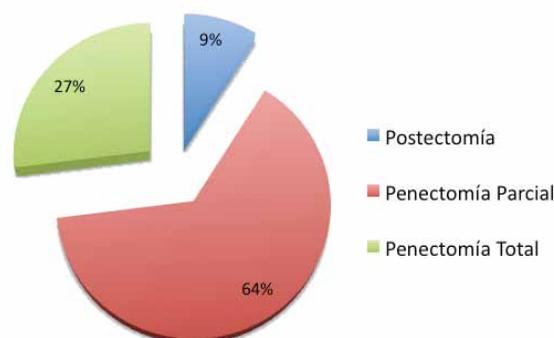


Gráfico 2. Tratamiento del tumor peneano.

TNM	Pacientes	Jackson
Ta-Tis-T1; N0; M0	10	I - II
T2-T3; N0; M0		
Tis-Ta-T1-3; N1-3; M0	14	III
Cualquier T; Cualquier N; M1	8	IV

Tabla 5. Estadificación.

El seguimiento promedio de esta población fue de 47 meses (rango 2-84 meses). La supervivencia global a los 7 años, sobre 24 pacientes con diagnóstico de cáncer de pene que pudimos controlar (excluimos al portador del

Pacientes Controlados	Jackson	Pacientes Vivos	Porcentaje
9	I - II	6	67%
10	III	3	30%
5	IV	0	0%

Tabla 6. *Sobrevida a los 7 años.*

tumor metastásico), ya que nueve desaparecieron de la consulta, fue de 37,5%. (**Tabla 6**)

En pacientes con estadio III y IV de Jackson se indicó la realización de tratamientos adyuvantes con quimioterapia (Cisplatino más 5-fluorouracilo) y/o radioterapia, según observamos en el **Gráfico 3**.

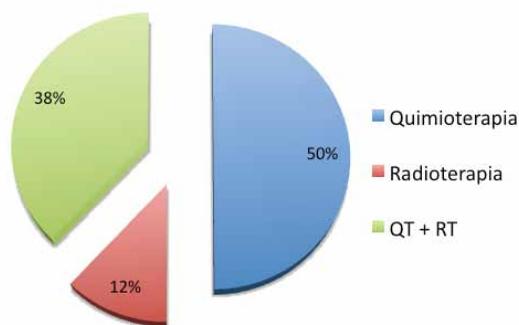


Gráfico 3. *Tratamiento adyuvante.*

DISCUSIÓN

Presentamos esta casuística sobre cáncer de pene en los últimos siete años para aportar nuestra experiencia, desde el norte del país, sobre esta patología tan poco frecuente^{1,2} en líneas generales pero con una importante prevalencia en nuestro medio, como podemos observar en esta y otras publicaciones nacionales.^{12,13}

La edad de presentación de la neoplasia en nuestra serie (promedio: 56 años) coincide con parte de la bibliografía consultada^{12,14,15,16} mientras que otras publicaciones informan promedios de edad más altos^{1,8,17,18,19}. A pesar de la rareza del cáncer de pene en personas jóvenes^{8,16,17,20} tuvimos en nuestra serie un paciente de 19 años y otro de 26 años, coincidiendo ambos con una mala evolución de su enfermedad.

El factor de riesgo más importante fue la presencia de fimosis (79%), dato que coincide con la mayoría de series consultadas^{16,17,21,22,23}; Santos Arrontes y cols.¹⁸ nos informan que el 80% de sus pacientes con cáncer de pene tenía fimosis. Observamos porcentajes menores en la serie publicada por Favorito y cols.⁸ (60%) en Brasil y en trabajos realizados en la Argentina^{12,14,15,24}. Maden y cols.²¹ y Paymaster y cols.²⁵ detectaron un riesgo 3,2 veces superior a padecer cáncer de pene en aquellos hombres no circuncidados frente a los que fueron

circuncidados al momento del nacimiento; al observar tan estrecha relación entre el cáncer de pene y la fimosis creemos que es necesario realizar campañas de información y detección temprana de fimosis, sobre todo en los grupos poblacionales de riesgo. A pesar de estar descripta la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pene^{1,21,23,26,27} no podemos afirmar dicha situación ya que de los 10 pacientes fumadores de nuestra casuística, 8 eran portadores de fimosis.

Con respecto a la ubicación de la lesión, la localización más frecuente fue el glande (52%), coincidiendo con otras series evaluadas^{12,16,18,24}; Favorito y cols.⁸ describen un 73% de tumores en glande.

Es importante destacar el tiempo transcurrido entre la aparición de la lesión sospechosa y la consulta médica, ya que el 34% de los pacientes concurre al especialista después de 6 meses de haber notado alguna anomalía en el pene; solo 2 individuos consultaron dentro de los primeros 30 días. Verdecchia y cols.²⁴ detectaron un 30% de tumores en forma incidental, a través del examen físico, mientras que nuestra casuística fue del 15%. Esto sin dudas habla del bajo nivel cultural de la población estudiada, de la escasa información que reciben al respecto, y por supuesto de la influencia de esta demora en el pronóstico de la enfermedad.

Coincidentemente con la bibliografía consultada^{13,16,18,24,28} el carcinoma epidermoide fue el más frecuente (97%) en nuestra serie; con respecto al grado de diferenciación celular detectamos un 38% de tumores poco diferenciados, mientras que en otras publicaciones nacionales no superan el 15%^{12,24}.

Con respecto a la forma de presentación del tumor, Verdecchia y cols.²⁴ coinciden con la literatura informando un 20% de lesiones ulceradas mientras que nosotros las detectamos en el 52% de nuestros pacientes, lo cual resulta de mal pronóstico ya que aumenta las posibilidades de metástasis ganglionares y condiciona la sobrevida. El tamaño de las lesiones al momento del diagnóstico fue en el 88% de los casos menor a 4 centímetros; en la casuística presentada por la Asociación Argentina de Médicos Residentes de Urología en 2003¹² el tamaño tumoral era menor a cuatro centímetros en el 62,7% de los pacientes.

Entre nuestros pacientes, la práctica quirúrgica más frecuente sobre el tumor peniano fue la penectomía parcial (64% - n: 21), coincidiendo con la bibliografía consultada¹². Con respecto al compromiso ganglionar, observamos un alto número de pacientes (n: 22 - 68,75%) que presentaban adenopatías inguinales (inglete positiva) en su estadificación; a todos aquellos con

ganglios resecables se les indicó linfadenectomía pero no siempre se llevaron a cabo (10/22) por la negativa de los mismos a ser sometidos a este tipo de cirugía o porque desaparecían de la consulta, esto seguramente influyó en la sobrevida de estos individuos. Creemos que un mayor énfasis en la explicación de la necesidad de realizar la linfadenectomía y la incorporación de un psicólogo, como hicimos en los últimos años, puede ayudarnos a realizar las cirugías indicadas y no depender tanto de las decisiones tomadas por los pacientes, amparados en sus temores y desconocimientos. Al no contar con la posibilidad de utilizar el método de investigación del ganglio centinela, los pacientes sin adenopatías inguinales (ingle negativa; T₁-T₂ bajo) eran sometidos a control o a tratamiento antibiótico (en caso de ganglios en rango de adenomegalia; T₁-T₂ bajo), según las pautas propuestas por la Sociedad Argentina de Urología¹¹. A aquellos individuos (n: 5) que no respondieron al tratamiento con antibióticos se les indicó linfadenectomía.

En una tabla se plasmaron los distintos estadios detectados, según la estadificación de Jackson como la del sistema TNM, y observamos que el estadio III de Jackson (N₁₋₃) fue el más diagnosticado (44%), coincidiendo con lo publicado por la Asociación Argentina de Médicos Residentes de Urología (41,8%)¹²; Favorito y cols.⁸ diagnosticaron un 58% de pacientes en estadios avanzados, T₂ o mayor. Verdecchia y cols.²⁴ detectaron un 55% de pacientes N₀ al momento del diagnóstico contra un 31% de nuestra serie.

El seguimiento promedio de esta población fue de 47 meses (rango 2-84 meses). La sobrevida global a los 7 años, sobre 24 pacientes con diagnóstico de cáncer de pene que pudimos controlar, ya que nueve desaparecieron de la consulta, fue de 37,5%. En los casos sin compromiso ganglionar (Jackson I-II / N₀) la sobrevida promedio fue de 62 meses; este promedio baja a 27 meses en los pacientes con compromiso ganglionar al momento del diagnóstico (Jackson III / N₁₋₃). En los pacientes con metástasis la mortalidad fue del 100%, con un promedio de sobrevida de 14 meses (rango 2-21 meses). Estos datos coinciden con la literatura^{1,13,16,24}, tanto en porcentajes como en la inobjetable importancia del manejo ganglionar adecuado en el cáncer de pene, según pautas ya establecidas^{1,11}. Esto, el correcto tratamiento de las adenopatías, significará una marcada mejoría en la sobrevida de los portadores de cáncer de pene, por lo tanto en poblaciones de bajos recursos socioculturales (grupo más expuesto a la posibilidad de padecer esta neoplasia) deberemos mejorar nuestra estrategia en el manejo preoperatorio y contención psicológica de los pacientes, ya que en

muchos casos de nuestra serie no pudimos realizar el tratamiento indicado por decisión del enfermo y esto influyó seguramente en los bajos índices de sobrevida.

Los tratamientos con quimioterapia se indicaron cuando se detectaron metástasis a distancia o ganglios irreseables, fueron puramente paliativos y no estamos en condiciones desde el punto de vista estadístico de afirmar si mejoraron o no la sobrevida y/o calidad de vida de estos pacientes. Del mismo modo, la efectividad de la radioterapia, indicada en pacientes con ganglios irreseables o como adyuvancia post-linfadenectomía, no pudo ser evaluada por el escaso número de individuos que recibieron esta terapéutica, y el poco tiempo de seguimiento de los mismos por óbito o desaparición de la consulta.

CONCLUSIONES

Al analizar la información recogida en nuestro trabajo, observamos que la fimosis constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo del cáncer de pene.

Detectamos un elevado número de pacientes que realizó la consulta al especialista en forma tardía, presentándose con tumores avanzados. La presencia de compromiso ganglionar representa un factor pronóstico de marcada relevancia en esta neoplasia; la mortalidad por cáncer de pene es muy elevada y la sobrevida de los pacientes es notoriamente inferior en pacientes con adenopatías.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona S, Tana H, Van Der Poel H, Watkin N, Horenblas S. European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer. 2010
2. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge. *Oncol* 2004; 5(4):240-7.
3. Dagher R, Selzer ML, Lapidus J. Carcinoma of the penis and the anti-circumcision crusade. *J Urol* 1973; 110:79-80.
4. Barrasso R, De Brux J, Croissant O, Orth G. High prevalence of papillomavirus-associated penile intraepithelial neoplasia in sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 1987; 317:916-23.
5. Villa LL, Lopes A. Human papillomavirus DNA sequences in penile carcinomas in Brazil. *Int J Cancer* 1986, 37:853-5.

6. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006; 119(4):888-93.
7. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: Is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *BMJ* 1987; 295:1306-08.
8. Favorito L, Nardi A, Ronalsa M, Zequi S, y cols. Epidemiologic Study on Penile Cancer in Brazil. *International Braz J Urol* 2008; 34(5):587-593.
9. Alvarez P, Scorticati C, Herrera J, Juárez M, y cols. Factores pronósticos histopatológicos en el cáncer de pene. *Rev Arg de Urol* 2011; 76(3): 109-119.
10. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr. Penile Cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137:880.
11. Consenso Multidisciplinario para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pene en la Argentina. Octubre de 2005.
12. Asociación Argentina de Médicos Residentes de Urología: Cáncer de Pene. Trabajo Multicéntrico. *Rev Arg de Urol* 2003; 68(3):156-60.
13. Ambrosetti F, Macías F, López F, Marattoli N, Mecca R. Tratamiento ganglionar en el cáncer de pene. *Rev Arg de Urol* 2005; 70 (2):148-52.
14. Cordini A, González B. Cáncer de Pene. *Rev Arg de Urol* 1957; 27(1-3): 5-12.
15. Sánchez Sañudo L y cols. Cáncer de Pene. *Rev Arg de Urol* 1969; 38(1-5): 73-74.
16. Lynch D, Schellhammer P. Tumors of the penis. *Campbell's Urology*. Seventh Edition. 1998: 2453-2485.
17. Bleeker M, Heideman D, Snijdres P, Horenblas S, Dillner J, Meijer C. Penile Cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009; 27:141-150.
18. Santos Arrontes D, Fernández Arjona M, Castro Barbosa F, y cols. Análisis epidemiológico del carcinoma de pene en un área sanitaria de 90000 habitantes. *Arch Esp Urol* 2005; 58(9):898-902.
19. Ornellas A, Seixas A, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes J. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994; 151:1244-9.
20. Culkin D, Beer T: Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003; 170:359-65.
21. Maden C, Sherman K, Beckmann A, Hislop T, Teh C, Ashley R, y cols. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19-24.
22. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer C. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:189-193.
23. Dailing J, Madeleine M, Johnson L, Schwartz S, Shera K, y cols. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116(4):606-616.
24. Verdecchia P, Santomil F, Fernández M, Albino G, Vázquez Avila L. Controversias en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de pene. *Rev Arg de Urol* 2003; 68 (2):78-81.
25. Paymaster J, Gangadharan P. Cancer of the penis in India. *J Urol* 1967; 97:110-3.
26. Frisch M, Friis S, Kjaer S, Melbye M. Falling incidence of penis cancer in an uncircumcised population (Denmark 1943-90). *BMJ* 1995; 311:1471.
27. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behavior? *BMJ (Clin Res Ed)* 1987; 295:1306-1308.
28. Seyam R, Bissada N, y cols. Outcome of penile cancer in circumcised men. *J Urol* 2006; 175:557.