

Controversias en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de pene

Controversies in the diagnosis and treatment in the carcinoma of the penis

Dres. Verdecchia, P.
Santomil, F.
Fernández, M.
Albino, G.
Vázquez Avila, L.

El diagnóstico y tratamiento del tumor primario en el cáncer de pene, no ofrece dificultad para el urólogo. Sin embargo, mientras los ganglios inguinales positivos deben ser tratados inmediatamente, el manejo de los ganglios inguinales clínicamente negativos es controvertido y debería considerarse: vigilancia y tratamiento conservador, biopsia guiada por ecografía, biopsia dinámica del ganglio centinela o biopsia escisional y eventual linfadenectomía, según las características del tumor primario.

Realizamos un estudio retrospectivo de 20 pacientes tratados en nuestra institución entre enero de 1981 y julio de 2002 con diagnóstico de cáncer de pene.

Los tumores indiferenciados comúnmente se asocian con la presencia de metástasis en los ganglios inguinales. La presentación con ganglios inguinales negativos (N0) está vinculada con menor incidencia de metástasis inguinales, al igual que el ganglio solitario (N1). Sin embargo, las metástasis son frecuentes en el estadio N2 (ganglios múltiples inguinales).

La radioterapia inguinal no cumple con las expectativas de control y curación de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de pene; Lesión primaria; Adenopatías inguinales; Estadio.

The diagnosis and treatment of a primary tumor penis cancer does not offer difficulty for the urologist. However, while the clinically positive inguinal nodes must be treated immediately, when no nodes are founded, the matter is controversial: conservative treatment and vigilance, needle aspiration guided by sonogram, dynamic biopsy of the sentinel node or a escisional biopsy followed by linfadenectomy according with the characteristics of the primary tumor are the options to be considered. A retrospective study in 20 patients with diagnosis of cancer of penis treated in our institution between January 1981 and July 2002 is presented. The non-differentiated tumors usually are associated with the presence of inguinal metastasis. The presentation with non detectable nodes (N0) is associated with less inguinal metastasis. The same for a solitaire superficial node (N1). However the metastasis are frequent in the clinical N2. The inguinal radiation therapy did not reach the expectations for cure.

KEY WORDS: Carcinoma of the penis; Primary lesion; Inguinal nodes; Stage.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma espinocelular de pene es una entidad infrecuente en nuestro medio, registrando la bibliografía una incidencia del 0,5 a 1,0 por 100.00 varones y algunos datos alarmantes como el hecho de una muerte segura dentro de los 2 años del diagnóstico en aquellos pacientes que no reciben tratamiento.¹ Por otro lado, rara vez se observa supervivencia a largo plazo en aquellos tumores avanzados localmente y con ganglios inguinales positivos al diagnóstico.¹

La presencia de ganglios inguinales metastáticos al momento del diagnóstico sigue siendo el principal factor pronóstico en cuanto a la sobrevivencia de estos pacientes.^{1,2,3,4} Mientras el manejo del tumor primario no ofrece dificultades para el urólogo, aún no hay consenso en cuanto a la estadificación patológica de los ganglios clínicamente positivos (50% de los pacientes) y más aún de los negativos, ya que entre el 2% al 25% de los casos albergan micrometástasis.^{1,2,3,4}

Desde una conducta expectante y un curso de antibióticos de 6 semanas en aquellos ganglios positivos ante la posibilidad de una linfadenitis,^{1,2,3} hasta una linfadenectomía inguinal estándar o modificada de *Catalona* precoz han sido descriptas para estos pacientes. *Cabanas* propugna desde el año 1977 el concepto de biopsia del ganglio centinela en el cayado de la vena safena o grupo 4 en aquellos pacientes con cáncer de pene y en la actualidad (año 2001) sostenida y mejorada por *Horenblas* bajo el nombre de biopsia dinámica con marcación de azul de metileno y ecografía.⁴ Los falsos negativos en la biopsia de este grupo ganglionar han llevado al replanteo de esta metodología, y en la actualidad la tendencia es hacia una linfadenectomía precoz, según las características del tumor primario.^{2,3,4}

Realizamos un estudio retrospectivo de aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de pene, analizando el manejo del tumor primario, los factores de riesgo para el desarrollo de metástasis y el enfoque terapéutico de los ganglios inguinales.

PACIENTES Y MÉTODO

En el Servicio de Urología del Hospital Privado de Comunidad de la ciudad de Mar de Plata realizamos un estudio retrospectivo entre enero de 1981 y julio de 2002 de aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer de pene.

Se incluyeron un grupo de pacientes con diagnóstico realizado fuera de la institución, pero que fueron tratados y posteriormente seguidos en la misma.

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas donde figuran los detalles de la anatomía patológica y

de los archivos del Servicio de Medicina Radiante para aquellos pacientes irradiados.

La estadificación clínica-patológica se realizó según el TNM del año 1997 en donde se incluye la presencia o no de mts. a los ganglios inguinales.

- N0: ganglios regionales sin metástasis
- N1: metástasis a un solo ganglio inguinal superficial
- N2: metástasis a ganglios inguinales superficiales múltiples (o bilaterales)
- N3: metástasis a ganglios inguinales profundos o pélvicos (únicas o múltiples, unilaterales o bilaterales).

En todos los pacientes se evaluó:

1. Motivo de consulta.
2. Antecedente de lesiones previas.
3. Presencia o antecedente de fimosis.
4. Características macroscópicas de la lesión (vegetantes, ulceradas, leucoplásicas, infectadas).
5. Evaluación clínica de los ganglios inguinales.
6. Tipo de biopsia realizada.
7. Uso de antibióticos.
8. Tipo de cirugía (penectomía parcial o total, escisión) o de crioterapia para aquellos carcinomas *in situ*.
9. Resultados de la anatomía patológica.
10. Informe de los márgenes quirúrgicos.
11. Grado de diferenciación tumoral según *Broders*.
12. Compromiso o extensión del tumor en el pene.
13. La relación entre el estadio ganglionar y la presencia de metástasis.
14. La relación entre el grado tumoral y la presencia de metástasis.
15. Indicación de radioterapia para los ganglios inguinales positivos.
16. Indicación de linfadenectomía inguinal ante la presencia de ganglios inguinales positivos.
17. Aquellos casos en los que se realizó *toilette* quirúrgica ante la progresión de la enfermedad luego de la radioterapia inguinal.

Se estimó la sobrevivencia según la estadificación N0-N1-N2-N3 y también la sobrevivencia promedio y la mortalidad total del grupo, incluidas aquellas defunciones por otra patología asociada y se identificaron aquellos pacientes que se perdieron del seguimiento.

Para el análisis de sobrevivencia actuarial se utilizó la curva de *Kaplan* y *Meyer*.

RESULTADOS

En el 50% de los pacientes (11/20) se hallaron lesiones preexistentes y fimosis asociada en el 40% (8/20).

El motivo de consulta más común fue el tumor 45% (9/20).

En cuanto al aspecto macroscópico de las lesiones, predominaron las vegetantes en el 55% (11/20). El compromiso del glande fue lo más frecuente 56% (9/11). El carcinoma epidermoide fue el más común 85% (16/20).

Al diagnóstico el 55% (11/20) fueron N0 y sólo 1 (18%) desarrolló mts., el 15% (3/20) fueron N1 y no progresaron, el 30% (6/20) fueron N2 y 5 desarrollaron mts. El 60% (12/20) se presentaron como tumores bien o moderadamente diferenciados. Los tumores indiferenciados (3/20) presentaron metástasis inguinales en todos los casos.

En sólo 1 caso se realizó una linfadenectomía estandarizadora (T2N2) y en 4 pacientes fueron post-radioterapia por progresión de la enfermedad (*toilette* quirúrgica). La radioterapia se indicó en 8/19 pacientes (42%), en 3 como adyuvancia del tumor primario (*in situ*, superficial) y en 5 por ganglios N2 inguinales.

La sobrevida total en promedio fue de 43 meses (2-144). La muerte por cáncer sobrevino en 2 pacientes (10%).

DISCUSIÓN

El diagnóstico y manejo del tumor primario en el cáncer de pene no ofrece dificultades para el urólogo; no obstante, el estadio del carcinoma se basa en la extensión del tumor primario y en la presencia o ausencia de metástasis ganglionares,^{1,2,3,4} por lo que en la actualidad es cuestionada la estadificación clínica propuesta por Jackson en 1966,³ ya que no se considera la localización exacta del tumor ni la profundidad del mismo, al igual que los ganglios que se tienen en cuenta sólo al ser metastáticos. No cabe dudas en este sentido que la estadificación TNM del año 1997 goza de mayor precisión^{1,2,3,4} ya que se incorpora el compromiso de los cuerpos cavernosos en el tumor primario y la presencia o ausencia al diagnóstico de metástasis en los ganglios inguinales. Los estudios prospectivos deberían contemplar sólo el uso del sistema TNM para unificar algoritmos y lineamientos terapéuticos.

En relación con el tumor local (T) advertimos en nuestra revisión una incidencia del 36% de pacientes T3, vale decir con compromiso de la uretra y esto se debe a que en alrededor del 20% de los casos se halló compromiso del meato uretral, que debe ser considerado uretra y no glande o estadio T2.

La evaluación clínica completa de los pacientes urológicos debe incluir de rutina la piel del pene, el glande y el surco, forzando al paciente a rebatir el prepucio y realizar un examen meticuloso, ya que según nuestra

revisión sólo el 40% de ellos (8 casos) consultaron por el tumor palpable, pero en el 30% (6 casos) el tumor fue detectado incidentalmente por el urólogo sin haber sido advertida la tumoración por el paciente.

Es importante destacar en nuestra revisión la alta incidencia de lesiones previas en el pene, ya sea de las consideradas preneoplásicas (enfermedad de Queyrat, lesiones por HPV como condilomas, leucoplasia o hiperplasia pseudoepiteliomatosa) y de aquellas que están descritas como benignas (balanitis crónica, queratosis, liquen, postitis crónica), pero que en su conjunto se hallan en alrededor del 50% de los casos. El *Campbell's Urology*¹ describe un 45% de lesiones penecanas preexistentes en pacientes que desarrollan ca. escamoso de pene, aunque la verdadera incidencia de progresión de cualquiera de estas lesiones se desconoce. No cabe dudas que esto sugiere un seguimiento más estrecho por parte del urólogo, al menos con controles periódicos de las mismas.

Un 40% de los pacientes (8 casos) tenía antecedente de fimosis, lo que abre el debate hacia la dificultad con la higiene, la irritación y la exposición crónica al esmegma que es retenido dentro del saco prepucial. Si bien no hay evidencia aún de que el esmegma sea carcinogénico, este efecto debe al menos ser sospechado.¹ Circuncidar a todos los pacientes con fimosis parece entonces razonable.

Aunque coincidiendo con la bibliografía predominaron las lesiones vegetantes en más de la mitad de los pacientes 55% (11), en nuestra serie observamos un 20% (casos) de lesiones ulceradas, lo que sugiere mayor posibilidad de invasión vertical del tumor y por lo tanto de metástasis ganglionares tempranas.¹

Está descrito en este grupo de pacientes una menor tasa de sobrevida a 5 años.¹ Creemos particularmente que este grupo se beneficia con una biopsia ganglionar temprana estandarizadora, en cualquiera de las modalidades conocidas y promovidas por distintos autores^{3,4} o directamente con una linfadenectomía estándar o modificada.^{1,2,3,4} Coincidiendo también con la bibliografía^{1,2,3,4} la presentación de la enfermedad con ganglios inguinales positivos fue frecuente, siendo palpables en el 30% de los casos, y hallados en la TAC otros 4 (28%) de 14 pacientes evaluados con esta modalidad. Siendo el principal factor pronóstico de esta enfermedad la presencia o ausencia de los mismos, *Horenblas*⁴ sostiene que no debería demorarse en ellos al menos una PAAF (punción aspiración con aguja fina) y un citológico inmediato obviando el uso de antibióticos, ya que esta conducta sólo tiende a retrasar el tratamiento definitivo con una linfadenectomía inguinal y pelviana.

En cuanto a la estadificación ganglionar y la presen-

cia de metástasis de los 11 pacientes N0 (55%) en uno de los casos se comprobó progresión de la enfermedad y desarrollo de metástasis confirmadas histológicamente luego de una linfadenectomía, lo que afirma el concepto de micrometástasis descrito en la bibliografía entre un 2% y 25% de los casos^{1,2,3,4} y lo que sugiere al menos una biopsia escisional de los ganglios inguinales.⁴ No tuvimos progresión de la enfermedad en los pacientes N1 al momento del diagnóstico; no obstante, en la actualidad creemos que una biopsia escisional o un diagnóstico citológico por punción precoz debería realizarse en estos casos.⁴

De los pacientes N2 o sea con ganglios múltiples o bilaterales 30% (6 casos) en 5 de ellos se comprobó histológicamente la presencia de metástasis, lo que sugiere una vez más que una linfadenectomía precoz debería ofrecerse a este grupo de pacientes.

Si bien predominaron en nuestra serie los pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados, aquéllos con tumores indiferenciados (3 casos) tuvieron metástasis ganglionares de carcinoma de pene, lo que le otorga una vez más un alto poder predictivo al grado de diferenciación para la enfermedad metastásica.¹

La radioterapia inguinal como tratamiento primario curativo de las metástasis ganglionares ha fracasado en nuestra experiencia (4 de 5 pacientes irradiados) sin lograr un control de la enfermedad y requiriendo cirugías de rescate y/o toilette quirúrgica de los ganglios inguinales, ya sea por progresión o abscesos ganglionares metastásicos. El rol de la radioterapia es claro en los casos *in situ*¹ como adyuvante de lesiones peneanas superficiales y localizadas, pero debería en este grupo de pacientes realizarse una linfadenectomía estándar o modificada para el control de la enfermedad metastásica ganglionar.⁴

En cuanto a la linfadenectomía inguinal, sólo la realizamos en un paciente con intención estadificadora, resultando negativa para metástasis. La técnica realizada fue la estándar y aún no tenemos experiencia en la modificada de *Catalona*.

Analizando los pacientes por grupos según estadio T- y en cada uno de ellos el N0, N1, N2, en apariencia la sobrevida ha sido superior en los pacientes N0, N1. La dificultad para un análisis estadístico más serio se debió a la pérdida de seguimiento de alguno de los pacientes y al gran porcentaje que han fallecido por otra enfermedad (35%) 7 de 20 casos.

CONCLUSIONES

Las lesiones peneanas previas preneoplásicas o benignas son frecuentes en los pacientes que desarrollan un cán-

cer de pene, lo que sugiere por parte del urólogo un estrecho seguimiento luego del diagnóstico de las mismas.

La inspección peneana meticulosa debe hacerse de rutina, ya que en nuestra experiencia el hallazgo del tumor por parte del urólogo fue frecuente, sin ser advertido en forma directa por el paciente.

El compromiso del meato uretral debe ser considerado un T3, vale decir con compromiso de uretra y no sólo del glande (T2).

Los pacientes con estadificación ganglionar N0 tienen hasta un 25% de posibilidad de tener micrometástasis y de progresión clínica de la enfermedad, por lo que una biopsia escisional de ganglio centinela u otra modalidad, como punción aspiración con aguja fina de imágenes ganglionares sospechosas debe realizarse tempranamente, coincidiendo con la cirugía del tumor primario.

Los pacientes con estadificación ganglionar N1 deben tener una biopsia escisional temprana o un diagnóstico histológico por punción con aguja fina para programar en forma inmediata un tratamiento curativo con linfadenectomía inguinal.

Los pacientes con estadificación ganglionar N2 deben considerarse con metástasis ganglionares y se les debe ofrecer una linfadenectomía inguinal (estándar o modificada) en forma temprana.

Debería abandonarse el uso rutinario de antibióticos en los casos con ganglios inguinales positivos y realizar en cambio una punción aspiración de los ganglios tempranamente. La radioterapia inguinal como modalidad curativa no cumple con los principios oncológicos de control de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schellhammer, P.; Jordan, G. y Scholssberg: Tumores del Pene. *Campbell Urología* 7ª Edición. 1998.
2. Mohler, J. y Freeman, J.: Penectomy for Squamous Cell Carcinoma of the Penis. *Glenn's Urologic Surgery*, cap. 66, pág. 553, 5ª Edición, 1998.
3. Mohler, J. y Freeman, J.: Inguinal Lymphadenectomy for Penile Carcinoma. *Glenn's Urologic Surgery*, cap. 67, pág. 559, 5ª Edición, 1998.
4. Villavicencio, H. y Solsona, E.: Estrategia Actual para el futuro de la Uro-Oncología. Conceptos Actuales acerca del empleo de la linfadenectomía en el cáncer del pene. 1998.
5. Horenblas, S.: Lymphadenectomy for squamous cell ca of the penis. *Diagnosis of lymph node mts.. BJU International* (2001).

COMENTARIO EDITORIAL

En este trabajo se resalta la baja incidencia del cáncer de pene y se enfatiza en el mismo, que la presencia de

ganglios metastásicos al momento del diagnóstico, es el principal factor pronóstico en la supervivencia de estos pacientes.

Como bien se expresa en el mismo, la mayor dificultad existe en el manejo del componente ganglionar. Nombran distintas opciones de tratamiento y hay que aclarar aquí, que la biopsia dinámica del ganglio centinela descrita por *Horenblas*, es realizada con linfografía radioisotópica con tecnecio 99 y azul patente como colorante vital, siendo controlado intraoperatoriamente con gamma probe (no con azul de metileno y ecografía como se menciona en el trabajo).

Presentan la experiencia del Servicio durante 21 años y efectúan un análisis retrospectivo de los casos tratados.

Utilizan para ellos la clasificación TNM y valoran varios ítems.

Según sus resultados, es importante destacar que el 55% presentaba lesiones preexistentes y llamativamente tienen un porcentaje bajo de fimosis (40%); como así también, fue bajo el porcentaje de consulta por tumor (45%).

El 85% correspondió al carcinoma epidermoide, no teniendo en claro cuál fue el 15% restante.

En cuanto al componente ganglionar, la mayoría (55%) fue N0 con un caso que desarrolló metástasis y todos los tumores indiferenciados desarrollaron metástasis ganglionares. También en el trabajo figura que se les indicó radioterapia en el 42% de los casos como adyuvante del tumor primario y en el 25% de los pacientes con N2. La supervivencia global fue 10% y la muerte por cáncer de pene del 10%.

Es muy importante destacar, como bien mencionan los autores, el examen metódico del pene destacando

la presencia de lesiones preexistentes con control periódico de las mismas. También, hacen mención de la mayor posibilidad de invasión vertical en tumores ulcerados que tienen menor tasa de supervivencia a 5 años y que, de ser infiltrantes, merecen la realización de una linfadenectomía.

Aclaran muy bien, que la radioterapia como tratamiento curativo de las metástasis ganglionares fracasa, sin lograr controlar la enfermedad y agravando su tratamiento, desvitalizando los colgajos cuando se realiza la linfadenectomía. Además, no creo conveniente la realización de la misma como adyuvante de las lesiones superficiales.

Como bien es sabido, la gran dificultad que se plantea en los pacientes con cáncer de pene, es su control y seguimiento debido a las características de abandono de estos pacientes.

Como conclusión se puede decir que:

- Es importante enfatizar en la inspección metódica de rutina.
- En cuanto al tratamiento del componente ganglionar, hay que tener en cuenta que la linfadenectomía en el cáncer de pene es la única con criterio terapéutico.
- Tanto en los pacientes N1 como N2, se debe realizar linfadenectomía según pautas ya establecidas por la S.A.U.
- Existe un 20-25% de falsos negativos en los estudios realizados a la fecha con ganglio centinela.
- Por último, la radioterapia en el tratamiento del componente ganglionar debe ser abolida.

DR. HÉCTOR N. MALAGRINO
Tc: (15)5400-2573