

EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL MANEJO DEL CÁNCER DE PENE

HUMBERTO PONTILLO, ANYELIN FERNÁNDEZ, HÉCTOR LEÓN

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. MIGUEL PÉREZ CARREÑO" VALENCIA, ESTADO CARABOBO

TRABAJO GANADOR PREMIO DR. GUSTAVO ROJAS MARTÍNEZ

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer características clínicas, factores pronósticos, tratamiento quirúrgico y sobrevida en pacientes con cáncer de pene en el Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño. **MÉTODO:** Estudio descriptivo, transversal, en 50 de 65 pacientes con cáncer de pene en nuestro hospital entre 1995-2009. **RESULTADOS:** Obtuvimos 11 pacientes evaluados entre 1995-1998, 12 entre 1999-2002, 15 de 2003 a 2006 y 12 de 2007 a 2009. 32 % fueron < de 50 años, 26 % entre 51-60, 12 % entre 61-70 y 9 % > de 71 años. 80 % fue carcinoma epidermoide, 2 % epidermoide con patrón sarcomatoso y 18 % verrugosos. El 66 % grado histológico GI, 32 % GII y 2 % GIII. La falectomía parcial se practicó en 44 %, esta más linfadenectomía bilateral en 18 %, emasculación en 16 %. El estadio patológico fue de 36 % para I y III 20 % para estadio IV y 8 % estadio II. La realización de vaciamientos inguinales en su mayoría fue en estadios avanzados con un 29,6 % en pT3 G1. La sobrevida global en estadio I fue 88,8 % al primer año y 50 % a 5 años, estadios IV en un año 70 % y cero en 5 años. **CONCLUSIÓN:** El pronóstico depende del estadio patológico, afectación ganglionar, grado histológico, los pacientes pT3 y pT4 independientemente del grado histológico tienen peor pronóstico así se describe en la literatura, la linfadenectomía es fundamental en el manejo de estos casos.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, pene, linfadenectomía, falectomía, factores pronósticos, supervivencia.

SUMMARY

OBJECTIVES: To determine clinical characteristics, prognostic factors, surgical treatment and survival in patients with penile cancer at the Institute of Oncology Dr. Miguel Perez Carreño. **METHOD:** Descriptive, transversal, in 50 of 65 patients with penile cancer. **RESULTS:** 11 patients evaluated in the years 1995 to 1998. 12 from 1999 to 2002, 15 patients from 2003 to 2006, and 12 from 2007 to 2009. 32 % were < 50 years, 26 % between 51- 60, 12 % between 61- 70 and 9 % > 71 years. 80 % were squamous cell carcinoma, 2 % with a sarcomata's squamous and 18 % warty. 66 % was in GI histological grade, 32.% and 2 % GII GIII. The partial penectomy were performed in 44 %, bilateral lymphadenectomy in 18 %, 16 % emasculation. The pathological stage was 36 % for I and III 20 % for stage IV and 8 % stage II. The performance of inguinal dissection was mostly in advanced stages with 29.6 % in pT3 G1. Overall survival of stage I patients was 88.8 % in the first year and 50 % at 5 years, while stage IV in 70 % and zero in five years. **CONCLUSION:** Penile cancer prognosis depends on the pathological stage, lymph node involvement and histological grade, pT3 and pT4 patients regardless of histological grade are the ones who have a worse prognosis as described in the literature, therefore, is central lymphadenectomy handling these cases.

KEY WORDS: Cancer, penis, lymphadenectomy, penectomy, prognostic, factors, survival.

Recibido: 20/08/2010

Revisado: 11/09/2010

Aceptado para publicación: 12/12/2010.

Correspondencia: Dr. Humberto Pontillo. Instituto de Oncología "Dr. Miguel Pérez Carreño" Valencia, Estado Carabobo Tel: 414 7294090.
E-mail:hozile@hotmail.com

E

INTRODUCCIÓN

El cáncer del pene es poco común en la mayoría de los países

desarrollados, incluyendo a EE.UU donde la tasa es menor de 1 por cada 100 000 hombres por año. Se presenta en hombres de aproximadamente 50 años de edad. Representa del 2 % al 5 % de los tumores urogenitales masculinos pero su incidencia es muy variable, pudiendo en algunos países llegar al 10 % de las patologías malignas masculinas, y esto relacionado directamente con hábitos higiénicos y culturales. Algunos estudios indican un vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer del pene ⁽¹⁾.

El pene es un órgano recubierto por piel y la patología tumoral se desarrolla a partir de dicho epitelio, por tanto el 96 % son de estirpe epitelial (escamosos). El 4 % restante se reparte en basocelulares, melanomas, sarcoma de Kaposi (patología que ha aumentado su incidencia desde la aparición del VIH), y en tumores secundarios a leucemias o linfomas.

A pesar de que los subtipos condilomatoso y basaloide son menos comunes, parecen estar más altamente relacionados con los VPH, particularmente el VPH 16, que el típico carcinoma de células escamosas o el carcinoma verrugoso del pene ⁽²⁾.

FACTORES DE RIESGO

Entre la serie de enfermedades que se consideran predisponentes se pueden enumerar las fimosis, las balanopostitis, las enfermedades venéreas, el condiloma acuminado, etc. Las fimosis se observan en el 1 % al 3 % de la población masculina. Su asociación con el cáncer de pene ha sido atribuida a la irritación provocada por el esperma retenido.

Se ha señalado también el VPH y el virus del herpes simple como precursores del cáncer de pene. La etiología viral también ha sido sugerida por estudios que revelan que las viudas de los hombres con cáncer de pene tienen aumentado el riesgo para cáncer de cuello uterino. El VPH

ha sido también identificado como precursor de lesiones ano-genitales.

Factores socioeconómicos. La incidencia es alta en los estratos socioeconómicos bajos debido seguramente, a la intervención de otros factores, como la mala higiene local o la existencia de enfermedades pre-neoplásicas.

No caben dudas que la higiene local cuenta como factor de riesgo. Tanto es así que cuando la higiene local mejora, descienden las tasas. La higiene local actuaría reduciendo la irritación en el pene y las enfermedades locales.

En EE.UU el cáncer de pene predomina en la población afroamericana. Las tasas en estos grupos pueden ser cuatro veces más altas que en los caucásicos. Algunas diferencias raciales en la aparición de cáncer de pene pueden ser atribuibles a las prácticas de circuncisión más que a un factor genético definido que, por otra parte, no se ha individualizado ⁽¹⁾.

La tardanza en la consulta y, por tanto lo avanzado del cuadro en el momento de su diagnóstico, han determinado que exista una gran dificultad en su pesquisa precoz y tratamiento exitoso. El cáncer de pene se presenta como una lesión visible a nivel del glande siempre que el prepucio pueda rebatirse. De no ser así la lesión puede palparse a través de él como una zona irregular, endurecida. En ocasiones ulcera y perfora el prepucio, exteriorizándose hacia el exterior. Es una lesión ulcero-vegetante, a veces sangrante, que habitualmente se infecta produciendo un olor fétido. En oportunidades dicho olor hace reconocer la patología en cuanto el paciente ingresa al consultorio. En ocasiones se acompaña de dolor. La progresión de la enfermedad es locorregional y temprana por lo que es común encontrar adenopatías inguinales, uni o bilaterales que en ocasiones se presentan como formaciones únicas, móviles, y en otras se ven como grandes masas, fijas, adheridas a planos profundos, ulceradas y supuradas. Se acompañan con linfedemas de miembros inferiores y genitales. En estadios avanzados

pueden agregarse síntomas producto de las metástasis a distancia, que aparecen tardíamente.

CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS (AJCC)

(3)

Estadio 0

- Tis, N0, M0
- Ta, N0, M0

Estadio I

- T1, N0, M0

Estadio II

- T2, N0, M0
- T1-2, N0, M0

Estadio III

- T1-2 N2, M0
- T3, N0-2, M0

Estadio IV

- T4, cualquier N, M0
- Cualquier T, N3, M0
- Cualquier T, cualquier N, M1

FACTORES PRONÓSTICOS

1. Tamaño del tumor
2. Localización del tumor
3. Afectación clínica de los ganglios inguinales
 - a. Número de ganglios
 - b. Bilateralidad
 - c. Invasión extra-capsular
4. Grado histológico
5. Presencia de émbolos linfáticos y/o vasculares
6. Invasión peri-neural

OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas, factores pronósticos y tratamiento primario de los pacientes con carcinoma de pene evaluados en el servicio de tumores mixtos, en la sección de oncología urológica del Instituto de Oncología Dr. Miguel Pérez Carreño (IOMPC). Durante 15 años, en el período comprendido entre 1995 y 2009.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer las características epidemiológicas en cuanto al año de evaluación, y edad del paciente con carcinoma de pene.
2. Identificar los factores pronóstico como tipo histológico, grado histológico, tamaño tumoral y la presencia de adenopatías positivas en pacientes con carcinoma de pene.
3. Clasificar a los pacientes con carcinoma de pene según el estadio clínico comparado con el estadio patológico y tratamiento quirúrgico.
4. Comparar los factores pronósticos presentes con el procedimiento quirúrgico realizado según el tamaño tumoral en los pacientes con carcinoma de pene.
5. Determinar la sobrevida global de los pacientes con carcinoma de pene.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal en el mismo se dieron a conocer las características epidemiológicas y los factores de riesgo de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de pene, con la biopsia inicial y quirúrgica definitiva. En nuestro centro fueron evaluados 65 pacientes con diagnóstico de cáncer de pene en un período de 15 años desde 1995 a 2009, de los cuales solo se incluyeron en el estudio 50, los 15 pacientes que se excluyeron fueron tratados inicialmente fuera de la institución ausentándose de la consulta sin ningún tipo de manejo terapéutico por el servicio de tumores mixtos, sección de oncología urológica.

RESULTADOS

En el presente estudio se evaluó el número de pacientes que fueron tratados en la consulta del servicio de tumores mixtos en la sección de oncología urológica por año en un período de 15 años encontrándose una relativa frecuencia entre 20 % a 30 % cada 3 años, tal y como se demuestra en el siguiente Cuadro 1.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes según el año de evaluación. Cifras absolutas y porcentajes.

Años	Pacientes	%
1995 - 1998	11	22
1999 - 2002	12	24
2003 - 2006	15	30
2007 - 2009	12	24
Total	50	100

El grupo etario de los pacientes se ubicó en un 32 % de los casos en menores de 50 años, lo que corresponde en su mayoría a pacientes jóvenes como se observa en el siguiente cuadro

Cuadro 2. Distribución de los pacientes según grupo etario. Cifras absolutas y porcentajes.

Edad	Pacientes	%
< 50 años	16	32
51 a 60 años	13	26
61 a 70 años	12	24
> 71 años	9	18
Total	50	100

Los 50 pacientes evaluados fueron estadificados clínicamente en su mayoría en estadios III en un 38 % de los casos, mientras que solo un 10 % correspondió a los estadios II, lo que sugiere que en su mayoría (58 %) llega a la consulta en estadios avanzados. Tal como se demuestra en el Cuadro 3.

En todas las bibliografías el carcinoma de pene por la histología del órgano pertenece a carcinoma epidermoide, siendo así que en la investigación se confirma en un 80 % de los casos, evidenciando una discreta elevación de los carcinomas verrugosos diagnosticados en nuestra institución, tal como se observa en el Cuadro 4.

Cuadro 3. Distribución de los pacientes por estadio clínico inicial. Cifras absolutas y porcentajes.

Estadio	Pacientes	%
I	16	32
II	5	10
III	19	38
IV	10	20
Total	50	100

Cuadro 4. Distribución de los pacientes según el subtipo histológico. Cifras absolutas y porcentajes.

Tipo histológico	Pacientes	%
Carcinoma epidermoide	40	80
Carcinoma epidermoide con patrón sarcomatoide	1	2
Carcinoma verrugoso	9	18
Total	50	100

Respecto a los grados histológicos existe una correspondencia entre los factores de riesgo para cáncer de pene con el procedimiento quirúrgico realizado y la presencia de ganglios positivos en los pacientes con vaciamiento (Cuadro 5), solo se tomó en consideración el grado histológico de la biopsia realizada a los pacientes del estudio y no de la pieza quirúrgica, encontrándose

Cuadro 5. Distribución de los pacientes en relación al grado histológico. Cifras absolutas y porcentajes.

Grado histológico	Pacientes	%
I	33	66
II	16	32
III	1	2
Total	50	100

en su mayoría 66 % ser de bajo grado (bien diferenciado).

Los 50 pacientes evaluados en la investigación se manejaron de la siguiente forma: 5 pacientes ya habían sido tratados inicialmente en forma extra-hospitalaria. 44 pacientes fueron tratados desde el inicio de su enfermedad en nuestra institución y solo 1 paciente fue no operable. Se obtuvieron

Cuadro 6. Distribución de los pacientes según tipo de cirugía realizada. Cifras absolutas y porcentajes.

Protocolo quirúrgico practicado	Pacientes	%
Falectomía parcial	22	44
Falectomía parcial más vaciamiento unilateral	4	8
Falectomía parcial más vaciamiento bilateral	9	18
Falectomía total más vaciamiento bilateral	6	12
Emasculación (con vaciamiento bilateral)	8	16
No operado	1	02
Total	50	100

los siguientes tipos de procedimiento quirúrgico practicados en la institución (Cuadro 6).

Los vaciamientos diferidos que se realizaron estuvieron comprendidos en un período desde 3 meses a 5 años posteriores al tratamiento inicial y el vaciamiento diferido realizado en el pT4 fue debido a que el paciente venía operado por falectomía total sin vaciamiento extra hospitalario y en nuestra institución se completó la cirugía.

La afección ganglionar inguinal es uno de los factores mayormente dependiente del estadio tumoral (pT) y el resultado de las linfadenectomías inguinales se relaciona directamente con el pT y el grado histológico (GH), en el Cuadro 8, se compararon los resultados obtenidos dividiendo

Cuadro 7. Distribución de los pacientes según tiempo quirúrgico de vaciamiento realizado comparado con el T patológico.

Vaciamientos	Inicial	Diferido	Total
T1	2	2	4
T2	2	4	6
T3	10	4	14
T4	2	1	3
Total	16	11	27

Cuadro 8. Distribución de los pacientes según grado histológico por tamaño tumoral comparado con linfadenectomía realizada y resultado patológico ganglionar.

Tamaño tumoral y grado histológico	Vaciamiento inguinal	Ganglios positivos	Ganglios negativos	No vaciados
pT1 - G1	2	1	1	15
pT1 - G2	1	1		
pT1 - G3	1	1		
pT2 - G1	4	3	1	3
pT2 - G2	3	3		1
pT2 - G3				
pT3 - G1	8	5	3	
pT3 - G2	5	5		
pT3 - G3				
pT4 - G1	2	2		
pT4 - G2	1	1		
pT4 - G3				

los pacientes según grupos de riesgo dados por el pT y el grado de diferenciación, observando claramente que a mayor pT y mayor GH, se presenta mayor porcentaje de casos con afección ganglionar.

La mayoría de autores otorga poca fiabilidad a la valoración clínica de los ganglios inguinales. En la investigación se encontró que se vaciaron inicialmente 2 pacientes pT1 G1 y 2 pacientes pT2 G1 debido a que dos casos eran T3 clínico con N1 y los otros dos casos eran ganglios clínicamente positivos al momento del diagnóstico.

De los 23 casos no vaciados a 4 se les propuso vaciamiento por recaída locorregional y se ausentaron de la institución y un paciente falleció antes de los 3 meses de haber ingresado a instituto oncológico, sin embargo, la estadificación clínica fue casi igual a la estadificación patológica.

Cuadro 9. Distribución de los pacientes clasificados por estadificación quirúrgica. Cifras absolutas y porcentajes.

Estadificación quirúrgica	Pacientes	%
I	18	36
II	4	8
III	18	36
IV	10	20
Total	50	100

Cuadro 10. Distribución de los pacientes según sobrevida global (SG) comparada con los estadios patológicos.

SG Estadios	1 año	3 años	5 años
I	88,8	72,2	50
II	100	25	25
III	66,6	33,3	22,2
IV	70	20	0

La sobrevida global de los pacientes en general se encontró que fue de 78 % en un año, 42 % en tres años mientras que solo un 25 % a los 5 años.

Se realizaron 8 colgajos de reconstrucción quirúrgica en los pacientes con vaciamiento, de los cuales se encontró que 5 fueron de avance mientras que a 3 se les realizó colgajo tipo VRAM.

Se investigó la presencia de metástasis en los pacientes evidenciando a través de las historias clínicas solo 4 pacientes con enfermedad a distancia específicamente 2 pacientes con metástasis a encéfalo, uno con enfermedad ósea y uno con metástasis ganglionar.

DISCUSIÓN

En los 15 años revisados en forma retrospectiva, encontramos un gran número de pacientes con lesiones malignas en el pene y un menor número con lesiones pre-malignas. Siempre el tratamiento se inicia por el tumor primario. La infección acompaña habitualmente a estos tumores por lo tanto se desarrollan procesos inflamatorios en los ganglios regionales que condicionan la utilización de antibioticoterapia durante 4 a 6 semanas previo al tratamiento del componente ganglionar, eventualmente la punción para citología con aguja fina arroja altos porcentajes de falsos negativos que se situarían en aproximadamente un 33 % ⁽⁴⁾. Por su parte, Srinivas y col. ⁽⁵⁾, señala la importancia de discriminar las adenopatías de carácter inflamatorio, e informa de un 14 % de ganglios palpables falsos positivos tras la aplicación de un ciclo antibioticoterapia (duración de seis semanas).

En el carcinoma epidermoide de pene el pronóstico vendrá determinado por el estadio patológico, y en especial por la afectación ganglionar. Los pacientes con tumor pT1, independientemente del grado histológico, que no fueron sometidos a linfadenectomía inicial,

no presentaron adenopatías metastásicas tras el seguimiento, por lo que son candidatos a una conducta expectante mediante controles periódicos. La afectación ganglionar depende de la localización del tumor primitivo, cada zona tiene su área ganglionar ⁽⁶⁻⁸⁾. Para-aórticos y mediastínicos se clasifican como M1. La cirugía es el tratamiento de elección. En la actualidad, la mayoría de autores creen que la falectomía parcial o una extirpación amplia pueden ser suficientes en el estadio I de la enfermedad ⁽⁹⁻¹²⁾.

La evaluación de los ganglios inguinales para descartar afectación metastásica no siempre es fácil, no se dispone en la actualidad de un método lo suficientemente fiable en este sentido. Así la evaluación clínica puede resultar difícil en individuos obesos. Existe bibliografía que concluye en pacientes sin adenopatías palpables con tumores que invadan cuerpos cavernosos (estadio T2 o superior), o con mala diferenciación histológica (G-III), serían candidatos a la LDN profiláctica, se ha visto un alto porcentaje de afectación metastásica de los ganglios inguinales de hasta un 80 %.

El punto de mayor controversia en relación con la actitud terapéutica respecto a la linfadenectomía es el referente a la realización o no de la misma en ausencia inicial de ganglios palpables. En esta última década, varias series significativas cuestionan abiertamente las conductas expectantes. Así, Ornellas y col. ⁽¹³⁾, aporta un porcentaje de supervivencia a cinco años del 62 % en aquellos pacientes a los que se realizó linfadenectomía inmediata, frente al 38 % de los sometidos al procedimiento de forma retardada, y el 8 % en aquellos a los que se les practicó tras la aparición de ganglios palpables metacrónicos.

En nuestro estudio ocurrió aparición de adenopatías (+) en dos pacientes tras conducta expectante (un pT2G1 y un pT2G2 a los tres y cuatro meses posterior a penectomía, respectivamente-); y 20 meses de seguimiento posterior a linfadenectomía vive el primero. El

pT ha sido reportado de forma casi invariable como un factor predictivo significativo para la presencia de enfermedad ganglionar, cuando se comparan los T1 con T3, la presencia de vaciamientos con ganglios positivos es de 77 % como se demuestra en esta investigación.

Con respecto a la uni o bilateralidad de la técnica quirúrgica en caso de aparición de ganglios metacrónicos tras el tratamiento del tumor primario, cabe señalar que la tendencia hacia la primera opción es defendida por varios autores. Se acepta por lo general menos de un 10 % de afectación contralateral en este tipo de situaciones, aunque la sincronía bilateral en el desarrollo de las micrometástasis sea cuestionada. Un altísimo porcentaje de ellos fueron tratados previamente, no siempre con un criterio oncológico adecuado, requiriendo muchos extensas cirugías de rescate. Las metástasis a distancia son inusuales en ausencia enfermedad regional inguinal, y ocurren en menos de un 10 % de los pacientes, normalmente a pulmón, hígado, huesos y cerebro; sin embargo y pese a la extensión del compromiso regional, ninguno de nuestros enfermos la presentaba al momento de consultar. El cáncer de pene es una patología poco frecuente, generalmente los pacientes consultan en etapas tardías, y con diseminación locorregional, factores que se asocian a un pronóstico ominoso. Estimamos que el manejo de esta enfermedad se debe enfocar a la educación para la detección precoz con el objetivo de intentar obtener un control más efectivo de la enfermedad locorregional. Debemos continuar investigando sobre todo lo concerniente al rol de la linfadenectomía en pacientes sin enfermedad clínica ganglionar, de tal manera que nos permita establecer grupos de alto riesgo para enfermedad nodal subclínica y que por lo tanto se beneficien del vaciamiento. Todo esto entendiendo la alta morbilidad que este procedimiento conlleva. En cáncer de pene el pronóstico depende del estadio patológico, afectación ganglionar y grado histológico, los pacientes pT3 y pT4 independientemente

del grado histológico son los que tienen peor pronóstico tal como se describe en la literatura, por ello, la linfadenectomía es fundamental en el manejo de estos casos.

REFERENCIAS

1. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2010. Atlanta. 2010. Disponible en: URL:<http://www.cancer.org>
2. Gregoire L, Cubilla AL, Reuter VE, Haas GP, Lancaster WD. Preferential association of human papillomavirus with high-grade histological variants of penile-invasive squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(22):1705-1709.
3. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 6ª edición. Nueva York, NY: Springer Verlag; 2002.p.303-308.
4. Kilani S, Martín J, Fernández F, Gómez S, Parra L, García J. Cáncer epidermoide de pene: nuestra experiencia. *Arch Esp Urol.* 1995;48:347-352.
5. Srinivas V, Morse M, Herr H, Sogani P, Whitmore W (Jr). Penile cancer: Relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol.* 2007;137:880-886.
6. Navarro M, Montes J, Tagle. R. Epidemiología de los cánceres urológicos en la tercera región de Atacama. *Rev Chil Urol.* 2004;69:230-236.
7. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Penile cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:369-591.
8. Campos RS, Lopes A, Guimaraes GC, Carvalho AL, Soares FA. E-cadherin, MMP-2, and MMP-9 as prognostic markers in penile cancer: Analysis of 125 patients. *Urology.* 2006;67:797-802.
9. Pompeo AC. Extended lymphadenectomy in penile cancer. *Can J Urol.* 2005;12(Suppl 1):30-36.
10. Misra S, Chaturvedi A, Misra N. Penile carcinoma: A challenge for the developing world. *Lancet Oncol.* 2004;55:240-247.
11. Castellsague X, Bosh FX, Munoz F, Meijer CJ, Shah KV, De Sanjose S, et al. Male circumcision, penile human papilloma virus infection, and cervical cancer in female. *N Engl J Med.* 2002;346:1105-1112.
12. Watson R. Human Papilloma Virus: Confronting the epidemic-A. Urologist's perspective. *Rev Urol.* 2005;7(3):135-144.
13. Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol.* 2008;97(6):487-495.