

Factores pronósticos histopatológicos en el cáncer de pene

Histopathologic prognostic factors in penile carcinoma

Patricio Alvarez*, Carlos Scorticati*, Juan Marcelo Herrera*, María Juárez**, Florencia García Kamermann**, Cecilia Cabral**, Marta Bellotti**

Servicios de Urología y Anatomía Patológica** del Hospital de Clínicas "José de San Martín" (UBA).*

Introducción: Uno de los problemas que se plantean en el cáncer de pene es la correcta selección de aquellos pacientes que deben ser sometidos a linfadenectomía inguinal. El advenimiento del ganglio centinela fue un gran avance para este fin. Sin embargo, dada la sofisticación de la técnica, la poca capacidad de reproducción multicéntrica y los costos necesarios, ha surgido la necesidad de buscar criterios diferentes para indicar un vaciamiento ganglionar. Para ello, se han propuesto diferentes parámetros histopatológicos. Uno de los más importantes es el Índice Pronóstico (IP) descrito por Cubilla, que tiene en cuenta algunos de los factores pronósticos más importantes para la asociación de cáncer de pene y metástasis ganglionares tales como: grado histológico, nivel de infiltración anatómica e infiltración perineural.

Objetivo: Determinar retrospectivamente en nuestra población los candidatos a linfadenectomía utilizando el IP descrito por Cubilla y compararlo con nuestros criterios para la realización de vaciamiento inguinal.

Material y método: Se realizó un estudio retrospectivo de 41 pacientes tratados en nuestro centro con diagnóstico de cáncer de pene, en el período 1999-2009, en quienes se efectuó el análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas, basándose en el IP.

Resultados: Al igual que en el trabajo original, en nuestra casuística, hubo una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico, el nivel de infiltración anatómica y la infiltración perineural y la posibilidad de desarrollar metástasis ganglionares.

Discusión: El IP es un método histopatológico práctico para predecir metástasis ganglionares y un valioso indicador de la evolución de la enfermedad. Según el IP, se agrupa a los pacientes en tres categorías de riesgo de desarrollar metástasis inguinales: riesgo bajo, intermedio y elevado.

Conclusión: El IP resultó, en nuestra población, un buen predictor de metástasis linfática y de supervivencia en los pacientes con cáncer de pene.

Introduction: One of the problems that arise in the penis cancer is the correct selection of patients who should undergo inguinal lymphadenectomy. The advent of the sentinel node was a breakthrough for this purpose. However, given the sophistication of the technique, low multicenter reproductive capacity and the costs necessary, has emerged need to seek different criteria to indicate a lymphadenectomy. To this end, histopathological parameters have been proposed to define which patients are at increased risk of metastasis. One of the most important is the prognostic index (PI) described by Cubilla. The PI takes into account some of the most important prognostic factors for the association of penile cancer and lymph node metastases such as histological grade, anatomical level of infiltration and perineural infiltration.

Objective: To analyze retrospectively in our population histopathological PI parameters described by Cubilla and identify potential candidates for lymphadenectomy, compared with our criteria for the conduct of inguinal dissection.

Material and method: A retrospective, observational cross of 41 patients treated in our hospital with a diagnosis of penile cancer in the period 1999-2009. Histopathologic analysis was performed of the surgical specimens of the penis, based on PI.

Results: As in the original paper, in our series there was a statistically significant relationship between histological grade, anatomical level of infiltration and perineural infiltration and the possibility of developing lymph node metastases.

Discussion: The prognostic index is a practical histopathological method for predicting lymph node metastases and a valuable indicator of disease progression. According to PI, patients are grouped into three categories of risk for inguinal metastases: low, intermediate and high.

Conclusion: The use of PI was, in our population, a good predictor of lymphatic metastasis and survival in patients with penile cancer.

KEY WORDS: Penile carcinoma, prognostic index, prognostic factors.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pene, índice pronóstico, factores pronósticos.

Aceptado en Junio de 2011
Conflicto de interés: ninguno

Accepted on June 2011
Conflicts of interest: none

Correspondencia
Email: patriciodaniel06@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

a-Epidemiología

El cáncer de pene es una enfermedad poco frecuente; su incidencia varía entre las diferentes poblaciones y es raro en la mayoría de las naciones desarrolladas. En los Estados Unidos, la incidencia oscila entre 0,3 a 1,8/100.000 habitantes. Las mayores tasas de incidencia se ven en los países subdesarrollados, como Uganda (2,8/100.000), y en zonas de Brasil (1,5-3,7/100.000); la incidencia más baja del mundo se informó en judíos de Israel (0,1/100.000)¹.

El cáncer de pene afecta con mayor frecuencia a los hombres de entre 50 y 70 años de edad, aunque personas más jóvenes también pueden verse afectados por esta enfermedad; aproximadamente el 19% de los pacientes tienen menos de 40 años de edad y 7% menos de 30 años^{2,3,4,5}.

Un estudio realizado por Hernández y cols. evalúa la situación socioeconómica de los pacientes con carcinoma de células escamosas del pene; ellos encontraron que el riesgo fue 43% mayor entre los hombres de países con un 20% o más de la población en el nivel de pobreza en comparación con los hombres que viven en regiones de menos de 10% de pobreza⁶.

b-Factores de riesgo

Diferentes estudios han demostrado la asociación de factores de riesgo con el desarrollo de carcinoma invasivo del pene. Los factores positivamente asociados con el carcinoma *in situ* (CIS) o cánceres invasivos son la presencia de fimosis, lesiones crónicas en el pene, tabaquismo, verrugas genitales y la infección por virus del papiloma humano (HPV)⁷.

c-Histopatología

El principal tipo histopatológico de cáncer de pene lo constituye el carcinoma epidermoide o escamoso. Sin embargo, dentro de este tipo de cáncer, existe un variado espectro de subtipos histopatológicos, cada uno de los cuales presenta diferentes características como se explica a continuación:

El **carcinoma escamoso tipo usual** representa el 48-65% de los carcinomas de pene. Macroscópicamente pueden ser exofíticos, planos o ulcerados. Microscópicamente varían de tumores queratinizantes bien diferenciados a carcinomas anaplásicos con escasa queratinización. La mayoría son altamente queratinizados y de diferenciación moderada. Tienen una tasa de recurrencia del 28%, una posibilidad de diseminarse a ganglios regionales en un 28-39% y una tasa de mortalidad de 20-38%.

El **carcinoma verrugoso** representa el 3-8% de los carcinomas del pene. Es de crecimiento lento y muy bien diferenciado. Tiene apariencia papilomatosa pero no suele tener relación con el HPV. Puede ser localmente agresivo, pero es biológicamente benigno ya que no suele dar metástasis. Su mortalidad, si se lo trata en un tiempo prudencial, es del 0%.

El **carcinoma condilomatoso (tipo Warty)** constituye el 7-10% de los carcinomas de pene. Son tumores verruciformes de crecimiento lento, de bajo grado, relacionados con el HPV. Son bien exofíticos, con aspecto de coliflor. El comportamiento biológico es intermedio entre el del verrugoso papilar y el escamoso usual. Tienen una probabilidad de dar metástasis inguinales del 18% y de recurrencia local del 10%.

El **carcinoma papilar** representa el 5-15% de los carcinomas de pene. Es verruciforme como el verrugoso y el condilomatoso pero se diferencia de estos por lo heterogéneo de sus papilas, por tener una interfase muy irregular entre el tumor y el estroma y por no tener coilocitos. Probabilidad de metástasis inguinales menor a 12% y mortalidad del 0-6%.

El **carcinoma basaloide** constituye el 4-10% de los carcinomas de pene y tiene una importante asociación con HPV. Es muy agresivo, con un índice de metástasis inguinal del 50-100%. Un tercio de los pacientes morirá por la enfermedad diseminada a distancia.

El **carcinoma sarcomatoide** representa el 1-3% de los carcinomas escamosos de pene. Es una neoplasia muy agresiva, con escasa asociación con HPV. Macroscópicamente son muy voluminosos (5-10 cm). Presenta metástasis inguinal en el 75-89% de los casos y tiene una tasa de mortalidad del 40-75%. La mayoría muere dentro del año desde el momento del diagnóstico.

El **carcinoma cuniculatum** es un carcinoma verruciforme extremadamente inusual, de crecimiento exo-endofítico en forma de "madriguera". Sin asociación con el HPV. A pesar de la profundidad de penetración, ninguno de los casos reportados ha mostrado metástasis en la ingle o diseminación sistémica.

Otros subtipos de carcinoma escamoso muy poco frecuentes son: el carcinoma pseudohiperplásico, el carcinoma pseudoglandular y el carcinoma adenoescamoso¹⁷.

d-TNM

Tumor primario (T)

- TX – Tumor primario no clasificado.
- T0 – Sin evidencia de tumor.
- Tis – Carcinoma *in situ*.
- Ta – Tumor verrugoso no invasivo.
- T1 – Tumor que invade el tejido conectivo subepitelial.
- T2 – Tumor que invade el cuerpo esponjoso o el cuerpo cavernoso.
- T3 – Tumor que invade uretra o próstata.
- T4 – Tumor que invade otras estructuras adyacentes.

Ganglios regionales (N)

- NX – Ganglios regionales no clasificados.
- N0 – Sin metástasis en ganglios regionales.
- N1 – Metástasis única en ganglio inguinal superficial.
- N2 – Metástasis bilateral o en múltiples ganglios superficiales.
- N3 – Metástasis en ganglios inguinales profundos o ilíacos.

Metástasis a distancia (M)

- MX – Metástasis a distancia no clasificada.
- M0 – Sin metástasis a distancia.
- M1 – Con metástasis a distancia.

e-Historia natural

Al momento de su hallazgo médico, el carcinoma escamoso se encuentra en el glande en el 48% de los casos, el prepucio en el 21%, el glande y el prepucio en el 9%, el surco coronal en el 6%, y el cuerpo en <2⁸. Es habitual que muchos de estos pacientes retrasaran la búsqueda de la atención médica, y se informó que del 25% al 50% de los pacientes tienen la lesión del pene desde más de un año antes del diagnóstico⁹⁻¹¹. La presentación clínica del carcinoma escamoso puede variar desde una zona de induración sutil a una pequeña excrecencia, una pápula, una lesión exofítica o una lesión plana y ulcerosa. El prurito o el ardor en el prepucio,

así como la presencia de ulceración del glande o prepucio, son los más comunes de los síntomas; el dolor no suele ser una presentación habitual¹²⁻¹³.

Las lesiones generalmente se originan en el glande y se extiende gradualmente involucrando a todo el glande y el cuerpo del pene. La fimosis puede ocultar una lesión y permitir que un tumor progrese en silencio. Con el tiempo, la erosión a través del prepucio, el olor y la pérdida hemática llaman la atención sobre la enfermedad. La fascia de Buck actúa como una barrera natural a la extensión local del tumor, protegiendo a los cuerpos cavernosos de la invasión. La penetración de la fascia de Buck y de la túnica albugínea permite la penetración en los cuerpos cavernosos del pene y puede penetrar en el sistema linfático. Por lo tanto, la metástasis a los ganglios linfáticos inguinales puede ocurrir.

Al igual que con los carcinomas escamosos de otras áreas del cuerpo, el carcinoma escamoso de pene tiene una tendencia particular para el drenaje linfático, extendiéndose hacia los ganglios inguinales superficiales y profundos y, posteriormente, a los ganglios pélvicos. Si no se tratan, las metástasis inguinales se agrandan, se ulceran a través de la piel (que causan la infección) o se adhieren con los vasos femorales adyacentes produciendo hemorragia exsanguinante¹⁴⁻¹⁵. Sin tratamiento, los pacientes con carcinoma escamoso de pene, por lo general, mueren dentro de 2 años después del diagnóstico de la lesión primaria, a causa de complicaciones debido al incontrolable crecimiento local o desde metástasis lejanas (pulmones, hígado, hueso y cerebro)¹⁶⁻¹⁷. Las metástasis a distancia son poco comunes y se dice que ocurren entre el 1% y el 10% de los casos en la mayoría de las grandes series. Estas metástasis por lo general aparecen más tarde, en el curso de la enfermedad después de que la lesión local ha sido tratada¹⁸. Las metástasis a distancia en ausencia de metástasis en los ganglios regionales son inusuales.

f-Manejo terapéutico

El manejo terapéutico del cáncer de pene incluye el tratamiento de la lesión primaria y la evaluación de los ganglios regionales para una eventual linfadenectomía.

1) Tratamiento del tumor

Todo cáncer invasor de pene (confirmado por biopsia) debe ser extirpado quirúrgicamente. Según el grado de compromiso del órgano, se podrá realizar

una postectomía amplia (si compromete solo prepucio), una penectomía parcial (con un margen de tejido macroscópicamente libre de lesión de al menos 2 cm), una penectomía total o una emasculación.

2) Tratamiento ganglionar

a) Con ganglios palpables

Los pacientes que presentan ganglios inguinales palpables al momento del diagnóstico deben recibir tratamiento antibiótico durante seis semanas, ya que puede tratarse de ganglios inflamatorios secundarios a la infección de la lesión primaria. Durante esas seis semanas se realizará el tratamiento del tumor y, al cabo de ese lapso, se reevaluará la ingle del paciente. Si las adenopatías persisten, se sospecharán de origen metastásico y se debe realizar la **linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda** junto con la **linfadenectomía ilio-obturatriz bilateral**.

b) Sin ganglios palpables

En estadios bajos (T1 y T2 bajo) se les realizará **biopsia del ganglio centinela**. Se define como "ganglio centinela" al primer ganglio en recibir la linfa que drena desde el tumor primario. Esta técnica posee 2 etapas:

Etapas preoperatoria (Técnica radioisotópica -24 hs antes de la cirugía-): Inyección peritumoral de coloide marcado con 99 Tc. Después con el detector de cámara gamma se adquieren imágenes centellográficas que permiten ver la captación del radioisótopo por los ganglios centinelas. Sobre la piel del paciente se marca la ubicación topográfica de los mismos.

Etapas intraoperatoria: Se inyecta azul patente peritumoral y se masajea al pene durante 15 minutos. Luego se rastrea la radioactividad en áreas ganglionares con sonda gamma probe y se realiza una incisión mínima sobre la región de máxima captación de la radioactividad. Se busca el o los ganglios centinelas teñidos de azul con sus canalículos aferentes y se los disecciona y extirpa. De ser positivo el resultado de esta biopsia, se realizará el **vaciamiento ganglionar inguinal superficial y profundo unilateral** y, eventualmente, el **vaciamiento inguinal contralateral** y el **vaciamiento ilíaco**.

De no disponer del método del ganglio centinela, puede optarse por la linfadenectomía sistemática o por la expectancia.

En estadios más avanzados (T2 alto, T3 y T4) se realizará directamente la **linfadenectomía inguinal bilateral** y, eventualmente, la **linfadenectomía ilíaca**.

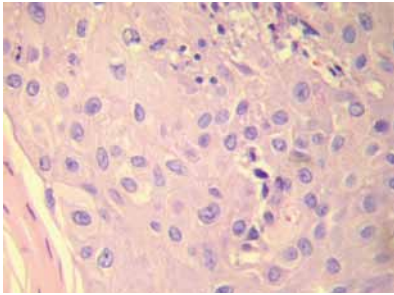
g-Factores pronósticos histopatológicos

Una de las mayores preocupaciones del urólogo en relación al cáncer de pene es seleccionar correctamente a los pacientes a quienes se les debe realizar el vaciamiento ganglionar, ya que este procedimiento no está exento de complicaciones y genera una alteración en la calidad de vida del paciente. Esto llevó a la búsqueda de diferentes métodos que permitieran disminuir el margen de error en la selección de pacientes candidatos a vaciamiento ganglionar.

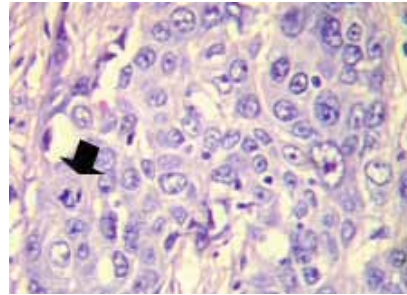
El advenimiento del ganglio centinela y su implementación en el cáncer de pene fue un avance promisorio en esta búsqueda y dicho método se encuentra hoy en día en todas las guías sobre manejo de cáncer de pene.

Sin embargo, debido a la sofisticación de la técnica, la poca capacidad de reproducción multicéntrica por la escasa incidencia de esta patología y los costos necesarios para la realización de la búsqueda de ganglio centinela, ha surgido la necesidad de buscar criterios diferentes a la hora de definir qué paciente debe ser sometido a un vaciamiento ganglionar.

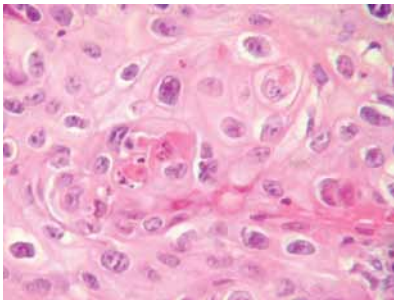
Varios autores han propuesto diferentes parámetros histopatológicos para definir qué pacientes tienen mayor riesgo de metástasis ganglionar y a distancia. Uno de los más importantes, y en el cual nosotros basamos este trabajo, es el **Índice Pronóstico (IP)** descrito por Cubilla y cols. en 2009¹⁶. Ellos observaron los preparados histopatológicos de 193 pacientes con antecedente de cáncer de pene y vaciamiento ganglionar, teniendo en cuenta algunos de los factores pronósticos más importantes para la asociación de cáncer de pene y metástasis ganglionares tales como: **grado histológico, nivel de infiltración anatómica e infiltración perineural**.



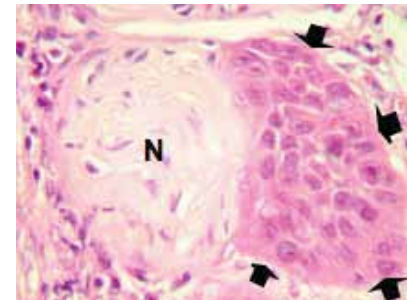
Tumor Grado 1 (bien diferenciado).
Tiene células bien diferenciadas con mínima atipia y características similares al epitelio pavimentoso normal.



Tumor Grado 3 (pobremente diferenciado).
Presencia de células con marcado pleomorfismo nuclear, nucleolo prominente y numerosas figuras mitóticas (flecha).



Tumor Grado 2 (moderadamente diferenciado).
Aquí hay células con mínima a moderada atipia nuclear, nucleolos focalmente prominentes y cromatina agrupada.



Invasión Perineural.
Nótese la invasión perineural (N = nervio) por parte de las células neoplásicas (flechas).

Se les dio a los preparados diversas puntuaciones, considerando lo siguiente:

HISTOLOGICAL GRADE

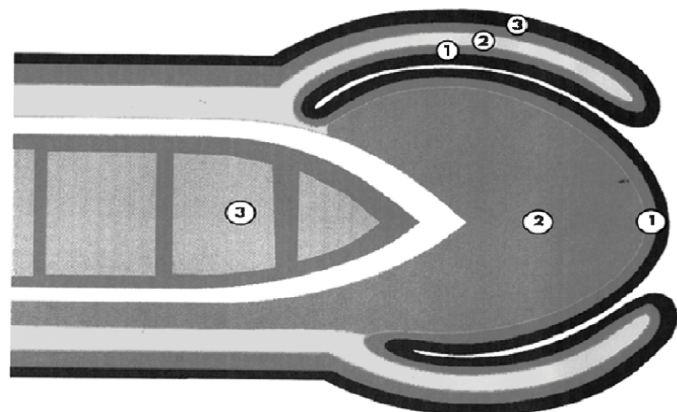
- Grade 1 (well differentiated) 1 point
- Grade 2 (moderately differentiated) 2 points
- Grade 3 (poorly differentiated) 3 points

ANATOMICAL LEVEL OF INFILTRATION

- Lamina propria (level 1) 1 point
- Corpus spongiosum/dartos (level 2) 2 points
- Corpus cavernosum/preputial skin (level 3) 3 points

PERINEURAL INVASION

- Absent 0 points
- Present 1 point



Así obtuvieron un puntaje o score que puede variar de 2 a 7 y se agrupó a los pacientes según el riesgo de desarrollar metástasis ganglionar de la siguiente manera:

Score 2-3: Bajo Riesgo

Score 4: Riesgo Intermedio

Score 5-6-7: Alto Riesgo

Según el IP, la presencia de ganglios metastásicos se relacionó fundamentalmente con el Grado Histológico ($p < 0,0001$), la Infiltración Anatómica Profunda ($p = 0,0002$), la Invasión Perineural ($p < 0,0001$) y la Invasión Vascular ($p = 0,0036$).

OBJETIVO

Analizar los diferentes parámetros histopatológicos con valor pronóstico del IP descrito por Cubilla, especialmente para el riesgo de metástasis ganglionares y determinar los posibles candidatos a linfadenectomía.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal y observacional de 41 pacientes tratados en nuestro centro con diagnóstico de cáncer de pene en el período 1999-2009. Todos los pacientes tenían diagnóstico de cáncer de pene invasor. Se excluyeron de este trabajo todos los pacientes con diagnóstico de Carcinoma *in situ*. A 3 pacientes se les había realizado postectomía amplia, a 29 penectomía parcial, a 7 penectomía total y a 2 emasculación.

La histopatología había informado carcinoma escamoso usual en 29 casos (70,7%), carcinoma verrugoso en 5 casos (12,2%), carcinoma tipo Warty en 2 casos (4,9%), carcinoma papilar en otros 2 casos (4,9%), carcinoma basaloide en un caso (2,4%), carcinoma sarcomatoide en un caso (2,4%) y carcinoma cuniculatum en un caso (2,4%).

Se había indicado vaciamiento ganglionar en 28 casos (68,3%). Se le realizó la linfadenectomía a 19 de estos pacientes y a uno se le realizó una biopsia ganglionar que fue positiva para carcinoma sarcomatoide. Los ocho pacientes restantes se negaron a la realización del procedimiento.

Nuestros criterios para la realización de la linfadenectomía fueron:

-Persistencia de ganglios palpable a pesar del tratamiento antibiótico.

-Tumores pT2 o más.

A los pT2 de bajo grado se les propuso linfadenectomía. A los pT1 de alto grado se los manejó en forma expectante. A los pacientes sometidos a vaciamiento se les realizó, en forma sistemática, una linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda e ilio-obturatriz bilateral.

Se efectuó el análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas de pene, basado en el **Score de Índice Pronóstico (PSI)** publicado por Cubilla y cols. en el año 2009 y se lo correlacionó con la presencia de metástasis ganglionares y a distancia, recidiva y tiempo de supervivencia. Se analizó además la presencia de embolias vásculo-linfáticas, ulceración e intensidad y distribución de la respuesta inflamatoria peritumoral.

Se compararon nuestros criterios para la realización de linfadenectomía con los criterios del PSI de Cubilla para evaluar coincidencias y/o diferencias.

RESULTADOS

a-Enfermedad ganglionar

Se **indicaron 28 linfadenectomías**, de las cuales sólo **se hicieron 19 linfadenectomías**, 1 falleció antes del procedimiento por su enfermedad (el carcinoma sarcomatoide, pero se le había hecho biopsia inguinal) y 8 se negaron a la realización del vaciamiento.

Siete linfadenectomías se indicaron por persistencia de ganglios palpables a pesar del ATB y **21 por pT alto** (como se mencionó, las hicimos a partir de pT2, aún los de bajo grado. En los pT1 G3 optamos por la expectancia). De las 7 linfadenectomías por ganglios palpables sólo se realizaron 6 que fueron positivas para cáncer (el restante es el paciente del carcinoma sarcomatoide, el cual tenía una biopsia positiva previa de un ganglio inguinal y falleció antes de realizarse el vaciamiento inguinal).

De los 21 pacientes con indicación de linfadenectomía que no tenían ganglios palpables, **se les realizó vaciamiento ganglionar a 13 pacientes y 8 se negaron al mismo**. A 11 pacientes se les realizó la linfadenectomía por pT2 y a 2 pacientes por pT3. Doce pacientes fueron positivos y uno negativo para metástasis ganglionares. De los 11 pT2, 4 pacientes tenían score 6, 5 pacientes tenían score 5, 1 paciente score 4 y **un paciente fue score 3** (aquel en que la linfadenectomía fue negativa). De los 2 pacientes con PT3, ambos tenían score 6.

De los 20 pacientes con metástasis ganglionares, un 90% (18 pacientes) correspondieron a un score 5, 6 y 7 (alto riesgo), 5% (1 paciente) a un score 3 (bajo riesgo) y otro 5% (1 paciente) a un score 4 (riesgo moderado).

A 21 pacientes no se les realizó linfadenectomía, ya sea por ser pT bajos (pTa y pT1 -aún los pT de alto grado-) o por negativa del paciente en caso de ser pT2 o más.

Diez pacientes fueron pT1, 3 pacientes fueron pTa y 8 fueron pT2.

Los 3 pTa eran score 2. Pero de los 10 pT1, 4 pacientes tenían score 2, un paciente era score 3, un paciente era score 4 y 4 pacientes eran score 5.

Es decir **4 pacientes tenían un score alto (5) y, según los criterios de Cubilla, se les tendría que haber hecho linfadenectomía a pesar de ser un pT bajo.**

Estos 4 pacientes con score alto eran todos de alto grado (G3). **De los 4 pacientes, 3 fallecieron por progresión de la enfermedad.**

De los 8 pT2 a los que no se les realizó linfadenectomía, 3 eran score 3, 4 score 4 y uno score 6. Todos viven al día de la fecha, a excepción de un paciente que falleció a los 2 años por un IAM. Por el criterio de que eran pT2 sin ganglios palpables, hubiéramos hecho 8 linfadenectomías innecesarias porque los pacientes no tuvieron enfermedad ganglionar. Por criterio de Cubilla, hubiésemos hecho solo una linfadenectomía innecesaria (aquel con score 6).

La presencia de ganglios linfáticos regionales metastáticos en relación al **Grado Histológico** fue estadísticamente significativo (Grado Histológico 3: $p\text{-value} = 0,001$).

En cuanto a la relación del **nivel de infiltración anatómica** y presencia de metástasis regionales, fueron claramente significativos para el Nivel 2 ($p\text{-value} = 0,02$) y el Nivel 3 ($p\text{-value} = 0,001$).

Con respecto a la presencia de metástasis ganglionares regionales, en relación a la presencia de **infiltración perineural** también fue significativo ($p\text{-value} = 0,048$) para aquellos preparados en donde éste hallazgo fue positivo.

Finalmente, relacionando los **Scores Histológicos**, aquellos que tuvieron un puntaje igual o mayor a 4, la relación fue significativa con respecto a la presencia de metástasis ganglionares ($p\text{-value} < 0,001$).

Sin embargo, en lo que respecta a las **embolias**

vásculo-linfáticas, no se encontraron datos de significancia estadística ($p\text{-value} = 0,221$).

b-Supervivencia

De los 41 pacientes, 17 fallecieron. De ellos, 11 murieron por progresión de la enfermedad (26,8%). Los 24 pacientes que se encuentran vivos, están libres de enfermedad al día de la fecha con un seguimiento promedio.

De estos 11 pacientes fallecidos por progresión de su cáncer, todos tenían un score PSI alto (5 o 6):

a 5 se les había hecho linfadenectomía por persistencia de ganglios palpables post ATB,

a 3 se les había hecho linfadenectomía por ausencia de ganglios palpables y pT alto (T2),

a los 3 restantes no se les había hecho linfadenectomía por ser pT1 sin ganglios palpables, pero eran todos score 5 de Cubilla y fallecieron por progresión de su cáncer de pene.

La sobrevida promedio en pacientes con score 7 fue de **15 meses**, en los de score 5 y 6 de **53,8 meses** y en pacientes con score 2, 3 y 4 de **66,3 meses**.

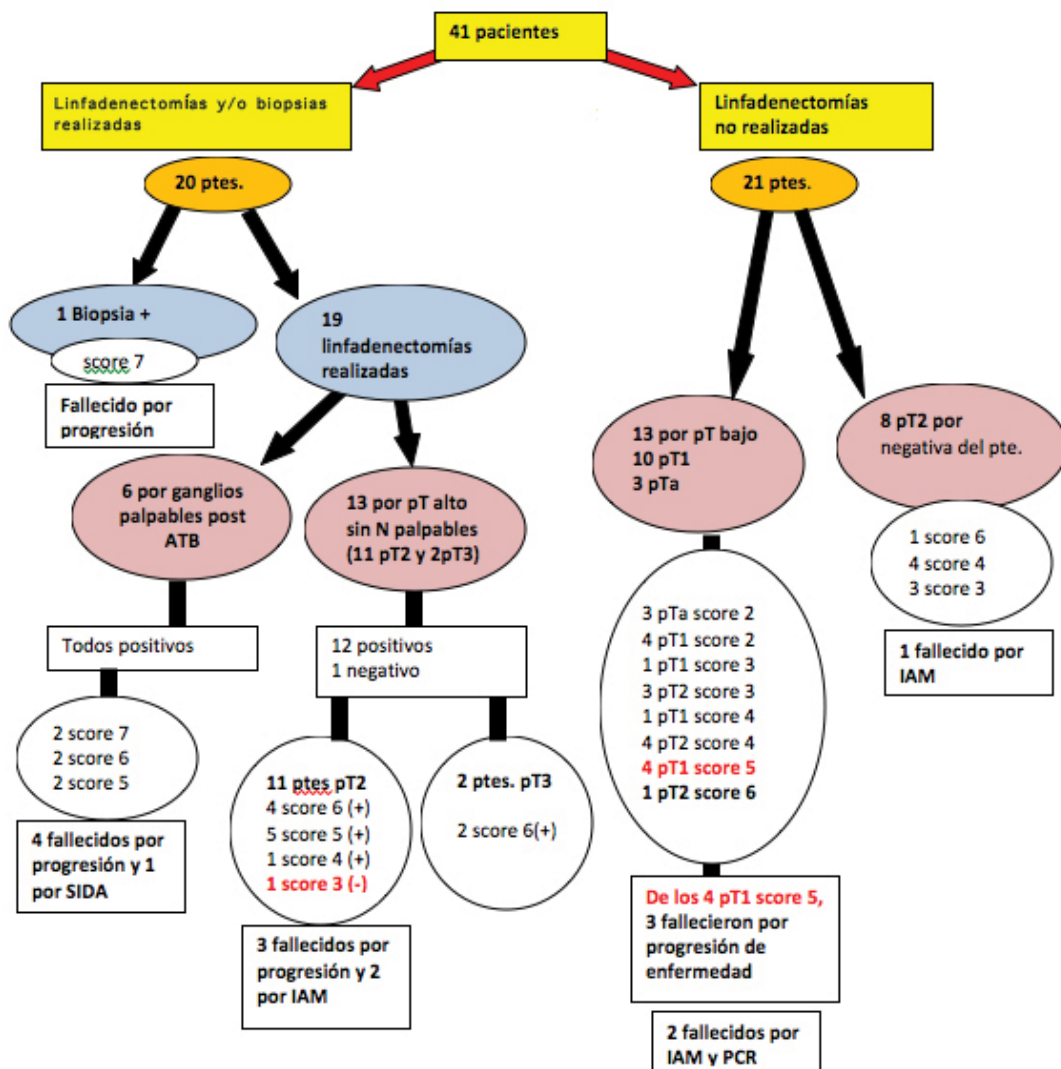
c-Metástasis a distancia

Los 5 pacientes que presentaron metástasis a distancia correspondían a un score alto en la clasificación de Cubilla. Uno era score 7, dos eran score 6 y dos eran score 5. Es decir, de los 23 pacientes con score alto (5, 6 o 7), el 21,7% presentó metástasis a órganos distantes.

DISCUSIÓN

Existe cierta controversia con respecto al manejo correcto de los ganglios linfáticos inguinales en los carcinomas de pene, sobre todo cuando no hay evidencia clínica del compromiso ganglionar. Lo ideal en estos casos con ganglios inguinales no palpable (ingle clínicamente negativa) sería la identificación del ganglio centinela, con el objetivo de minimizar y refinar el número de disecciones ganglionares.

La técnica anatómica ("estática") en la identificación del ganglio centinela se encuentra actualmente en desuso y ha sido reemplazada por un método dinámico utilizando trazadores radiactivos e inyección peritumoral de colorante, dando como resultado una mejora en los resultados. Sin embargo, las recidivas siguen siendo altas en una proporción de alrededor del 15% al 20%, excepto en unos pocos centros altamente



especializados, con una tasas de fracaso de sólo el 5%.

La sofisticación técnica, la falta de reproducibilidad en un elevado número de centros de salud y el costo de la técnica dinámica de biopsia del ganglio centinela se oponen a su puesta en práctica en forma rutinaria en la mayoría de los hospitales de los países en desarrollo.

Por ello surgió la inquietud de encontrar otros métodos alternativos al ganglio centinela. Como un sustituto al método del ganglio centinela, Cubilla y cols. propusieron un método simple para predecir el compromiso ganglionar, basado exclusivamente en detalles anatomopatológicos evaluados en la pieza quirúrgica de la penectomía. En ese trabajo, los autores demostraron la utilidad de combinar tres factores pronósticos histopatológicos (grado histológico, nivel anatómico de invasión, y la presencia de infiltración perineural) para la predicción de metástasis inguina-

les y supervivencia en los carcinomas del pene. En un análisis de regresión logística multivariada de un gran número de casos, el score del índice pronóstico resultó ser el predictor más importante de metástasis ganglionar y supervivencia.

Por lo tanto, el índice pronóstico es un método histopatológico práctico para predecir metástasis ganglionares y un valioso indicador de la evolución de la enfermedad. Según el índice pronóstico, se agrupa a los pacientes en tres categorías de riesgo de desarrollar metástasis inguinales: riesgo bajo, intermedio y elevado.

En los pacientes de bajo riesgo (score 2 y 3) no será necesaria la disección ganglionar; mientras que en los del grupo de alto riesgo (score de 5 a 7) debe hacerse una linfadenectomía inguinal. En los pacientes que están en la categoría de riesgo intermedio (score 4) fue más difícil de predecir el compromiso ganglionar. Si

hubiéramos seguido el score del IP, el paciente con vaciamiento ganglionar cuya anatomía patológica fue negativa, no se hubiera operado porque si bien tenía indicación por ser un pT2 en el TNM, en el score IP era 3 (sin indicación de vaciamiento).

Por otra parte, siguiendo nuestro criterio de no hacer linfadenectomía en pacientes con pT<2, no le hicimos vaciamiento a 4 pacientes que según score de IP sí tenían indicación. Tres de estos cuatro pacientes fallecieron por progresión de la enfermedad.

Al igual que en el trabajo original, en nuestra casuística, hubo una relación estadísticamente significativa entre el grado histológico, el nivel de infiltración anatómica y la infiltración perineural, y la posibilidad de desarrollar metástasis ganglionares. Sin embargo, en lo que respecta a las embolias vasculo-linfáticas, no se encontraron datos de significancia estadística ($p\text{-value} = 0,221$).

CONCLUSIÓN

La utilización del PSI resultó, en nuestra población, un buen predictor de metástasis linfática y supervivencia en los pacientes con cáncer de pene.

El PSI podría ser incluido en la evaluación histopatológica de estas neoplasias a fin de orientar las conductas terapéuticas, especialmente en estadios tumorales iniciales donde la linfadenectomía no se realiza de forma rutinaria sino se dispone del método del Ganglio Centinela. Se trata de un método simple que proporciona al urólogo una guía útil en la difícil decisión de tener que llevar a cabo o no una linfadenectomía inguinal.

En base a los resultados observados, consideramos de fundamental importancia continuar con un estudio prospectivo a fin de aumentar nuestra casuística y obtener resultados de mayor valor estadístico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, y cols. (Ed.) Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IX 2007, IARC Scientific Publications, Lyon.No. 160.
2. Barnholtz-Sloan JS, Maldonado J, Pow-Sang J, y cols. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol.* 2007; 25(5):361-7.
3. Favorito LA, Nardi A, Ronalsa M, y cols. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol.* 2008; 34(5):587-93.
4. Persson B, Sjödin JG, Holmberg L, y cols. The National Penile Cancer Register in Sweden 2000-2003. *Scand J Urol Nephrol.* 2007; 41(4):278-82.
5. Lynch DFJ, Pettaway C. Tumors of the Penis. In Campbell's Urology, Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (Eds). 2002, Saunders:Philadelphia, PA. p. 2945-81.
6. Hernandez BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, y cols. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008; 113(10 suppl):2883-91.
7. Pow-Sang, Ubirajara Ferreira y cols. Epidemiology and Natural History of Penile Cancer. SIU Penile Cancer Supplement. *Urology* 2010; 76 (Suppl 2A): S7-S14.
8. Sufrin G, Huben R. Benign and Malignant Lesions of the Penis. In Gillenwater JY, Grayhack JT, Howards SS, Duckett JW (Eds). Adult and Pediatric Urology. 2nd ed. St Louis, Mo: Mosby-Year Book, 1991, p.1643-81.
9. Narayana AS, Olney LE, Loening SA, y cols. Carcinoma of the penis: analysis of 219 cases. *Cancer* 1982; 49(10):2185-91.
10. Pow-Sang M, Benavente V, Pow-Sang JE, y cols. Cancer of the Penis. *Cancer Control* 2002; 9(4):305-14.
11. Derakhshani P, Neubauer S, Braun M, y cols. Results and 10-year follow-up in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Urol Int.* 1999; 62(4):238-44.
12. Misra S, Chaturvedi A, Misra N. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol.* 2004; 5(4):240-7.
13. Kroon BK, Horenblas S, Nieweg OE. Contemporary management of penile squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 89(1):43-50.
14. Cabanas RM. Anatomy and biopsy of sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(2):267-76.
15. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am.* 1992; 19(2):247-56.

16. Chaux, Cubilla y cols. The Prognostic Index - A Useful Pathologic Guide for Prediction of Nodal Metastases and Survival in Penile Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1049-1057.

17. Chaux, Velazquez y cols. Developments in the Pathology of Penile Squamous Cell Carcinomas SIU Penile Cancer Supplement. *Urology* 2010; 76 (Suppl 2A): S7-S14.

COMENTARIO EDITORIAL

El cáncer de pene es una patología poco frecuente y claramente relacionada con la pobreza. Según el Atlas de Mortalidad por Cáncer, publicado por el Instituto de Oncología Ángel Roffo junto con el Ministerio de Salud, que abarca el período 1997-2001¹, se describe que en Argentina, el cáncer de pene corresponde a una tasa ajustada del 0,5% por 100.000 por año de todos los tumores del hombre. En C.A.B.A., hay una tasa de mortalidad de 0,2%, mientras que en la provincia de Buenos Aires el porcentaje asciende al 0,4% y en provincias más pobres como por ej. Chaco llega al 1,3%.

No cabe duda que el factor predisponente más notable es la falta de higiene y la fimosis. Durante años, hemos hecho notar desde nuestro Instituto de Oncología que esta patología es prevenible, haciendo concientizar a la población que la fimosis tratada a tiempo reduciría en forma significativa el número de casos de cáncer de pene. Así es como los autores remarcan la más baja incidencia en el mundo en los pueblos donde se realiza la circuncisión como práctica religiosa.

Describen muy detalladamente las variables histopatológicas y el grado de agresividad de la misma con distinto pronóstico, clasificación TNM, la historia natural y el manejo del tumor primario y del componente ganglionar.

Basados en el Score Índice Pronóstico (PSI) descripto por Cubillas y cols. en 2009 realizan este trabajo. El mismo considera que los factores pronósticos más importantes para la asociación de cáncer de pene y metástasis ganglionares son: **grado histológico, nivel de infiltración anatómica y la infiltración perineural**; y establecen una puntuación determinando el score y clasificando el riesgo en bajo, intermedio y alto.

Se realizó un estudio retrospectivo sobre 41 pacientes tratados, a los que se le propuso linfadenectomía a 28, de las cuales se realizaron 19 (1 fallece y 8 se niegan al procedimiento).

Los autores remarcan que de los 8 pacientes pT2 a los cuales no se realizó linfadenectomía porque se negaron, todos viven y no hubieran sido necesarias según el PSI, ya que 1 sólo era Score 6 y hubiese sido el único al cual se le hubiera indicado el procedimiento. Sin embargo, es de destacar que no está aclarado si los 8 pacientes eran pT2 bajo o alto que, según pautas del Consenso Multidisciplinario², son de manejo distinto y además hay en este grupo 4 pacientes con Score de 4 que serían del grupo intermedio y según el trabajo original deben ser evaluados individualmente para una disección ganglionar³.

Es de apreciar que todos los pacientes pT3 y los que tenían ganglios palpables presentaban un Score alto, mientras que la mayoría de los pT1 tenían un Score bajo.

En los pacientes pT1 G3 con Score 5, de los cuales progresaron y fallecieron 3 de 4, me gustaría saber qué hubiera arrojado la realización de ganglio centinela⁴, el cual además de histopatología nos ofrece la posibilidad de realizar inmunohistoquímica de la muestra y si bien no todo centro cuenta con manejo de medicina nuclear y gamma probe, es importante la implementación del mismo, que no sólo es para uso de Urología sino que cada vez se está utilizando más en otras especialidades.

Creo que es una línea interesante de investigación el poder realizar este Score (PSI) junto con ganglio centinela.

Felicito a los autores por este aporte que me parece útil y de fácil aplicación práctica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Matos E, Loria D, Fernández M, Zungani N, Spitalé A, Guevel C. y Rosso S. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Argentina 1997-2001. Bs. As. Julio 2003. I.O.A. Roffo
2. Consenso Multidisciplinario para el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Pene en la Argentina. Octubre 2005.
3. Chaux, Cubilla y cols. The Prognostic Index - A Useful Pathologic Guide for Prediction of Nodal Metastases and Survival in Penile Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:1049-1057.
4. Kroon B, Horenblas S, Meinhardt W, Van der Poel HG, Bex A, Van Tinteren H, Valdes Olmos RA, Nieweg OE. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evaluation of 10 years experience. *Eur. Urol* 2005; 47(5):601-606 ; discussion 606. Epub 2005 Jan 22.
5. Técnica del ganglio centinela dinámico en pacientes con cáncer de pene. Evaluación de la experiencia inicial del Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. U.B.A. Premio Presidente 2006. S.A.U.

Héctor N. Malagrino
Médico del Instituto de Oncología
Ángel H. Roffo
U.B.A.