

11246

46



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
SERVICIO DE UROLOGÍA**

**CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS
PACIENTES CON CARCINOMA DE PENE, EN EL
SERVICIO DE UROLOGÍA DEL**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

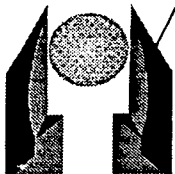


**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN UROLOGÍA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

P R E S E N T A :

DR. CARLOS ADRIÁN PÉREZ EVIA



HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE DE 2002

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

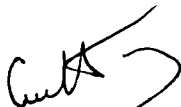
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DR. FRANCISCO ANTONIO GUTIÉRREZ GODÍNEZ
Jefe del Servicio de Urología del HGM
Profesor Titular del Curso Universitario de
Especialización en Urología



DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCIA
Tutor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Urología



DR. OCTAVIO AMANCIO CHASSIN
Asesor de Tesis
Médico adscrito al Servicio de
Epidemiología Clínica



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

COMISION DE ESPECIALIZACION
EN UROLOGIA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. B.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, a quien debo todo lo que soy.

A mis padres: Mirna del Carmen y Aristides, de quienes tanto me enorgullezco, porque han sido en mi vida ejemplo de integridad y responsabilidad, enseñándome siempre el valor del esfuerzo y el trabajo. Gracias por su infinito amor, respeto y confianza.

A mi esposa Gladys, quien desde hace muchos años ha sido el amor de mi vida y el motor que me ha impulsado a alcanzar metas de las que yo no me creía capaz. Gracias por compartir tu vida conmigo.

A mi hermanita Carmen María, a todos mis tíos y primos, así como a mis suegros. Gracias por creer en mí y por el apoyo incondicional que siempre me han brindado. Es un privilegio tenerlos a ustedes como mi familia.

A mis abuelos: Elda Nury[†], Socorro[†], Ildefonso[†] y Rodolfo[†]. ¡Como quisiera que estuvieran hoy conmigo! Mi corazón está con ustedes.

Al Dr. Francisco Antonio Gutiérrez Godínez, de quien siempre he recibido apoyo incondicional durante mi formación como especialista. Gracias por la oportunidad que me brindó al aceptarme hace 5 años en su Servicio de Urología. Maestro, creo que no le he defraudado.

Al Dr. Hugo Arturo Manzanilla García -con quien comparto el orgullo de ser tabasqueño- y al Dr. Octavio Amancio Chassin. Gracias a ambos por sus consejos, por su guía y sobre todo, por su inagotable paciencia al ayudarme a ver concluido este trabajo.

A los médicos adscritos al Servicio de Urología del Hospital General de México, en especial a los doctores Leopoldo Garduño Arteaga y Rodolfo Reyna Pérez quienes me privilegiaron con sus enseñanzas y su confianza.

A mis compañeros residentes, de quienes siempre guardaré entrañables recuerdos.

Al Hospital General de México, forjador de médicos humanistas y hombres de bien. Gracias por la oportunidad de formarme como especialista dentro de su seno.

Por último, aunque no por ello menos importante, a los nobles pacientes del Hospital General de México, siempre dispuestos a ser el libro abierto de cualquier estudioso de la medicina. Ellos fueron la materia prima en mi formación como urólogo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Pag.
1. ANTECEDENTES	1
EPIDEMIOLOGÍA	1
ETIOLOGÍA	2
HISTOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES MALIGNAS DEL PENE	6
HISTORIA NATURAL	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	12
DIAGNÓSTICO	13
ESTADIFICACIÓN	15
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	17
TRATAMIENTO	17
EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO	26
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3. JUSTIFICACIÓN	28
4. OBJETIVOS	28
5. MATERIAL Y MÉTODOS	29
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
7. RESULTADOS	30
8. DISCUSIÓN	37
9. BIBLIOGRAFÍA	42

ANTECEDENTES

EPIDEMIOLOGÍA

Incidencia

El cáncer de pene es una enfermedad rara, con una incidencia en el mundo occidental de 0.3-1.0 por 100 000 varones; sin embargo, esta varía enormemente entre las diferentes poblaciones, presentándose los índices más elevados en algunas partes de Uganda con 4.4 por 100,000 varones, y los índices más bajos en los judíos israelitas. Aunque algunas series no han mostrado predisposición racial, otras han mencionado una preponderancia hacia los varones de raza negra de 2:1. Esto puede ser atribuido a la realización de la circuncisión neonatal, más que una predilección genética por el tumor.^{1,2,3}

El segundo lugar lo ocupan -después de países africanos como Uganda-, algunos países sudamericanos como Paraguay, con 4.2 por 100,000 varones.⁴ A continuación se cita la incidencia de carcinoma de pene (por 100,000 varones) en diferentes países latinoamericanos:

País	Incidencia
Paraguay ⁴	4.2
Argentina*	0.6
Brazil ⁵	2.1
Colombia*	1.2
Costa Rica*	1.4
Ecuador*	1.6
Perú*	0.8 - 1.5

*Fuente: IARC Worldwide Cancer Incidence Statistics

En Estados Unidos de Norteamérica y Europa, representa el 0.4% a 0.6% de todas las neoplasias de los varones. Mientras que la incidencia ha disminuido en muchas regiones con el mejoramiento de las condiciones socioeconómicas y el incremento de la circuncisión neonatal, la frecuencia en los Estados Unidos de Norteamérica (0.2 por 100,000 varones) ha permanecido relativamente estable durante los últimos 25 años.^{3,6}

En México, el carcinoma de pene representa el 0.9% del total de casos de neoplasias malignas en varones, con una tasa de mortalidad de 0.25 por 100,000 hombres.⁷

Cuando se han estudiado comparativamente los registros de diferentes neoplasias, se ha observado que la incidencia del cáncer de pene está altamente relacionada con la del cáncer cérvico-uterino.²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El cáncer de pene es una enfermedad de los varones de edad avanzada, con un abrupto incremento en la incidencia alrededor de los 60 años y un pico alrededor de los 80 años. El carcinoma de células escamosas representa al menos el 95% de todas las neoplasias peneanas. La incidencia muestra un continuo incremento con la edad avanzada; sin embargo, en las áreas de mayor incidencia se ha observado un inicio a edades tempranas en una mayor proporción de pacientes jóvenes. La enfermedad también ha sido reportada en niños.^{2,3,8}

Los índices de incidencia han disminuido paulatinamente desde los años 50's. Se ha especulado que lo anterior es debido a una mejoría en los hábitos de higiene personal.²

ETIOLOGÍA

Aunque el cáncer de pene es raro en Norteamérica y Europa, esta enfermedad se presenta en cualquier otra parte del mundo. No se han encontrado asociaciones convincentes entre el cáncer de pene y otros factores tales como la edad, raza, ocupación, o exposición a enfermedades venéreas. Aunque el cáncer de pene familiar ha sido descrito, este es extremadamente raro.⁹

El desarrollo del cáncer de pene parece ser una cadena de eventos que se desarrollan durante un periodo de años, desde una lesión preneoplásica hasta el carcinoma de células escamosas. La etiología de esta neoplásica parece ser multifactorial.¹⁰

Factores de Riesgo

Fimosis

Histológicamente ha habido una asociación entre el cáncer de pene, la higiene deficiente y la fimosis.⁹

La importancia del prepucio no retraible ha sido bien conocida y esto podría estar en relación con los raros casos en los que jóvenes adolescentes se han visto afectados por la enfermedad. En varios estudios la frecuencia de la fimosis en pacientes con carcinoma de células escamosas del pene ha variado entre 44% y 85%. Un estudio Sueco reportó un riesgo relativo 65 veces mayor para el cáncer de pene entre los varones con fimosis.²

Aunque la fimosis es más común entre los pacientes con cáncer de pene que en la población general, es poco probable que este problema sea la causa directa de la enfermedad. Es más probable que la cavidad prepucial cerrada promueva el desarrollo del cáncer por un carcinógeno. El esmegma, detritus de células epiteliales descamadas sobre la superficie interna del prepucio, ha sido implicado como un agente carcinogénico.⁹ Aunque la evidencia definitiva de que el esmega es un carcinógeno no ha sido establecida, su relación con el desarrollo del carcinoma de pene ha sido ampliamente observada.³

Falta de circuncisión

La circuncisión ha sido bien establecida como una medida profiláctica que virtualmente elimina la ocurrencia de carcinoma de pene. El desarrollo del tumor en los

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

varones no circuncidados ha sido atribuido a los efectos irritativos crónicos producidos por el esmegma, debido a la acción de productos bacterianos sobre las células de descamación que se encuentran dentro del saco prepucial. Tal exposición es acentuada por la fimosis, la cual es encontrada en 25% a 75% de los pacientes reportados en las series más largas.³

Se ha demostrado que el *Mycobacterium smegmatis* convierte los esteroides presentes en el esmegma en sustancias con actividad carcinogénica en ratones.¹¹

Varias comparaciones epidemiológicas se encuentran a favor de un efecto protector de la circuncisión. El carcinoma de células escamosas del pene es raro en algunas poblaciones tales como los judíos y los musulmanes, quienes practican la circuncisión durante el periodo neonatal y entre las edades de 4 a 6 años, respectivamente, y parece que la circuncisión neonatal se encuentra asociada con una reducción de al menos 10 veces en el riesgo de desarrollar carcinoma de pene. Además, mientras que en otros sitios de África el carcinoma de células escamosas de pene es común, esta neoplasia es rara entre los Ibo de Nigeria, quienes también practican la circuncisión ritual muy pronto después del nacimiento. En la India solo el 0.02% de los cánceres de pene ocurren en la población musulmana, en contraste con los hindúes quienes realizan la circuncisión durante la niñez.²

Los datos provenientes de las series más largas muestran que el tumor es raro entre los individuos circuncidados en el periodo neonatal y más frecuente cuando la circuncisión se retrasa hasta la pubertad. La circuncisión en los adultos parecer ofrecer muy poca o ninguna protección contra el subsecuente desarrollo de la enfermedad. Se ha sugerido que esto puede deberse al efecto de un cierto periodo de exposición al esmegma.³

Sin embargo, la circuncisión no es completamente protectora. El riesgo relativo asociado con la falta de circuncisión en los Estados Unidos de Norteamérica ha sido reportado de 3.2 veces, y 20% de los pacientes con cáncer de pene habían sido circuncidados al nacimiento. Los varones quienes habían sido circuncidados después del periodo neonatal tienen el mismo riesgo de desarrollar cáncer de pene que los varones circuncidados al nacimiento. La Sociedad Americana de Cáncer no recomienda la circuncisión como una medida preventiva para el cáncer de pene.¹²

Balanitis

Un estudio seco de 244 pacientes con cáncer de pene encontró que el 45% de dichos pacientes habían presentado al menos un episodio de balanitis, en comparación con el 8% del grupo control.³

Liquen escleroso y atrófico (LEA)

El LEA es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel de etiología desconocida. Es bien conocido que se presenta el fenómeno de Koebner (el LEA ocurre en la piel que ya se encuentra con algún daño o cicatriz) y que el trauma ha sido sugerido como un desencadenante de la enfermedad. También se ha sugerido un origen autoinmune ocasionado por una infección.¹³

Existen muchos reportes anecdóticos de LEA asociado a carcinoma de células escamosas del pene. En un estudio de seguimiento a 10 años de 86 pacientes con LEA, se

encontró que el 6% desarrollaron cáncer de pene, implicando al LEA como un factor de riesgo para el desarrollo de dicha neoplasia.¹⁴

Traumatismos

Aunque el antecedente de un traumatismo puede preceder al desarrollo de un carcinoma de pene, se ha pensado que dicho hallazgo es más casual que causal. Sin embargo, el desarrollo del carcinoma de pene en el sitio de una cicatriz del cuerpo del pene después de una circuncisión mutilante, se ha reportado como una entidad distinta.³

Tabaquismo

Algunos estudios han encontrado una consistente asociación entre cáncer de pene y el tabaquismo. El riesgo es dosis-dependiente y esto no ha podido ser explicado por el hallazgo de otros factores investigados tales como la fimosis y la historia sexual. El tabaquismo parece estar asociado con todos los carcinomas de células escamosas de los genitales, pero no con los adenocarcinomas. El mecanismo de esta asociación es desconocido, pero se ha sugerido la acumulación de nitrosaminas en las secreciones genitales.²

Irradiación por luz ultravioleta

La radiación ultravioleta también parece tener potencial carcinógeno para el carcinoma de células escamosas de pene y escroto. La mejor información proviene de los pacientes con psoriasis quienes han sido tratados con 8-methoxypsoraleno oral y fototerapia ultravioleta A (PUVA) o ultravioleta B. La exposición a PUVA incrementa en gran medida la incidencia de dichas neoplasias.⁹

Un estudio de seguimiento de 12 años de 892 varones que habían sido tratados con 8-methoxypsoraleno oral y fotoquimioterapia ultravioleta A, reportaron un riesgo relativo para cáncer de pene 286 veces mayor que la población general. También se detectó un incremento de hasta 5 veces en el riesgo con la exposición a la irradiación ultravioleta B. Un estudio amplio de 4799 pacientes tratados con PUVA, encontró un aumento dosis dependiente de hasta 30 veces en el riesgo de desarrollar carcinomas de células escamosas de la piel, pero no para cáncer de pene.^{2,3}

Inmunosupresión

Las otras dos principales neoplasias asociadas a la infección por virus del papiloma humano, el cáncer cervical y el cáncer anal, se incrementan en estados de inmunosupresión, particularmente por infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), pero no esta claro si dicha asociación también se aplica al cáncer de pene. Hasta el año 2000 solo se había reportado un solo caso de cáncer de pene asociado a infección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2.¹⁵

Correlación entre cáncer de pene y cáncer cérvico-uterino

Los estudios iniciales encontraron que las esposas o ex-esposas de los varones que han presentado un carcinoma de pene tienen un incremento de hasta 3 veces en el riesgo de desarrollar carcinoma cérvico-uterino de células escamosas. Sin embargo, esta asociación clínica entre cáncer de pene y cáncer cérvico-uterino no ha sido corroborada por todos los investigadores.⁹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los estudios de las lesiones intraepiteliales han reportado neoplasia intraepitelial del pene en 33% de las parejas de mujeres con neoplasia intraepitelial cervical, pero solo en 1.4% de las parejas de mujeres con condilomas.^{2,16}

En Noruega, solo se encontró una discreta elevación del riesgo para cáncer cérvico-uterino entre las mujeres cuyos esposos tenían cáncer de pene, y un estudio finlandés no encontró asociación alguna. Estudios similares en Suecia entre mujeres que habían presentado carcinoma cérvico-uterino o carcinoma in situ, solo encontraron una discreta elevación (pero no significativa) en el riesgo de sus esposos para desarrollar carcinoma de pene. Por ello, la asociación entre ambas neoplasias no es consistente.^{2,17}

Debido a que los comportamientos sexuales son muy diferentes entre las diferentes poblaciones, no se puede esperar hallazgos comparables.²

Historia Sexual

Los varones con más de 30 parejas sexuales durante su vida, tienen un incremento de aproximadamente 3 veces en el riesgo de desarrollar carcinoma de pene. El antecedente de condilomas se asocia con un incremento de 4 a 5 veces más en dicho riesgo. Los esposos de mujeres con cáncer cérvico-uterino han tenido más parejas sexuales que los esposos de las mujeres control y además, es más común que dichos varones sean positivos para el ADN del virus de papiloma humano.²

Infección por virus del papiloma humano (VPH)

Datos recientes han mostrado evidencia que sostiene el rol del VPH en la patogénesis del carcinoma de células escamosas del pene.^{5,10}

Se han identificado partículas virales en biopsias de carcinomas de pene y se ha demostrado la presencia de ADN de HPV de alto riesgo en los tejidos tumorales en el 15 a 80% de los casos de carcinoma de pene, según las diferentes series. El tipo más frecuentemente identificado mediante estudios de hibridación in situ, Southern blot y estudios de PCR ha sido el HPV 16, en 80-90% de las muestras de carcinoma de pene HPV positivas. También se ha identificado la secuencia genética del HPV 18 en el 10% de las lesiones HPV positivas.^{1,2,9,10}

En un estudio se reportó la detección de HPV 11 -el cual previamente se había considerado no carcinogénico- en un caso de carcinoma verrucoso invasor del pene, así como la presencia de HPV 33 en un carcinoma escamoso del pene bien diferenciado. También se han tenido reportes de casos en los que se ha identificado la presencia de HPV 16 en un carcinoma verrucoso y HPV 6 en un carcinoma de pene invasor.^{10,18}

Sin embargo, la gran proporción de carcinomas invasores de pene que no presentan ADN de HPV detectable, se encuentra en contraste con los casos de neoplasia intraepitelial de pene preinvasora (NIP III), las cuales son positivas al ADN del HPV en un 70 a 100% de los casos. Una posible explicación para esta discrepancia es que los cánceres invasores negativos al HPV no se desarrollan a partir de una NIP de alto grado positiva al HPV, sino a partir de alguna otra lesión precursora HPV negativa.²

Numerosos estudios de genética molecular han mostrado evidencia de que el VPH es un virus oncogénico. Se ha observado que este virus inactiva algunos de los mecanismos reguladores del ciclo de la mitosis celular. Al hacer esto, el virus lanza una cascada de eventos genéticos no controlados que pueden llevar a la transformación maligna de la célula huésped. Específicamente se ha visto que el VPH interfiere con la función de las proteínas supresoras de tumor Rb (retinoblastoma) y p53. El HPV 16 y 18 pueden transformar directamente los queratinocitos humanos; la transformación ocurre cuando las proteínas virales oncogénicas E6 y E7 se unen a las proteínas supresoras de tumor p53 y Rb (retinoblastoma), respectivamente, provocando su inactivación.^{2,4}

La inactivación de la proteína retinoblastoma mantiene a la célula en un perpetuo estado proliferativo. Por otra parte, la estabilidad de la replicación del ADN es mantenida por el gen p53; la alteración en su expresión por el VPH hace al ADN celular susceptible a los efectos carcinogénicos de diferentes mutágenos (por ejemplo los carcinógenos del tabaco). Con el tiempo, la replicación no regulada del ADN dañado puede resultar en una transformación maligna de la célula debido a la acumulación y propagación de los errores del ADN. Sin embargo, debido a que el ciclo celular es regulado por mecanismos numerosos y a distintos niveles, se ha pensado que se requiere más de cinco alteraciones diferentes de las principales proteínas reguladoras antes de que las células desarrollen su potencial de malignización de manera completa.⁴

La prolongada latencia de las neoplasias inducidas por VPH sugiere que otros cambios genéticos también son importantes. De acuerdo a lo anterior, se ha detectado una mutación activadora en el oncogén *c-ras* en una metástasis a ganglio linfático inguinal en un paciente con carcinoma de pene asociado a VPH 18.¹⁰

De esta manera, aunque el VPH se ha establecido como un factor causal de muchos cánceres, la sola infección por VPH es insuficiente para causar malignización.⁴

HISTOPATOLOGÍA DE LAS LESIONES MALIGNAS DEL PENE

Lesiones premalignas

Los estadios más tempranos del cáncer de pene forman un espectro que va desde lesiones que casi siempre son benignas, pasando por neoplasias que pueden ser consideradas de bajo grado, hasta el carcinoma in situ.⁹

Se ha visto que algunas lesiones peneanas histológicamente benignas, tienen potencial de malignización o una asociación cercana con el desarrollo de carcinomas escamosos.³

Balanitis xerótica obliterante

Es una variante del liquen escleroso y atrófico limitado a los genitales masculinos, asociada con destrucción inflamatoria, fimosis, y estenosis uretral. Esta lesión hipopigmentada, papular o atrófica, generalmente involucra el glande y el meato uretral en los varones no circuncidados.¹¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Existen reportes que documentan la asociación de balanitis xerótica obliterante con carcinoma de células escamosas, así como con el desarrollo del carcinoma mucho tiempo después de que la lesión premaligna fue tratada.³

La balanitis xerótica obliterante generalmente es tratada con el uso tópico de esteroides en crema. Si la terapia inicial no es exitosa, puede indicarse la excisión local. Se puede requerir la circuncisión si el prepucio se encuentra afectado. Si el involucro del glande produce estenosis meatal, se recomienda el uso de dilataciones, meatotomía o meatoplastia.⁹

Condiloma acuminado

Son crecimientos de tejido suave y papilomatoso, generalmente considerados benignos.⁹

Estas lesiones son causadas por la infección del virus del papiloma humano (VPH) y puede involucrar el glande, prepucio o cuerpo del pene. El 5% de los pacientes tienen involucro uretral. Aunque se han identificado más de 65 subtipos diferentes de VPH, los números 6 y 11 han sido específicamente asociados con lesiones benignas, mientras que los subtipos 16 y 18 se han aislado de carcinomas de pene invasores.¹¹

Diferentes modalidades de tratamiento se han implementado, dependiendo de la localización y el tamaño de la lesión. Se ha utilizado tratamiento tópico con podofilina, ácido tricloroacético, 5-fluorouracilo e imiquimod; así también, excisión quirúrgica mediante circuncisión, electrofulguración, crioterapia y laserterapia. Las lesiones intrauretrales se han tratado mediante resección endoscópica y aplicación intrauretral de 5-fluorouracilo.^{3,11}

La infección por VPH es común y potencialmente carcinogénica. Los condilomas se han visto asociados con carcinoma de células escamosas del pene.³

Tumor de Buschke-Löwenstein

Esta lesión también es conocida como condiloma acuminado gigante.¹¹ El tumor de Buschke-Löwenstein difiere del condiloma acuminado en que este independientemente de su tamaño, siempre permanece superficial y nunca invade tejidos adyacentes. El tumor de Buschke-Löwenstein desplaza, invade y destruye las estructuras adyacentes por compresión.³ Aunque localmente este tumor es muy agresivo, no metastatiza.⁹ En el examen histológico no hay signos de malignización.³

El tratamiento consiste en la excisión del tumor, conservando el tejido peneano, tanto como sea posible. Las lesiones extensas pueden requerir penectomía total.⁹

Leucoplaquia

Placa cutánea blanquecina, la cual puede ser hipertrófica o atrófica.¹¹ Frecuentemente involucra el meato.³ Puede coexistir o preceder el desarrollo de un carcinoma de células escamosas. Generalmente es secundaria a irritación crónica. En su tratamiento se han utilizado circuncisión, excisión quirúrgica y radioterapia.¹¹

Papulosis bowenoide

Displasia genital poco común, considerada ahora como una enfermedad transmitida sexualmente, causada probablemente por el VPH tipo 16.¹¹

Se presenta como múltiples pápulas pigmentadas de 0.2 a 0.3 cm, las cuales se presentan principalmente en el cuerpo del pene. Las pápulas pueden coalescer formando lesiones más grandes. Las lesiones en glande suelen ser más planas.³

Histológicamente tiene una apariencia similar al carcinoma in situ, pero tiene una evolución benigna y no progresa a carcinoma invasor.^{3,9}

Las modalidades terapéuticas empleadas incluyen electrodesecación, crioterapia, fulguración con láser, aplicación tópica de 5-fluorouracilo y excisión quirúrgica.^{3,11}

Carcinoma in situ

El carcinoma in situ del pene es llamado eritroplasia de Queyrat cuando involucra el glande o el prepucio, mientras que cuando se presenta en el cuerpo del pene recibe el nombre de enfermedad de Bowen.^{3,9,11}

Enfermedad de Bowen

Fue descrita en 1912 como una neoplasia intraepitelial asociada con una alta incidencia de carcinomas viscerales subsecuentes.^{3,9} Se caracteriza por una apariencia papular, discretamente elevada, de consistencia firme y coloración rojo pálido. Puede ocurrir como una lesión primaria en cualquier sitio del tallo del pene.⁹

Eritroplasia de Queyrat

Fue descrita en 1911. Es una lesión roja, aterciopelada, bien delimitada del glande o, menos frecuente, del prepucio en varones no circuncidados. Puede ser única o múltiple, apareciendo como pápulas redondas u ovals.⁹ Puede ulcerarse y estar asociada con la presencia de exudado y dolor.³

En el tratamiento del carcinoma in situ del pene se han utilizado la excisión local, circuncisión, fulguración, crioterapia; así como, radioterapia, aplicación tópica de 5-fluorouracilo y cirugía láser.³

Más del 10% de estos pacientes progresarán a carcinoma invasor.¹¹

Carcinoma invasor

El carcinoma de células escamosas es por mucho la neoplasia más común del pene, la cual acontece en más del 95% de los casos. Menos comunes son otros carcinomas de la epidermis, incluyendo el melanoma maligno y el carcinoma de células basales.^{1,19}

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Histológicamente, los carcinomas de células escamosas se clasifican según su grado de diferenciación. Para lo anterior se utiliza la clasificación de Broders, la cual se resume a continuación.¹⁹

Grado I	Células bien diferenciadas con queratinización Puentes intercelulares prominentes Perlas de queratina
Grado II-III	Mayor atipia nuclear Incremento en la actividad mitótica Menor cantidad de perlas de queratina
Grado IV	Pleomorfismo nuclear marcado Mitosis numerosas Necrosis Invasión linfática y perineural Ausencia de perlas de queratina Invasión profunda

La Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) propone la siguiente gradación histopatológica G:²⁰

Gx	No se puede evaluar el grado de diferenciación
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado

La mayoría de los tumores del pene son de bajo grado (grado I y II) al momento de la biopsia.³

Se pueden encontrar en la literatura reporte de casos esporádicos raros de varios tumores de tejidos blandos del pene. Todos estos tumores juntos representan menos del 5% de todas las neoplasias del pene. En este grupo de tumores se pueden encontrar: leiomiomas, rabdosarcomas, fibrosarcomas, sarcoma de Kaposi, angiosarcomas y linfomas, entre otros.^{19,21}

Se han reportado también casos de lesiones metastásicas del pene. La mayoría de estos tumores metastásicos se originan de cánceres primarios de vejiga, próstata y recto.¹⁹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HISTORIA NATURAL

La presencia de irritación crónica debajo de un prepucio fimótico generalmente antecedente el reconocimiento del tumor. Todavía no se ha determinado en que proporción el carcinoma de pene es precedido por lesiones premalignas tales como la leucoplaquia, la balanitis xerótica obliterante, la enfermedad de Bowen, la eritroplasia de Queyrat y el condiloma acuminado gigante.^{6,22}

Se han descrito dos patrones diferentes de crecimiento, el papilar y el plano. Los tumores papilares comúnmente se originan como una lesión verrucosa en el glande o la superficie interna del prepucio. Puede existir una o más lesiones verrucosas las cuales coalescen formando un nódulo irregular. Debido a que el nódulo continúa creciendo, el aporte sanguíneo es insuficiente, lo cual resulta en necrosis, ulceración e infección secundaria, presentándose descarga purulenta fétida. Esta forma papilar es la que conduce a la típica penetración prepucial y a la destrucción espectacular de los tejidos peneanos. En contraste, los cánceres peneanos planos se presentan como una úlcera pequeña, superficial, redondeada sobre una base discretamente elevada. La ulceración temprana frecuentemente atenúa el aumento de volumen, presentando la apariencia de una excavación eritematosa con bordes discretamente elevados. Los carcinomas planos crecen lateralmente sobre la superficie y también infiltran las capas tisulares profundas.⁶

El carcinoma de pene generalmente comienza como una lesión pequeña, la cual gradualmente se extiende e involucra completamente el glande, el cuerpo del pene y los cuerpos cavernosos. La lesión puede ser papilar o exofítica o plana y ulcerativa; si no se recibe tratamiento puede ocurrir la autoamputación del pene. La velocidad de crecimiento de las lesiones papilares y ulcerativas son muy similares, pero los tumores planos ulcerativos tienen tendencia a metastatizar a los ganglios linfáticos de manera más temprana y se asocian a un menor rango de supervivencia a los 5 años.³

Fig. 1 y 2 Carcinoma de pene con invasión a glande y cuerpo



Fig. 2



Un carcinoma de pene, si se dejara sin tratamiento, crecería y destruiría el glande y el prepucio. La fascia de Buck de manera inicial actúa como una barrera natural contra la extensión local del tumor, pero eventualmente es invadida y el tumor crece dentro de los cuerpos cavernosos.⁷ El involucro uretral y vesical son raros.³

Las metástasis linfáticas comúnmente ocurren de manera inicial en los ganglios linfáticos inguinales superficiales o profundos y posteriormente a los ganglios linfáticos pélvicos (iliacos externos, iliacos internos y obturadores). La piel del prepucio y del cuerpo del pene drenan hacia los ganglios inguinales superficiales (superficiales a la fascia lata), mientras que el glande y los cuerpos cavernosos drenan a los ganglios inguinales superficiales y profundos (profundos a la fascia lata).²³ Debido a la extensa comunicación de los linfáticos peneanos con los linfáticos de los tejidos subcutáneos, es considerable la posibilidad de metástasis a los ganglios linfáticos regiones de manera bilateral.⁶

Generalmente, la enfermedad progresa localmente en el pene o a las regiones inguinales. El crecimiento metastásico de los ganglios inguinales regionales puede conducir a necrosis de la piel, infección crónica y la muerte debido a enfermedad locorregional no controlada, la cual resulta en inanición, sepsis o hemorragia exanguinante por erosión de los vasos femorales.³

Fig. 3 Carcinoma de pene con metástasis a ganglios linfáticos inguinales



Las metástasis a distancia son el resultado de la diseminación vascular; los sitios más comunes son los pulmones y el hígado, seguidos por las metástasis óseas, a cerebro y piel. Debido a que la mayoría de los pacientes son ancianos y que la neoplasia muestra un

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

crecimiento relativamente lento, es frecuente que los pacientes fallezcan debido a enfermedades concomitantes o por causas no relacionadas con el cáncer de pene.⁶

El carcinoma de pene se caracteriza por una inexorable progresión, la cual causa la muerte de la mayoría de los pacientes no tratados en el curso de 2 años. No se han reportado remisiones espontáneas de la enfermedad.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El modo de presentación varía desde una lesión sutil, fina, insidiosa la cual tiene la apariencia de áreas inocuas de induración, eritema o un crecimiento verrugoso, hasta la forma de un carcinoma obvio, extenso, exofítico, con pérdida de tejido y autoamputación del pene.⁷ La lesión puede tener la apariencia de una erosión superficial o de una úlcera excavada profunda con bordes elevados.³

Los síntomas iniciales del cáncer de pene incluyen prurito o ardor debajo del prepucio, y ulceración del glande o del prepucio la cual, si no es tratada, progresa aumentando de volumen hasta formar una masa o nódulo. Si el abandono continúa, la lesión avanza hasta presentarse una descarga purulenta fétida que procede del interior del prepucio fimótico y deformado. El dolor generalmente es mínimo en proporción con la extensión de la destrucción tisular local por lo que el paciente no se siente obligado a buscar atención médica. La debilidad, pérdida de peso, fatiga y malestar general ocurren de manera secundaria a la supuración crónica. Eventualmente puede ocurrir la extensión neoplásica a lo largo de todo el glande y el cuerpo del pene, invasión de los cuerpos cavernosos, erosión a través del prepucio, hemorragia, fistula uretrocutánea, retención urinaria o la destrucción total del pene.^{3,6}

Ocasionalmente, debido a que la lesión primaria se encuentra oculta dentro del saco prepucial fimótico, las principales quejas del paciente son la ulceración, necrosis, supuración, hemorragia o aumento de volumen de la región inguinal, secundario a metástasis a ganglios linfáticos.³

El cáncer primario de pene puede ocurrir en cualquier localización anatómica del órgano. En orden decreciente de frecuencia, el cáncer de pene se desarrolla en:⁶

- Glande (48%)
- Prepucio (21%)
- Glande y prepucio (9%)
- Surco balano-prepucial (6%)
- Cuerpo del pene (< 2%)

Se ha encontrado carcinoma de células escamosas del prepucio en el 0.7% de las piezas quirúrgicas de circuncisión.⁶

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DIAGNÓSTICO

Retraso en el diagnóstico

Los pacientes con cáncer de pene retrasan la búsqueda de atención médica más que los pacientes con otros tipos de tumores. Se ha observado en los estudios más extensos que entre el 15% y el 50% de los pacientes retrasan la búsqueda de atención médica por más de 1 año. Se ha propuesto como explicación la vergüenza, sentimientos de culpa, miedo, ignorancia y negligencia personal.³

Examen Físico

La exploración física es la llave para la evaluación clínica de los pacientes con cáncer de pene. La evaluación de la lesión primaria debe incluir tamaño, localización, fijación e involucro de los cuerpos cavernosos. La base del pene y el escroto se deben inspeccionar para descartar extensión neoplásica. Se deben palpar ambas regiones inguinales en busca de adenopatías. De manera adicional se deben explorar las cadenas ganglionares linfáticas yuxtaregionales; el examen digital rectal y la exploración bimanual pueden proveer información relacionada a invasión o presencia de masas pélvicas.⁶

Biopsia

Antes de iniciar cualquier terapia, es obligatoria la confirmación del diagnóstico de carcinoma de pene, y determinar la profundidad de la lesión por el examen microscópico de una muestra de biopsia. La muestra debe ser tomada de la periferia de la lesión, de manera tal que se incluya en la misma tejido normal.⁶ No se han reportado efectos adversos relacionados con diseminación tumoral debido a la biopsia de pene.³

Estudios de laboratorio

Generalmente, los resultados de los estudios de laboratorio en los pacientes con cáncer de pene son normales.³

En los pacientes con enfermedad crónica, desnutrición o con gran descarga purulenta en el tumor primario o en las metástasis inguinales, se puede detectar anemia, leucocitosis e hipoalbuminemia. En caso de obstrucción uretral o ureteral puede desarrollarse hiperazotemia.^{3,6}

Ocasionalmente, se puede presentar un síndrome paraneoplásico. El cáncer de pene se ha asociado a la presencia de hipercalcemia sin metástasis óseas detectables. La hipercalcemia se encuentra en relación al volumen tumoral y se resuelve con la excisión del mismo. Se piensa que tanto el tumor primario como las metástasis inguinales pueden producir sustancias similares a la hormona paratiroidea.^{3,6}

Estudios de imagenología

El desarrollo de nuevas técnicas de imagenología ha mejorado la estadificación primaria y secundaria del cáncer de pene, así como su seguimiento. También, ha destacado el rol de los estudios de imagen en el diagnóstico y evaluación de la enfermedad.³

Tanto la ultrasonografía como las imágenes de resonancia magnética (IRM) del pene han probado ser muy efectivas para la evaluación de la extensión local de la lesión. El ultrasonido puede evaluar preoperatoriamente la invasión a ganglios linfáticos inguinales, así como delinear la extensión del tumor primario en el cuerpo del pene, lo cual es útil para planear el abordaje terapéutico²⁴. La IMR puede proporcionar imágenes de cortes de las estructuras penianas y demostrar la invasión de los cuerpos cavernosos y extensión local con una precisión de más del 80%.²⁵

La tomografía computada (TC) del pene no es efectiva en la evaluación de las lesiones primarias.³

Años atrás se utilizó se utilizó la cavernosografía como un método para evaluar el involucro tumoral de los cuerpos cavernosos a través de la presencia de defectos de llenado dentro de los mismos. Además de mejorar la precisión de la estadificación, se utilizó para identificar de manera apropiada la extensión de la sección proximal del pene durante la cirugía.²⁶

La TC, la IRM y la linfangiografía se han utilizado para evaluar las regiones inguinales, así como la pelvis y el abdomen en busca de metástasis. En general, estos estudios se realizan después de la amputación del pene y después de que el paciente ha recibido antibioticoterapia por un lapso de 4 a 6 semanas. Lo anterior se realiza para permitir la resolución de la linfadenopatía inflamatoria y de esta manera incrementar la precisión de la estadificación. Entonces, se debe realizar palpación de las regiones inguinales. Los ganglios linfáticos que permanecen palpables se deben considerar metastásicos.⁶

Las limitaciones de la linfangiografía la hacen un métodos poco confiable para evaluar las metástasis ganglionares y actualmente se le considera obsoleta en la evaluación de esta enfermedad.³

Actualmente, no se ha determinado la sensibilidad y la especificidad de la TC y la IRM en la detección de metástasis linfáticas inguinales, pélvicas o periaórticas en los pacientes con cáncer de pene.⁶

La TC de las regiones inguinales puede ser útil en la identificación de ganglios inguinales aumentados de volumen en pacientes obesos o en pacientes con cirugía previa de las regiones inguinales. La aspiración con aguja fina guiada por TC de los ganglios inguinales aumentados de volumen puede modificar o descartar la disección inguinal en algunos pacientes seleccionados.³

Tanto la TC como la IRM pueden detectar el involucro avanzado de los ganglios linfáticos pélvicos y periaórticos. Cuando técnicamente es posible, se puede realizar biopsia por aspiración con aguja fina de dichos ganglios. Si se identifican metástasis en el estudio citológico, solo se deberá realizar cirugía paliativa.⁶

Debido al fracaso de las técnicas no invasivas para evaluar los ganglios linfáticos inguinales de manera exacta, Cabañas²⁷ propuso un abordaje alternativo para el manejo de los ganglios linfáticos regionales. Sugirió que el ganglio linfático localizado en la unión de las venas safena y femoral (ganglio centinela) representa el primer sitio de metástasis a ganglios inguinales. En su reporte, encontró metástasis ganglionares en 35% de 80 pacientes con carcinoma de pene. De los 46 pacientes en los cuales realizó biopsia del ganglio centinela, 15 muestras fueron positivas. En estos 15 pacientes se realizó de manera inmediata linfadenectomía ilioinguinal, la cual reveló metástasis adicionales en 3 pacientes y la ausencia de las mismas en los 12 pacientes restantes. La supervivencia a 5 años de los 31 pacientes con biopsias negativas bilaterales del ganglio centinela fue de 90%.²⁴ Posteriormente Perinetti²⁸ reportó un caso en el que las biopsias negativas bilaterales del ganglio centinela fueron seguidas por metástasis irresecables de los ganglios inguinales profundos y de los ganglios iliacos. Fowler²⁹ identificó un 9% de falsos negativos en la biopsia del ganglio centinela. Por lo anterior, la biopsia del ganglio centinela no es completamente exacta, pero al parecer detecta el involucro de los ganglios inguinales en la mayoría de los casos y mejora la estadificación.⁶

La linfadenectomía ilioinguinal continúa siendo la evaluación definitiva de las cadenas ganglionares linfáticas inguinales y pélvicas.⁶

Las metástasis a distancia se pueden excluir a través de la exploración física, la telerradiografía de tórax, la TC o la IRM, y los rastreos óseos. Anteriormente, la urografía excretora era comúnmente usada para evaluar la posible desviación u obstrucción ureteral; sin embargo, las imágenes por TC o IRM han obviado ese estudio. De manera ocasional se puede requerir la realización de una angiografía o venografía para evaluar los vasos femorales en busca de posible invasión neoplásica y erosión.⁶

ESTADIFICACIÓN

En la actualidad no existe un sistema de estadificación universalmente aceptado para el carcinoma de pene.⁶ Las 2 principales clasificaciones son: la clasificación de Jackson y la clasificación de la Unión Internacional Contra el Cáncer (clasificación TNM: tumor, nódulo linfático, metástasis).³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Clasificación de Jackson para el carcinoma de pene:^{3,6}

- | | | |
|-------------|-----|---|
| Estadio I | (A) | Tumor confinado al glande, prepucio, o ambos. |
| Estadio II | (B) | Tumor que se extiende al cuerpo del pene. |
| Estadio III | (C) | Tumor con metástasis inguinales operables. |
| Estadio IV | (D) | Tumor que invade estructuras anatómicas adyacentes; tumor con metástasis inguinales inoperables o con metástasis a distancia. |

Clasificación TNM para el carcinoma de pene:²⁰

T- Tumor primario

Tx No se puede evaluar el tumor primario

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma *in situ*

Ta Carcinoma verrugoso no invasivo

T1 tumor que invade el tejido conectivo subepitelial

T2 Tumor que invade el cuerpo esponjoso o cavernoso

T3 Tumor que invade uretra o próstata

T4 Tumor que invade otras estructuras adyacentes

N- Ganglios linfáticos regionales

Nx No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis ganglionares regionales

N1 Metástasis en un único ganglio inguinal superficial

N2 Metástasis en ganglios inguinales superficiales; múltiples o bilaterales

N3 Metástasis en ganglios inguinales profundos o pélvicos, unilaterales o bilaterales

M- Metástasis a distancia

Mx No se pueden evaluar las metástasis a distancia

M0 Ausencia de metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Agrupación por estadios:

Estadio 0	Tis	N0	M0
	Ta	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T1	N1	M0
	T2	N0, N1	M0
Estadio III	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las lesiones peneanas que deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial del carcinoma de pene se encuentran: el condiloma acuminado, el tumor de Buschke-Löwenstein; lesiones inflamatorias tales como el chancro, chancroide, herpes, linfogranuloma venéreo, granuloma inguinal, tuberculosis genital y amibiasis peneana.³

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PENE

Tratamiento del tumor primario

El tratamiento del tumor primario es extremadamente controversial.³⁰

El estándar de oro de la terapéutica del cáncer de pene es la penectomía parcial o total. La desfiguración que ocurre con la amputación del pene, así como la importante morbilidad funcional y psicosexual, han incrementado los esfuerzos para el desarrollo de técnicas conservadoras del órgano, tales como la cirugía micrográfica de Mohs, radioterapia (externa o braquiterapia), quimioterapia, quimio-radioterapia, laserterapia y criodestrucción.^{3,31}

Tratamiento quirúrgico convencional

El objetivo del tratamiento quirúrgico es la escisión completa del carcinoma primario con márgenes adecuados libres de tumor.³²

La escisión completa del tumor mediante circuncisión, puede ser suficiente para la resección completa del tumor en casos seleccionados tales como, pacientes con carcinoma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

in situ y pacientes con lesiones pequeñas que solamente involucran el prepucio estadio T1 No.^{3,30}

El tratamiento quirúrgico estándar en lesiones T1 que involucran el glande y el extremo distal del cuerpo del pene, es la penectomía parcial, resecaando un margen de tejido normal de 2 cm, proximal al tumor, para minimizar la recurrencia local. La uretra debe dejarse 1.5 cm más larga que el tallo del pene para poder realizar la uretrotomía. El muñón peneano residual generalmente es adecuado para la micción de pie y la función sexual.^{3,30,32}

Agraw³³, ha planteado que la práctica actual de incluir un margen de 2-3 cm de tejido sano proximal al tumor en la resección del mismo durante la penectomía parcial, es arbitraria y no tiene una base histopatológica. Ha propuesto que todos los cánceres de pene sean graduados histológicamente para determinar la longitud del margen requerido durante la cirugía. Concluye que las lesiones grado 3, las cuales son más agresivas, requieren un durante la resección un margen de tejido normal de 15 mm, mientras que en los tumores grado 1 y 2 un margen de 10 mm es suficiente, dejando de esta manera un muñón penano de una longitud más aceptable.³³

En los pacientes con invasión documentada de los cuerpos cavernosos (estadio T2) es obligatorio realizar penectomía. Si el tumor involucra el cuerpo del pene de tal manera que la resección no proporcione un margen de 2 cm, o no permite que el muñón peneano sea adecuado para la micción de pie, es preferible realizar la penectomía total con uretrotomía perineal. La amputación total se indica principalmente en los pocos pacientes con infiltración tumoral dentro de la uretra y/o infiltración extensa dentro de los cuerpos cavernoso (estadio T3).^{3,30}

La emasculación solo se realiza de manera excepcional. Es obligatoria en tumores estadio T4. Como en esta categoría los ganglios linfáticos inguinales están siempre involucrados, la emasculación es rutinariamente realizada en bloque con linfadenectomía inguinal bilateral. Los ganglios linfáticos pélvicos son removidos extraperitonealmente, a través de una incisión suprapúbica.³⁰ Cuando el tumor involucra escroto o pubis o presenta ganglios linfáticos inguinales fijos, se puede justificar en pacientes seleccionados, la realización de hemipelvectomía seguida por la administración de quimioterapia.³

Cirugía micrográfica de Mohs (CMM)

La idea de extirpar una neoplasia bajo completo control microscópico es basado en el simple pero importante concepto de reseca los tejidos capa por capa y examinar completamente la parte inferior de cada capa en el microscopio mediante el uso sistemático de cortes congelados.³⁴

La CMM es un método en el cual se extirpa el tumor cutáneo mediante la resección de los tejidos en delgadas capas. Incluye la tinción de las muestras resecaadas, la orientación precisa de dicho tejido para poder realizar un mapa tisular, así como el examen microscópico de los cortes congelados. La técnica fue introducida en 1941 por Mohs.³

La capacidad de la CMM de descubrir extensiones tumorales no visibles con un porcentaje de curación equivalente a la de las técnicas quirúrgicas más radicales, mientras que permite la máxima preservación de los tejidos normales, hace de esta, una modalidad de tratamiento atractiva. La CMM no representa una panacea, pero en tumores pequeños y en pacientes bien seleccionados, parece proveer índices de curación al menos iguales que los asociados con la penectomía parcial, mientras que deja al paciente con menos incapacidad funcional y cosmética. La estenosis del meato puede ser una complicación de esta técnica.³

Laserterapia

Durante los pasados 10 años, el uso de la laserterapia para el tratamiento de lesiones genitales ha evolucionado substancialmente. La terapia láser ha sido empleada para el tratamiento de muchas lesiones peneanas benignas y premalignas, así como cánceres de pene estadio Tis, Ta, T1 y algunos T2.³ Una indicación absoluta son las lesiones superficiales premalignas y el carcinoma in situ del pene; en estos casos, también está indicada la circuncisión.^{30,33}

Las ventajas potenciales del uso del láser en el cáncer de pene son la destrucción de la lesión con preservación de los tejidos normales y la función. También existen desventajas, especialmente cuando se tratan lesiones extensas. La profundidad de la destrucción tisular por el láser es difícil de determinar, y la documentación histológica de la profundidad del tumor puede no estar disponible. Por lo anterior, es importante estadificar el tumor adecuadamente con biopsias profundas de la lesión antes de usar la laserterapia.³

Actualmente se utilizan 4 tipos de láseres para el tratamiento de las lesiones peneanas: dióxido de carbono (CO₂), neodmium-Yag (Nd:YAG), argón y potassium titanyl phosphate (KTP).³

La cirugía láser se realiza hoy en día para el tratamiento de las lesiones superficiales premalignas y las lesiones malignas del epitelio escamoso del pene. Algunos autores prefieren láser CO₂ a láser Nd:YAG, debido a que con el primero es posible realizar la resección quirúrgica casi sin hemorragia y con mínima coagulación de los tejidos, con la ventaja adicional de realizar la resección bajo control microscópico y con el examen histológico subsecuente. Tanto los pacientes con carcinoma in situ, como los pacientes con confirmación histológica de ausencia de infiltración periférica y a profundidad de los márgenes, no necesitan otro tipo de terapia. Los pacientes con márgenes profundos poco claros, son candidatos para radioterapia externa postoperatoria, mientras que aquellos con márgenes laterales positivos pueden ser sometidos a resección completa de la superficie del glande con láser CO₂. Tumores exofíticos relativamente extensos estadio T1 N0 pueden ser sometidos a cirugía láser CO₂ después de la remisión parcial o total con quimioterapia; lo anterior es con el objeto de resecar ampliamente la base del tumor y verificar la respuesta histológica.³⁰

A pesar de lo anterior, el tratamiento de los tumores estadio T1 y T2 no han sido uniformemente exitosos y se han reportado índices de recurrencia del 15%.³

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Radioterapia

La radioterapia es la forma más tradicional de tratamiento conservador para el cáncer de pene. Los tumores estadio T1 N0 menores de 4 cm en su diámetro mayor generalmente son seleccionados, y la circuncisión siempre se recomienda como primer paso con el fin de tener una exposición completa del tumor y disminuir el riesgo de algunos efectos secundarios como infección, maceración o edema prepucial.³⁰ La radioterapia primaria permite la conservación del tejido peneano normal, así como de la función en pacientes cuidadosamente seleccionados. El número de pacientes para los que es apropiada esta modalidad terapéutica es pequeño.³

La radioterapia puede ser considerada en un selecto número de pacientes: (1) individuos jóvenes que presentan lesiones pequeñas (2-3 cm), superficiales, exofíticas, no invasoras en el glande o el surco balanoprepucial; (2) pacientes que rechazan la cirugía como una forma inicial de tratamiento; (3) pacientes con tumores inoperables o metástasis a distancia que requieren terapia local para el tumor primario pero que expresan el deseo de conservar su pene.³ Se puede llevar a cabo la paliación en pacientes con tumores avanzados, ulcerativos o infiltrantes, los cuales en ocasiones involucran todo el pene, el escroto adyacente y la pared abdominal; esto provee regresión temporal del tumor con disminución en el dolor y la hemorragia, así como curación de la úlcera neoplásica.³⁶ La radioterapia se puede considerar posterior al fracaso de la terapia con 5-fluorouracilo en crema para el tratamiento del carcinoma in situ.³

Actualmente se encuentran disponibles varias técnicas. Tanto la radioterapia externa (RTE), como la braquiterapia (BRT), son ampliamente utilizadas.³⁰

La BRT es definida como la irradiación local con materiales radioactivos implantados dentro del tumor (braquiterapia intersticial) o colocado en contacto con los tejidos que van a ser irradiados (plesiobraquiterapia). Ambas pueden llevarse a cabo. El iridium-192 es hoy en día el material radioactivo preferido. En la plesiobraquiterapia o braquiterapia de contacto, se coloca un cilindro interno sobre el pene y sobre el anterior se coloca un cilindro externo cargado con guías de iridium-192; el tiempo de aplicación y la longitud de la guía de iridium es calculada para dar 60 Gy al tumor y solamente 50 Gy a la uretra. El aplicador permanece colocado aproximadamente medio día por 1 semana, pudiendo ser retirado por el paciente cuando tenga deseos de orinar.^{30,36}

En la técnica intersticial, el número, longitud y separación de los implantes de iridium-192 están determinados por el diámetro e infiltración del tumor. Generalmente se colocan 4 a 6 guías de 40 mm dispuestas en 2 planos paralelos, con una separación de 15 mm. Se administra una dosis de 50 a 70 Gy (media de 60 Gy), con una isodosis de 0.5 a 1 Gy/h.³⁰ Se ha reportado que la braquiterapia intersticial puede lograr la conservación del pene en más del 80% de los pacientes, sin disminución de los índices de control del cáncer. Sin embargo, a pesar del excelente control local, 50% de los tumores moderadamente o pobremente diferenciados recurren distalmente o regionalmente, por lo que Crook³⁷ recomienda realizar linfadenectomía inguinal superficial 3 meses después del implante en los pacientes con tumores moderadamente o pobremente diferenciados, con regiones inguinales clínicamente negativas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La RTE se puede realizar tanto con un aparato convencional de rayos-x de baja energía, así como con fotones de alta energía. El orthovoltaje de baja energía tiene un amplio rango, desde 60 hasta 250 kV, con diferentes regímenes de fracción (7-20 fracciones en 2-6 semanas), y generalmente se administra una dosis total de 4000 - 8000 rad a través de campos laterales opuestos, pero los pacientes son principalmente tratados con radiaciones de alto voltaje de unidades de cobalto o cesium o aceleradores lineales 6-MV. Con fotones de alta energía, las dosis varían de 45 a 60 Gy en 15-30 fracciones en un periodo de 3 a 8 semanas, siempre a través de 2 campos laterales opuestos que incluyen todo el pene.³⁰

La irradiación del pene produce reacciones agudas de la piel, mucositis e inflamación de los tejidos subcutáneos.³⁶

Las recurrencias locales después de la radioterapia pueden ser manejadas con amputación parcial. Sin embargo, si el paciente rechaza la penectomía y la recurrencia se presenta en el margen del área previamente irradiada, se puede administrar una segunda irradiación con braquiterapia intersticial a dosis muy bajas (<0.5 Gy/día).³⁶

Existen desventajas significativas en el uso de la radioterapia. El carcinoma de células escamosas es característicamente radioresistente y la dosis requerida para esterilizar el tumor (alrededor de 6000 rad) pueden causar fistula uretral, estenosis de uretra con o sin necrosis del pene, dolor y edema. En algunas ocasiones puede requerirse la penectomía secundaria.³

Modalidades de tratamiento combinado

El carcinoma de células escamosas del pene responde en cierta medida a la quimioterapia. Los agentes quimioterapéuticos más activos son bleomicina, methotrexate y cisplatino. Estos agentes han sido empleados en combinación con radioterapia y cirugía láser para mejorar los resultados del manejo conservador en pacientes seleccionados con tumores estadio T1 N0.³⁰

Se ha sugerido el uso de bleomicina como agente único en combinación con radioterapia externa para el control del tumor primario.³⁰

También se han tratado tumores relativamente extensos con quimioterapia neoadyuvante a dosis semanales bajas de vincristina, bleomicina y methotrexate. Después de 8 a 12 semanas de tratamiento, los pacientes son sometidos a cirugía láser CO₂. Si se encuentra tumor residual en los márgenes profundos, los pacientes son sometidos a radioterapia externa. No se requieren otras modalidades terapéuticas en los pacientes con márgenes negativos.³⁰

Tratamiento de los ganglios linfáticos inguinales y pélvicos

Los pacientes con carcinoma de pene y linfadenopatía inguinal palpable requieren control del tumor primario, seguido por una reevaluación de los ganglios linfáticos inguinales 2 a 6 semanas después de que se haya controlado la respuesta inflamatoria secundaria a infección. Este intervalo de tratamiento antimicrobiano sirve no solamente

para determinar de manera más exacta la causa de la linfadenopatía (inflamatoria vs neoplásica), sino que también reduce de manera importante la morbilidad operatoria potencial secundaria a sepsis y puede también reducir la morbilidad a largo plazo.³

El 30 a 60% de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas del pene presentan aumento de volumen de los ganglios linfáticos inguinales. Dicha linfadenopatía es causada en la mitad de esos pacientes por invasión metastásica, mientras que en el otro 50% es secundaria a reacción inflamatoria. Las metástasis linfáticas se desarrollarán en el 10 a 15% de los pacientes que no presentan datos clínicos de invasión linfática.³⁸

El manejo de los ganglios linfáticos regionales en el carcinoma de células escamosas del pene es controversial.³⁰

Linfadenectomía

La cirugía juega un rol de suma importancia en la curación de los pacientes con cáncer de pene metastásico, dicha curación se alcanza con cirugía en el 75% de los pacientes con invasión de 1 o 2 ganglios linfáticos. Incluso en pacientes con involucro de los ganglios linfáticos pélvicos, la curación puede alcanzarse con cirugía en casi el 20%. La cirugía debe procurar la excisión completa de todos los ganglios linfáticos asociados al drenaje del pene para alcanzar su potencial terapéutico. Todos los ganglios linfáticos de la región inguinal, sin tener en cuenta su localización anatómica, son considerados ganglios linfáticos regionales de primera línea. De manera similar, todos los ganglios linfáticos pélvicos son considerados como ganglios linfáticos regionales de segunda línea y deben ser removidos.³⁹

El momento y la extensión de la linfadenectomía ha sido discutido extensamente. El momento de la disección linfática es de mayor interés en aquellos pacientes que no presentan datos clínicos de enfermedad metastásica. Debido a que la supervivencia está claramente relacionada a la cantidad relativa de ganglios linfáticos metastásicos, existe una urgencia clínica de remover estas metástasis tan pronto como es posible y preferentemente antes de que se desarrolle evidencia clínica de invasión. Al diversos trabajos publicados, la discusión del momento de la linfadenectomía en este grupo de pacientes, frecuentemente parece una decisión entre realizarla "muy tempranamente" o realizarla "muy tardíamente". Aquellos que proponen una linfadenectomía temprana o inmediata señalan que los pacientes que no son sometidos a cirugía pero que son sometidos a observación, frecuentemente presentan un estadio donde la curación ya no es posible. Esta situación generalmente ocurre cuando los pacientes no tienen un programa estricto de seguimiento. Según otros autores, el seguimiento meticuloso es la llave del éxito. Más importante es que la observación de los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente negativos solo puede utilizarse si el seguimiento es regular y a intervalos cortos por un periodo de aproximadamente 3 años: se aconseja un intervalo de 2 meses. Con este esquema estricto esquema algunos autores refieren ser capaces de salvar a casi todos los pacientes que desarrollan metástasis ganglionares después del tratamiento del tumor primario. Las recurrencias linfáticas después de 3 años son extremadamente raras.³⁹

Incluso, si la linfadenectomía se restringe a los pacientes con alto riesgo de desarrollar metástasis, la cirugía solamente es benéfica en el 40% de los pacientes; en el 60% la cirugía es innecesaria, ya que no se encuentran metástasis en la pieza quirúrgica de la linfadenectomía. La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido y la biopsia del ganglio centinela podrían terminar con la discusión de realizar linfadenectomía temprana o tardía para la identificación de metástasis ocultas tan pronto como sea posible. Además, la linfadenectomía no es una cirugía inocua, sino que es propensa a presentar complicaciones.³⁹ Las complicaciones tempranas como la flebitis, tromboembolia pulmonar, infección de la herida y la necrosis del colgajo, así como el linfedema permanente y discapacitante del escroto y de los miembros pélvicos, se presenta frecuentemente después de la linfadenectomía inguinal e ilioinguinal.³

Dado que solo el 30 a 50% de todos los pacientes con cáncer de pene desarrollarán metástasis linfáticas en el curso de la enfermedad, y dado que el precio a pagar por la disección radical es alta, no se debe recomendar la linfadenectomía profiláctica rutinariamente. Sin embargo, los resultados de la linfadenectomía secundaria en los pacientes que desarrollan metástasis linfáticas durante el seguimiento son pobres. El objetivo es seleccionar para disección linfática los pacientes con ganglios positivos o con un alto riesgo de tener metástasis linfáticas. Este riesgo se incrementa significativamente con el grado (G) y la profundidad de la invasión. Por lo anterior, la linfadenectomía ilioinguinal bilateral no solamente es obligatoria en los tumores estadio T3-T4, sino también en T2, y la disección inguinal profiláctica podría estar justificada en los tumores pobremente diferenciados estadio T1 N0.³⁰

A pesar de lo anterior, existen autores que recomiendan la disección de los ganglios inguinales superficiales para pacientes sin linfadenopatía inguinal palpable y reservan la linfadenectomía total si los ganglios superficiales son positivos. Las ventajas de la disección superficial serían el proveer más información que la biopsia de un solo ganglio, lo cual evitaría la falta de identificación del ganglio centinela, además de asociarse con morbilidad mínima.³

Los pacientes con metástasis confirmadas deben ser sometidos a cirugía, pero es debatible el cuan extenso debe ser el procedimiento. Se han desarrollado varias estrategias. Algunos recomiendan iniciar siempre con la disección de los ganglios pélvicos y continuar con la disección inguinal en aquellos pacientes sin involucro de los ganglios pélvicos en el análisis de cortes congelados. Básicamente, la justificación detrás de esta estrategia es el argumento de que la cirugía sola es inútil en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos pélvicos. Esto es cierto en los casos de involucro metastásico extenso, pero no es el caso para la invasión microscópica, donde se han reportado índices de supervivencia de 17 a 54%.³⁹

En general, 20 a 30% de los pacientes con ganglios inguinales positivos tienen ganglios pélvicos positivos. La posibilidad del involucro de ganglios linfáticos pélvicos se relaciona con el número de ganglios positivos en la pieza quirúrgica de la disección inguinal. Los pacientes con un ganglio inguinal metastásico y sin el involucro de los ganglios linfáticos más proximales en la pieza quirúrgica, tienen una probabilidad muy baja de involucro de ganglios pélvicos. En algunos centros, la linfadenectomía se considera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

innecesaria en estos pacientes. En todos los demás pacientes con involucro de los ganglios inguinales, se recomienda la disección unilateral de los ganglios pélvicos del lado afectado. Este grupo de pacientes de alto riesgo para metástasis pélvicas podría beneficiarse de manera potencial con la realización de una TC pélvica, para detectar ganglios patológicos a los cuales se les podría realizar biopsia por aspiración con aguja fina. Los pacientes con metástasis macroscópicas a los ganglios linfáticos que no pueden ser curados con la cirugía sola, son candidatos para tratamiento adyuvante o neoadyuvante.³⁹

Otra controversia es determinar si se debe realizar disección inguinal bilateral en todos los pacientes con involucro inguinal unilateral. Para determinar ello, algunos autores consideran de importancia el momento de la detección, el número de ganglios palpables y el número de ganglios positivos encontrados en la pieza quirúrgica. Los pacientes que desarrollan una recurrencia ganglionar unilateral durante el seguimiento, son manejados con disección unilateral. La posibilidad de involucro bilateral se relaciona con el número de ganglios afectados en la pieza quirúrgica. Con dos o más metástasis las posibilidades de involucro contralateral oculto es del 30% y justifica una linfadenectomía inguinal temprana. La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido y la biopsia dinámica del ganglio centinela también podrían resolver el problema en aquellos pacientes que se presentan inicialmente con ganglios positivos unilaterales, mediante la identificación de metástasis ocultas en la región inguinal contralateral.³⁹

Otros autores recomiendan la linfadenectomía inguinal bilateral en los pacientes con adenopatía palpable unilateral de manera concomitante en el inicio de la presentación de la lesión primaria. Refieren que la disección linfática contralateral debe estar limitada al área superficial de la fascia lata en caso de que no haya evidencia de ganglios linfáticos superficiales positivos.³

Se ha recomendado también, la realización de linfadenectomía inguinal unilateral cuando se presenta la linfadenopatía de manera tardía algún tiempo después de la presentación inicial y del tratamiento del tumor primario. Si se asume que las metástasis linfáticas crecen en la misma proporción, entonces, las metástasis linfáticas, si se encuentran en ambas ingles, deberían ser palpables clínicamente en aproximadamente el mismo tiempo. La ausencia de adenopatía clínica en un lado indica una alta probabilidad de la ausencia de la enfermedad en dicho lado.³

La cirugía continúa siendo la terapéutica principal para las metástasis ganglionares en el cáncer de pene.³⁰

Radioterapia

No se recomienda la radioterapia profiláctica en pacientes sin evidencia clínica de ganglios linfáticos positivos, por las siguientes razones. Primero, la mayoría de los pacientes no se beneficiarían con el procedimiento; el argumento es el mismo que para la linfadenectomía temprana. Segundo, todos los pacientes serán expuestos a las complicaciones de la radioterapia. Tercero, el seguimiento es más complicado debido a los cambios fibróticos, haciendo el examen físico poco confiable. Cuarto, los datos indican un índice de recurrencia similar en series donde la radioterapia fue comparada con la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

vigilancia. La radioterapia no alteró el curso de la enfermedad y 17 a 42% de los pacientes desarrollaron metástasis en los ganglios linfáticos regionales.³⁹

En algunos estudios se ha utilizado radioterapia preoperatoria en pacientes con ganglios linfáticos regionales con gran aumento de su volumen (> 4 cm) y/o fijos. En tales casos, los ganglios inoperables pueden volverse operables, pero se desconoce si la fijación de los ganglios es causada por reacción inflamatoria, la cual tiende a resolverse espontáneamente, o por crecimiento neoplásico.³⁹

Algunos autores recomiendan la radioterapia postoperatoria en pacientes con diseminación extensa extracapsular o con metástasis linfáticas múltiples. Los ganglios inguinales e iliacos podrían ser tratados a una dosis de 45-50 Gy en fracciones de 2 Gy con cobalto o fotones de alta energía. Sin embargo, hoy en día, la radioterapia postoperatoria puede ser sustituida por quimioterapia adyuvante.³⁰

Las objeciones al tratamiento de los ganglios inguinales metastásicos son, que las áreas inguinales toleran poco la irradiación y son sometidas a maceración y ulceración cutáneas. La linfadenopatía infecciosa reduce la efectividad de la radioterapia y exacerba las complicaciones. La grasa perilinfática puede actuar como una barrera para la irradiación efectiva de las metástasis intranodales.³

La radioterapia se puede considerar en pacientes que presentan ganglios linfáticos inguinales inoperables, fijos y ulcerativos. La radioterapia de las áreas inguinales terapéuticamente no es tan efectiva como la linfadenectomía, pero puede ser usada para la paliación en caso de ganglios inoperables.²

Parece ser que no hay un rol para la radioterapia como tratamiento primario en pacientes con metástasis linfáticas confirmadas. La supervivencia a 5 años con la radioterapia como tratamiento primario (25%) es la mitad del de la cirugía (50%).³⁹

Quimioterapia

La quimioterapia se empezó a utilizar en 1979, cuando Pizzocaro³⁰ introdujo la quimioterapia adyuvante mediante la combinación de vincristina, bleomicina y methotrexate (VBM) para las metástasis inguinales resecaadas en pacientes con cáncer de pene. Se administran un total de 12 ciclos con intervalos semanales. La terapia es muy bien tolerada. También se ha utilizado VBM como terapia neoadyuvante en pacientes con ganglios linfáticos fijos.³⁰

Otros investigadores han introducido la terapia neoadyuvante con cisplatino y 5-fluorouracilo para los tumores en estadio Jackson III, y otros autores han utilizado la misma combinación en pacientes con ganglios linfáticos fijos con o sin metástasis a distancia (Jackson IV). El tratamiento es poco tolerado por los pacientes ancianos.³⁰

También se ha utilizado la combinación de methotrexate, bleomicina y cisplatino en pacientes con ganglios linfáticos inguinales inoperables o con metástasis a distancia. Esta combinación tiene una toxicidad significativa, presentando los pacientes mucositis y mielotoxicidad y en algunos casos toxicidad renal y pulmonar.³⁰

Se ha reportado el uso de la quimioterapia intra-arterial mediante la combinación de cisplatino, 5-fluorouracilo, methotrexate, mitomycina C y bleomicina, sugiriéndose la efectividad y el potencial curativo de dicha terapia en carcinomas de pene avanzados locorregionalmente o recurrentes.⁴⁰

La quimioterapia combinada parece tener una mayor respuesta que la radioterapia en alrededor de los dos tercios de los pacientes; el tumor se hace reseccable en la mitad de los casos y se ha observado una supervivencia duradera libre de enfermedad en 15-30% de los pacientes.³⁹

Terapias combinadas

Programas terapéuticos usando combinación de quimioterapia más cirugía o radioterapia han sido empleados con mejores resultados en el tratamiento de los carcinomas de células escamosas de laringe y ano. Estrategias similares pueden ser útiles en pacientes seleccionados para minimizar la desfiguración y la pérdida funcional asociadas con la amputación del pene. Se han empleado abordajes terapéuticos combinados con cierto éxito en pacientes con enfermedad no reseccable para convertir el tumor en una lesión potencialmente reseccable.³

Se han reportado resultados favorables con el uso de la radioterapia preoperatoria, permitiendo la subsecuente excisión del tumor. Pero la quimioterapia combinada parece proveer una mayor respuesta.³⁹

Comúnmente, el carcinoma de células escamosas del pene, en estadios avanzados permanece como un problema locorregional: ganglios fijos y ulcerados, recurrencias ganglionares múltiples, diseminación perineal. En estos casos, la RTE puede ser útil para la paliación en los pacientes con tumores no reseccables, seguido de una quimioterapia sistémica. Más aún, el cisplatino ha mostrado un importante efecto sinérgico con la radioterapia.³⁰

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

El seguimiento cuidadoso es importa para detectar recurrencias en aquellos pacientes sometidos a tratamiento conservador: las recurrencias locales ocurren en el 20-50% de los pacientes tratados con radioterapia; en 5-15% de aquellos tratados con láser y en aproximadamente 30% de los pacientes sometidos solamente a circuncisión. Mientras que las recurrencias locales posteriores a la cirugía conservadora se presentan a los 2 o 3 años del tratamiento, las recurrencias locales posteriores a radioterapia pueden ocurrir incluso después de 5 años. La mayoría de las recaídas no se presentan de manera concomitante a metástasis ganglionares, y pueden ser curados con cirugía radical. Por lo anterior, es obvio que los pacientes sometidos a tratamiento conservador necesitan un seguimiento estrecho y prolongado.³⁰

De manera contraria, las recurrencias locales después de la penectomía son extremadamente raras. Las metástasis ganglionares aisladas ocurren dentro de un periodo

de supervivencia nunca mayor de 3 años. Ocurren en el 10-15% de los casos N0, y cuando se presentan, progresan rápidamente. Por lo anterior, es obvia la necesidad de un seguimiento estrecho durante los primeros 3 años en los pacientes con tumores estadio N0 que se han sometido a tratamiento expectante: un seguimiento deficiente es probablemente la razón principal de los pobres resultados de la linfadenectomía secundaria en los pacientes con cáncer de pene.³⁰

En diversos estudios, el porcentaje de supervivencia global del carcinoma de células escamosas de pene es de 52% después de 5 años. La presencia de ganglios linfáticos positivos muestra un rango de supervivencia de 24 a 27% después de 5 años, a diferencia del 66 a 87% de supervivencia en los casos con ganglios linfáticos negativos. Esto significa que la presencia de adenopatía es un factor pronóstico muy importante.⁴¹

La supervivencia de los pacientes con cáncer de pene se relaciona principalmente con el involucro ganglionar. Los pacientes con metástasis inguinales que no son sometidos a tratamiento rara vez sobreviven 2 años, y casi nunca presentan supervivencia a los 5 años. No se ha reportado regresión espontánea de la neoplasia. Sin embargo, 20 a 50% de los pacientes con adenopatía palpable y confirmación histopatológica de metástasis a ganglios inguinales y que son tratados con linfadenectomía inguinal, presentan una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años.³

Recientemente, se ha encontrado una relación significativa entre el grado y la profundidad de la invasión del tumor primario, con la presencia de metástasis ganglionares. También la extensión del involucro ganglionar tanto clínico como patológico parece estar significativamente relacionado con la supervivencia.³⁰ La confiabilidad de la asociación del estadio tumoral local y el grado tumoral como factores predictivos para la presencia de micrometástasis ocultas en ganglios linfáticos ha sido validada prospectivamente.⁴²

De manera similar se ha reportado que la invasión del tejido eréctil es un factor pronóstico importante debido a que 61-75% de estos pacientes presentan ganglios linfáticos positivos.³⁰

Otros autores también han considerado a la evidencia de invasión vascular como un factor de importancia en la evaluación del pronóstico y han concluido que la profundidad de la invasión estromal y la invasión vascular son predictores significativos de progresión en el carcinoma de células escamosas del pene, por lo que deben ser reportados rutinariamente en el examen histológico de los tumores resecaos.^{30,43}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de que diversos autores consideran al carcinoma de pene como una neoplasia rara, se han presentado cierto número de casos en el Servicio de Urología del Hospital General de México, de los cuales se desconoce su frecuencia, así como su comportamiento epidemiológico en el grupo de pacientes con diagnóstico de neoplasia; de allí el interés de conocer las características epidemiológicas de esta patología.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que no se conocen las características epidemiológicas de los pacientes con cáncer de pene, este estudio nos permitirá establecer si las condiciones económicas, culturales e higiénico-dietéticas, influyen en la presentación y evolución natural de este padecimiento. Los resultados obtenidos pueden ser útiles en la planeación y desarrollo de programas dirigidos a evitar los factores de riesgo asociados a esta neoplasia, así como a su detección oportuna.

OBJETIVOS

- Conocer la incidencia del carcinoma de pene en el Servicio de Urología del Hospital General de México.
- Identificar las características demográficas de los pacientes: edad, ocupación, nivel educativo.
- Establecer sus características clínicas: tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico, tipo de lesión, localización, estadio clínico, metástasis ganglionares, estirpe histológica, enfermedades asociadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal.

Se revisó la libreta de ingresos de los pacientes atendidos en el Servicio de Urología "Dr. Aquilino Villanueva", en el periodo comprendido del 1° de enero de 1993, al 31 de diciembre del 2001, identificándose aquellos con diagnóstico de cáncer de pene. Se procedió a revisar los expedientes clínicos de dichos pacientes, incluyéndose en el estudio todos aquellos que estuvieran completos, con diagnóstico histopatológico de cáncer de pene y se excluyeron aquellos expedientes incompletos y sin corroboración histopatológica de la neoplasia.

Se recolectaron los datos basándose en una plantilla prediseñada en la cual se incluyeron las siguientes variables:

- Edad
- Ocupación
- Escolaridad
- Antecedentes patológicos de importancia
- Tiempo de evolución entre el inicio de la lesión y el momento del diagnóstico
- Características macroscópicas de la lesión
- Localización de la lesión
- Presencia de adenopatía inguinal
- Resultado histopatológico de la biopsia de la lesión
- Estadío clínico

ANÁLISIS DE RESULTADOS Y ESTADÍSTICO

La información obtenidos de la revisión de los expedientes clínicos fueron vaciados en una base de datos para su análisis, reportándose los resultados mediante tablas y figuras.

El análisis de resultados se realizó mediante estadística descriptiva: prevalencia, medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar y rango).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se revisó la libreta de ingresos al Servicio de Urología en el periodo comprendido del 1° enero de 1993 al 31 de diciembre de 2001, encontrándose un total de 17,235 ingresos, donde se identificaron 2,698 neoplasias urogenitales. Dentro de este grupo, 47 hombres tenían diagnóstico probable de cáncer de pene; solo en 43 se contaba con confirmación histopatológica del diagnóstico.

En estos pacientes, la edad se encontró dentro de un rango de 19 a 85 años, con una media ($\pm S$) de 57.6 ± 15.3 años, mediana de 58 años y moda multimodal de 42,45,58 y 67 años. En la tabla 1 se presentan el número de pacientes para cada rango de edad.

Tabla 1

Distribución por edad de los pacientes con cáncer de pene

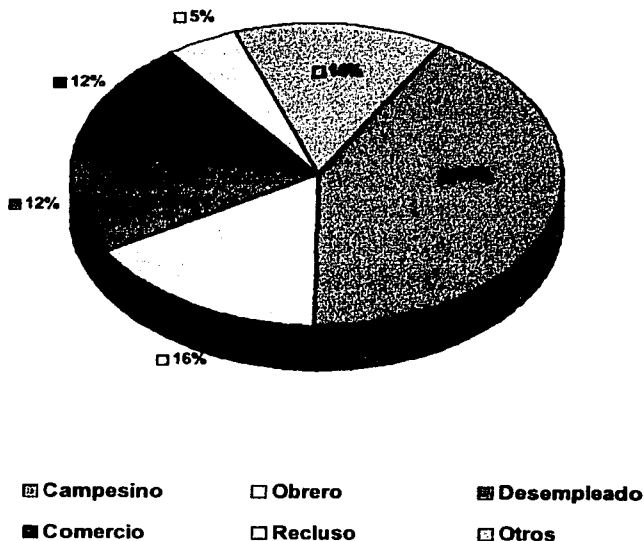
EDAD (años)	PACIENTES	
	No.	%
≤ 39	3	6.9
40 - 49	12	28
50 - 59	9	21
60 - 69	8	18.6
70 - 79	8	18.6
80 - 89	3	6.9
Total	43	100

Del total de pacientes estudiados, 24 (55.8 %) eran menores de 60 años al inicio de la enfermedad. Llama la atención que en los pacientes del grupo con ≤ 39 años, se identificó la enfermedad a los 19, 33 y 37 años

En relación a la ocupación de los enfermos, los más frecuentes fueron: 18 (41 %) campesinos, 7 (16 %) obreros; comerciantes y desempleados con 5 (12 %) pacientes cada uno; el resto (14 %), eran zapatero, mecánico, electricista, policía, albañil y mensajero, con un paciente cada uno. (Fig. 4).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Fig. 4
Ocupación de los pacientes



De acuerdo al grado de escolaridad , encontramos que 16 (37.3 %) pacientes eran analfabetas, 19 (44.2 %) habían cursado algún grado de educación primaria, 7 (16.2 %) pacientes cursaron algún grado de educación secundaria, y solo 1 (2.3%) había cursado algún grado de educación preparatoria.

Al estudiar los antecedentes patológicos de los enfermos o las patologías concomitantes, encontramos que 13 (30.2 %) pacientes tenían diabetes mellitus tipo II, 2 (4.6 %) eran postoperados de prostatectomía por hiperplasia prostática; parálisis facial y postoperado de plastia inguinal con un solo caso (2.3 %).

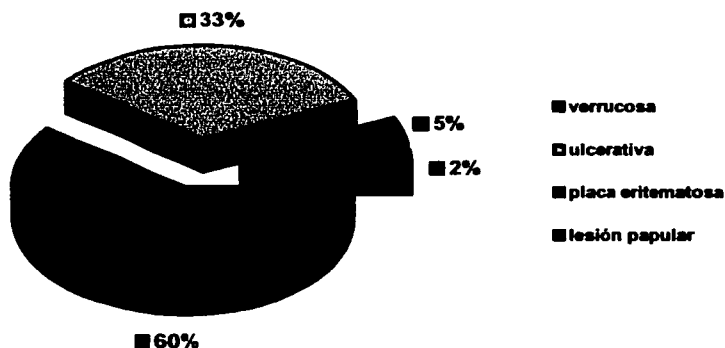
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Además de lo anterior, encontramos que 16 (37.2 %) pacientes cursaban con fimosis al momento de presentarse la enfermedad y 7 (16.2 %) pacientes habían sido sometidos a circuncisión en algún momento de su vida, de manera previa al desarrollo de la neoplasia.

Se observó que el tiempo transcurrido entre el inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico, oscilaba en un rango de 3 a 120 meses (10 años), con una media (\pm S) de 17.9 ± 22.4 meses, una media y una moda de 12 meses.

De acuerdo a la apariencia macroscópica de los tumores estudiados, se encontró que 26 (60.4 %) presentaban una lesión verrucosa; 14 (32.5 %) fueron descritos como lesión ulcerativa; 2 pacientes (4.6 %) presentaron una lesión en forma de placa eritematosa y un paciente (2.5 %) presentó una lesión papular. (Fig. 2)

Fig. 5
Apariencia macroscópica de las lesiones



En relación con el sitio anatómico del pene donde se presentó la lesión, encontramos que al realizarse la exploración física las principales zonas afectadas por el

tumor fueron el glande y el cuerpo del pene. En la tabla 2 se describen de manera detallada estos hallazgos.

Tabla 2
Localización del tumor en pene

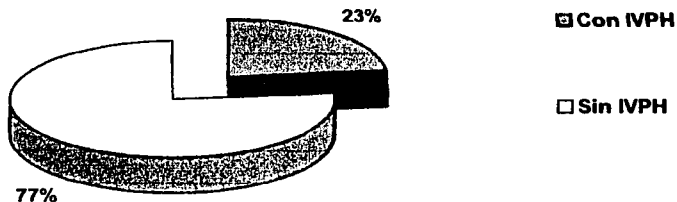
LOCALIZACIÓN	PACIENTES	
	No.	%
Glande	12	27.9
Glande y cuerpo del pene	12	27.9
Prepucio	6	13.9
Prepucio y glande	6	13.9
Surco balanoprepucial	4	9.5
Glande, prepucio y tercio distal del pene	2	4.6
Glande y surco balanoprepucial	1	2.3
Total	43	100

Los resultados histopatológicos de las biopsias realizadas a las lesiones penianas, mostraron que 41 (95.3 %) pacientes presentaban un carcinoma de células escamosas; de estos, 25 (60.9 %) eran moderadamente diferenciados, 14 (34.2 %) eran bien diferenciados y 2 (4.8 %) eran poco diferenciados. De los dos pacientes restantes uno presentó reporte histopatológico de carcinoma in situ (eritroplasia de Queyrat) y otro de melanoma maligno.

Diez (23 %) pacientes presentaron además datos de infección por virus del papiloma humano en el estudio histopatológico. (Fig. 3) De estos, 7 tenían el diagnóstico de carcinoma de células escamosas moderadamente diferenciado, 2 de carcinoma de células escamosas bien diferenciados y un paciente eritroplasia de Queyrat.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Fig. 6
Asociación con IVPH



El sistema de estadificación clínica utilizada en el Servicio de Urología del Hospital General de México es la clasificación de Jackson. Los resultados obtenidos al estudiar el estadio clínico en que se presentan los pacientes con cáncer de pene que acuden a esta Institución se detallan en la tabla 3.

Tabla 3

Estadio clínico de los pacientes

ESTADIO	PACIENTES	
	No.	%
Jackson I	13	30.3
Jackson II	18	41.8
Jackson III	9	21
Jackson IV	3	6.9
Total	43	100

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

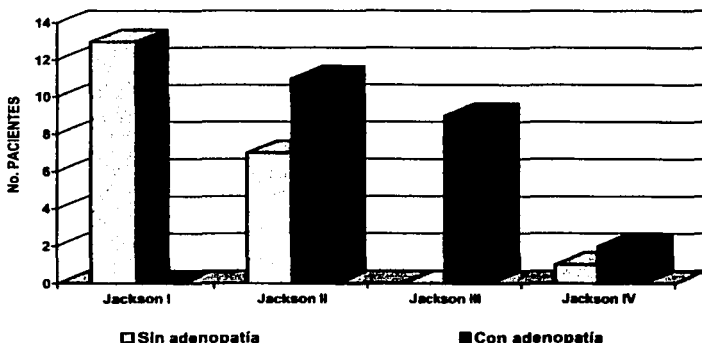
De los 13 pacientes en estadio Jackson I, ninguno de ellos presentó adenopatías inguinales palpables y no se les realizó linfadenectomía.

De los 17 pacientes que clínicamente se encontraban en estadio II, 10 (58.8 %) presentaron adenopatías inguinales detectables y 7 (41.2 %) no las presentaban. Los 10 pacientes con adenopatía fueron sometidos a linfadenectomía ilioinguinal, presentando 9 de ellos hiperplasia linforreticular y solamente 1 metástasis ganglionares en la pieza quirúrgica; dicho paciente se encontraba entonces, en estadio III. En el grupo de 7 pacientes sin adenopatía palpable, 4 fueron sometidos a linfadenectomía, con hallazgo histopatológico de hiperplasia linforreticular. Lo anterior indica que el 5.8 % del grupo de pacientes en estadio II de Jackson había sido subestadificado.

En el grupo de 10 pacientes que clínicamente se encontraban en estadio Jackson III, el 100% presentaban adenopatía inguinal palpable. El 80 % de ellos presentó metástasis linfáticas en el estudio histopatológico, mientras que los 2 pacientes restantes no las presentaban, encontrándose entonces, en estadio II. Lo anterior indica que el 20 % de los pacientes de este grupo había sido sobreestadificado.

De los 3 pacientes clínicamente en estadio Jackson IV por invasión uretral, 2 (66.6 %) presentaron adenopatía palpable; estos tenían diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas y ambos presentaron metástasis ganglionares. El paciente que no presentó adenopatía clínicamente, fue aquel con diagnóstico histopatológico de melanoma maligno. Este paciente no presentó metástasis ganglionares en el estudio de la pieza quirúrgica. (Fig. 3)

Fig. 7 Adenopatía inguinal



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En general, al momento de la exploración física 22 (51.2 %) pacientes presentaron linfadenopatía inguinal palpable y 21 (48.8 %) no presentaban datos clínicos de metástasis a ganglios linfáticos inguinales. De los 22 pacientes que presentaban adenopatía inguinal palpable, 21 fueron sometidos a linfadenectomía ilioinguinal. De estos, 11 (52.3 %) presentaron metástasis ganglionares como causa de la adenopatía y los 10 restantes, hiperplasia linforreticular.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

Diversos autores consideran al carcinoma de pene como una neoplasia rara. Se ha reportado que en Estados Unidos de Norteamérica y Europa, representa el 0.4% a 0.6% de todas las neoplasias en varones; sin embargo, se ha observado una incidencia elevada en algunos países africanos y sudamericanos como Uganda y Paraguay, con 4.4 y 4.2 por 100,000 varones, respectivamente. En México, el carcinoma de pene ocupa el lugar número 24 dentro de la distribución porcentual de casos de neoplasias malignas en hombres de acuerdo a topografía, con 295 casos en 1999, es decir, 0.9% del total de casos de neoplasias malignas en varones. Así también, dicha neoplasia representó el 0.2% del total de fallecimientos por tumores malignos con 81 defunciones en 1999; esto equivale a una tasa de mortalidad de 0.25 por 100,000 hombres de 15 y más años.⁷

En nuestro país, la mortalidad por cáncer ha sufrido una transición, ya que mientras en 1950, las principales causas de mortalidad general eran originadas por enfermedades de tipo infeccioso, a finales de los años 90 estas primeras causas fueron ocupadas primordialmente por enfermedades crónicas, dentro de las que la mortalidad por tumores malignos ocupa el segundo lugar. En México, en los últimos 15 años, la cifra absoluta de muertes ocasionadas por tumores ha aumentado 1.7 veces.⁷

En México, existen pocos reportes de cáncer de pene en los últimos 8 años; entre las series más extensas se encontraron la de Arana⁴⁴ y cols. en Guadalajara, Jal., quienes reportaron 52 casos en 10 años y el de Viveros⁴⁵ y cols. en el Distrito Federal, con 18 pacientes en 4 años; sin embargo, ninguno de ellos menciona la incidencia de la enfermedad en sus respectivos hospitales, ni la proporción que tienen dentro del grupo de pacientes con neoplasias urogenitales.

En el Hospital General de México, la morbilidad secundaria a todos los tipos de neoplasias reportadas ocupa el 2° lugar, mientras que en el Servicio de Urología la morbilidad por cáncer ocupa el 3er lugar. Sin embargo, la mortalidad por neoplasias, ocupa el 1er lugar tanto en el Servicio de Urología como en todo el hospital.⁴⁶⁻⁴⁸

En esta institución, el Servicio de Urología ocupa el segundo lugar en número de casos nuevos atendidos, tomando en cuenta todos los tipos de tumores malignos, siendo superado solamente por el Servicio de Oncología; el tercer lugar corresponde al Servicio de Gastroenterología. Los cánceres de origen urogenitales ocupan el 6° lugar en número de casos nuevos según localización, correspondiendo los primeros lugares a los tumores ginecológicos, de mama, digestivos, hematológicos y de cabeza y cuello.⁴⁹

Al revisar los ingresos al Servicio de Urología de este hospital, encontramos que el 15.6% son secundarios a neoplasias; de estos, el carcinoma de pene representa el 1.6%, así como el 0.24% del total de ingresos de nuestro Servicio. Encontramos 43 casos en un periodo de 9 años; esto representa una frecuencia de 4.7 casos por año, es decir, aunque el cáncer de pene se presenta con poca frecuencia, no podemos catalogarla como una enfermedad rara o esporádica. Lo anterior, probablemente se deba a que el nuestro, es un hospital de referencia a nivel nacional, donde se cuenta con los 3 niveles de atención, por lo

que captamos pacientes de todo el país y en todos los estadios clínicos. Así también, diversos estudios han documentado una mayor incidencia de esta patología en países en vías de desarrollo, como el nuestro, en donde es más probable que los individuos estén expuestos a los factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia. Lo anterior podría servir de base para nuevos trabajos donde se investigue la frecuencia de la exposición de estos pacientes a dichos factores de riesgo.¹⁻⁴

Se ha descrito que el cáncer de pene es una enfermedad de los varones añosos, con un abrupto incremento en la incidencia alrededor de los 60 años y un pico máximo a los 80.^{2,3} Sin embargo, los casos de cáncer de pene que son atendidos en esta Institución se presentan en individuos más jóvenes. Las edades de presentación se agruparon en un rango entre 42.3 y 72.9 años, sin embargo, llama la atención que el 55.8% de nuestros enfermos son menores de 60 años, presentándose casos a edades tan tempranas como 19, 33 y 37 años. Esto coincide con lo reportado por Bezerra y cols., en relación a que en las zonas de mayor incidencia, la enfermedad se presenta a edades más tempranas.⁵

El hecho de que el cáncer de pene sea más frecuente en países en vías de desarrollo como los africanos o sudamericanos, nos hace pensar que probablemente también esté relacionado con el nivel educativo de los individuos y de manera indirecta con su nivel socioeconómico. La mayoría de nuestros pacientes (81.3 %) eran analfabetas o apenas habían cursado algún nivel de educación primaria. La ocupación de dichos pacientes generalmente era poco remunerada y se correlacionaba con su nivel educativo. La mayoría de estos enfermos eran campesinos, obreros o estaban desempleados. Cabe mencionar que solamente 1 paciente había cursado algún grado de educación preparatoria, sin embargo, también presentaba un nivel socioeconómico bajo. En relación a lo anterior, no debemos perder de vista que la nuestra es una Institución de asistencia social, y la población que es atendida en ella generalmente pertenece a un estrato socioeconómico bajo, con escaso acceso a la educación.¹⁻⁵

Ninguno de los enfermos estudiados presentaba de manera concomitante alguna enfermedad que hubiese sido reportada como factor de riesgo para el cáncer de pene en los diversos artículos revisados. Sin embargo, un 30.2 % de los pacientes tenía diagnóstico de diabetes mellitus tipo II. Lo anterior puede esperarse, ya que generalmente el cáncer de pene se presenta en edades donde las enfermedades crónico-degenerativas -como la diabetes mellitus- son frecuentes.

Los reportes de la frecuencia de fimosis en los pacientes con carcinoma de células escamosas de pene varía en la literatura mundial entre 44 y 85 %. Se ha encontrado un riesgo relativo 65 veces mayor para esta neoplasia entre los varones con fimosis.² Sin embargo, nosotros solamente encontramos fimosis en el 37.2 % de nuestros pacientes estudiados, porcentaje inferior a lo reportado, por lo que podemos concluir que aunque la fimosis tiene una asociación importante con la enfermedad, no es condición indispensable para el desarrollo de la misma. Esto nos sugiere la etiología multifactorial del cáncer de pene, donde muchos otros agentes se encuentran involucrados¹⁰. Así también, encontramos que un 16.2 % de los pacientes habían sido circuncidados antes del inicio de la enfermedad, ninguno de ellos en el periodo neonatal, lo cual está de acuerdo con lo reportado en otros estudios donde se ha encontrado que hasta 20 % de los pacientes con la neoplasia habían

sido circuncidados. Coincidimos con la opinión de algunos autores en relación de que la circuncisión no tiene un papel completamente protector contra la enfermedad, más aún, si se realiza de manera posterior al período neonatal.¹²

Otro factor de riesgo relacionado en la etiología del cáncer de pene ha sido la infección por virus de papiloma humano, el cual ha sido señalado como un virus oncogénico capaz de inactivar algunos mecanismos reguladores del ciclo celular, permitiendo así la replicación no regulada de células con ADN dañado, las cuales finalmente, puede sufrir transformación maligna.^{1,2,4} Encontramos una asociación de 23 % de infección de virus de papiloma humano en las muestras de biopsia de las lesiones penianas, lo cual fue detectado por estudio histopatológico. Varios estudios publicados han reportado una asociación de 15 a 80 %, sin embargo en dichas investigaciones se han empleado técnicas sofisticadas de detección del ADN viral como hibridación in situ, Southern blot y estudios de PCR.^{9,10} Nosotros no contamos con dichas herramientas para la detección del subtipo específico de VPH presente en las lesiones penianas, aunque podría ser este un protocolo a desarrollar en un futuro no muy lejano. Diversos estudios reportan una prevalencia de los subtipos 16 y 18, aunque se han detectado algunos otros como el subtipo 11, el cual previamente no se había reportado como carcinogénico.^{9,10} Por lo anterior, concluimos que la infección por virus del papiloma humano es un factor de riesgo importante para el desarrollo del carcinoma de pene, el cual probablemente se encuentre subdiagnosticado en este grupo de enfermos.

De manera contraria a lo que se podría pensar en relación a que generalmente los varones son muy preocupados por el estado de sus órganos genitales, hemos observado que los pacientes dejan pasar un gran periodo de tiempo entre el inicio de la enfermedad y el momento del diagnóstico definitivo, en promedio 17.8 meses (1.4 años), por lo que, como veremos posteriormente, se presentan en etapas clínicas donde no es posible conservar el órgano de manera íntegra. Se ha reportado en la literatura que entre el 15 al 50% de los pacientes retrasan la búsqueda de atención médica por más de 1 año. En nuestro estudio encontramos que el 60% de los pacientes cursaban con una evolución de 1 año o más al momento de acudir a nuestra Institución. Probablemente esto se pueda explicar por el bajo nivel educativo y la escasa cultura médica de los enfermos, aunque cabe mencionar que el único paciente con estudios de preparatoria presentaba una evolución de 12 meses al acudir con nosotros. Lo anterior podría justificar la realización de campañas para concientizar a la población masculina a buscar atención médica de manera oportuna, ante la presencia de cualquier lesión en sus órganos genitales.³

Macroscópicamente el tipo de lesión más común es la verrucosa (60 %), seguida por lesiones ulcerativas (33 %). Estas neoplasias se presentaron con mayor frecuencia en el glande, lo que está de acuerdo con lo publicado en varios estudios, aunque en el 48 % de los casos, la lesión en glande se extendía a otras zonas del pene, lo que podría estar relacionado con el prolongado período de evolución antes de acudir a nuestro Servicio.⁶

La gran mayoría de nuestros casos correspondieron al diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas (95.3 %), siendo estos tumores de bajo grado (I y II) en el 95 % de los pacientes. Lo anterior está de acuerdo con lo reportado por diversos investigadores.^{1,3}

Al momento de la exploración física más de la mitad de los pacientes estudiados (51.1 %) presentaban adenopatías inguinales palpables, de las cuales el 52.3 % eran causadas por metástasis ganglionares confirmadas por estudio histopatológico de la pieza quirúrgica posterior a la linfadenectomía ilioinguinal. De 22 pacientes con adenopatía inguinal clínicamente detectable, se le realizó linfadenectomía a 21, de estos, 11 presentaron metástasis y 10 hiperplasia linforreticular; al paciente restante no se le sometió a dicha cirugía ya que la adenopatía cedió tras la administración de antimicrobianos; probablemente la adenopatía, así como la hiperplasia linforreticular reportada en esos 10 casos haya sido ocasionada por microorganismos del tipo de la clamidia, lo cual ha sido reportado en diversos estudios. Lo anterior coincide con los resultados de varios estudios publicados, donde se ha encontrado que los pacientes con carcinoma de células escamosas del pene presentan linfadenopatía inguinal evidente clínicamente en el 30 al 60 % de los casos, el 50% de ellas causadas por metástasis, mientras que la otra mitad es secundaria a procesos inflamatorios e infecciosos.^{6,38}

La etapa clínica más frecuente en que los pacientes con cáncer de pene llegan a nuestro Servicio es el estadio Jackson II, en un 41.8 % de los casos, seguidos por el estadio Jackson I (30.3 %). En nuestro Servicio, el 5.8 % de los pacientes que clínicamente son clasificados como estadio Jackson II, se subestadifican, perteneciendo realmente a un estadio III. Así también, 20 % de los pacientes estadio III se sobreestadificaron, reconociéndose como estadio II después de la linfadenectomía.

A pesar del largo periodo de evolución, los enfermos se presentan en su mayoría aun en etapas clínicas tempranas, lo que nos habla de una progresión lenta de esta neoplasia, pudiendo fallecer los pacientes debido a enfermedades concomitantes o por causas no relacionadas con el cáncer de pene. Sin embargo, la progresión es inexorable, pudiendo causar la muerte de la mayoría de los pacientes no tratados en un curso de 2 años, aunque el 18.6 % de nuestros pacientes presentaban una evolución igual o mayor a 2 años. Lo anterior reviste mayor importancia al considerar que en la población atendida en nuestra Institución, el carcinoma de pene se presenta a edades más tempranas, ya que seguramente los enfermos que dijeron iniciar su padecimiento 120 meses atrás, presentaron la lesión inicial a muy temprana edad.^{3,6}

En conclusión, incidencia del carcinoma de pene en el Servicio de Urología del Hospital General de México, es poco frecuente, presentándose dichas lesiones en edades más tempranas que las reportadas por diversos estudios. Esto debe alertarnos para sospechar el diagnóstico de cáncer de pene al identificar lesiones cutáneas en genitales de varones jóvenes. La enfermedad se presenta con mayor frecuencia en individuos con nivel educativo deficiente, lo cual los expone a factores de riesgo para el desarrollo esta patología. Existe una importante asociación de fimosis, inadecuada higiene de genitales e infección por VPH en los pacientes con carcinoma de pene. Estos son factores de riesgo susceptibles de ser eliminados; sin embargo la circuncisión en la edad adulta no ejerce un efecto protector contra la enfermedad. Los pacientes frecuentemente son diagnosticados de manera definitiva aproximadamente 1.4 años después del inicio de la enfermedad, tal vez por vergüenza, ignorancia o falta de cultura médica, lo que justifica la realización de campañas de detección oportuna de lesiones de genitales en varones. Los pacientes se

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

presentan generalmente en estadio I-II, con lesiones en glande, principalmente verrucosas , las cuales corresponden en su gran mayoría a carcinomas de células escamosas de pene de bajo grado. La mitad de estos pacientes presentan adenopatía inguinal palpable, siendo el 50% ocasionadas por metástasis, principalmente cuando se encuentran en estadio III o IV. Es obvio que a mayor estadio, el paciente tiene más probabilidades de presentar adenopatía inguinal positivas a metástasis, tal y como observamos en nuestro estudio, aunque es de llamar la atención que el paciente con melanoma maligno, a pesar de tener invasión a estructuras anatómicas adyacentes (uretra) y ser catalogado como grado IV, no presentó metástasis ganglionares. La simple estadificación clínica no es completamente confiable, pudiéndose presentar subestadificación, o más frecuentemente, sobreestadificación de los enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. Horenblas S, von Krogh G, Cubilla A, Dillner J, Meijer C, Hedlund P. Squamous cell carcinoma of the penis: premalignant lesions. *Scand J Urol Nephrol* 2000; suppl 205:187-188.
2. Dillner J, Von Krogh G, Horenblas S, Meijer C. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; suppl 205:189-193.
3. Lynch, D. Tumors of the penis. En Campbell's Urology, Walsh, P. 7º ed. (Vol. III), Saunders company, EUA, 1998, p 2453-2485.
4. Rubin M, Kleter B, Zhou M, Ayala G, Cubilla A, Quint W, Pirog E. Detection and typing of human papillomavirus DNA in penile carcinoma. *Am J Pathol* 2001; 159:1211-1218.
5. Bezerra A, Lopes A, Santiago G, Ribeiro K, Latorre M, Villa L. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis. *Cancer* 2001; 91:2315-2321.
6. Burgers J, Badalament R, Drago J. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992;19:247-256.
7. Registro histopatológico de neoplasias malignas: compendio, mortalidad y morbilidad 1999 - México. SSA, 1999.
8. Bezerra A, Lopes A, Landman G, Alencar G, Torloni H, Villa L. Clinicopathologic features and human papillomavirus DNA prevalence of warty and squamous cell carcinoma of the penis. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:673-678.
9. Grossman H. Premalignant and early carcinomas of the penis and scrotum. *Urol Clin North Am* 1992;19:221-226.
10. Griffiths T, Mellon J. Human papillomavirus and urological tumours: I. Basic science and role in penile cancer. *BJU International* 1999; 84:579-586.
11. Hanno P, Malkowics S, Wein A. Clinical manual of Urology. 3º ed. McGraw-Hill, 2001, p 540.
12. Cold CJ, Storms MR, van Howe RS. Carcinoma in situ of the penis in a 76-years-old circumcised man. *J Family Pract* 1997;44:407-410.
13. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet* 1999;353:1777-83.
14. Nasca MR, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:911-4.
15. Poblet E, Alfaro L, Fernander-Segoviano P, Jiménez-Reyes J, Salido EC. Human papillomavirus-associated penile squamous cell carcinoma in HIV-positive patients. *Am J Surg Pathol* 1999;23:1119-23.
16. Dillner J, Meijer C, Von Krogh G, Horenblas S. Epidemiology of human papillomavirus infection. *Scand J Urol Nephrol* 2000; suppl 205:194-200.
17. Iversen T, Tretli S, Johansen A, Holte T. Squamous cell carcinoma of the penis and of the cervix, vulva and vagina in spouses: is there any relationship? An epidemiological study from Norway, 1960-1992. *Br J Cancer* 1997;76:658-60.
18. Diazan C, Bucci M, Pierangeli A, Calvier S, Degener AM. Association of human papillomavirus type 11 with carcinoma of the penis. *Urology* 1998; 51:1046-1048.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

19. Lucia M, Miller G. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 1992;19:227-246.
20. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM tumores urológicos. Pulso ediciones, 1999. México, p 3-5.
21. Arena F, di Stefano C, Peracchia G, Barbieri A, Cortellini P. Primary lymphoma of the penis: diagnosis and treatment. *Eur Urol* 2001;39:232-235.
22. von Krogh G, Horenblas S. Diagnosis and clinical presentation of premalignant lesions of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; suppl 205:201-214.
23. Tanago E, McAninch J. *Urología general deSmith*. 12ª ed. Manual Moderno, 2001, p 430-433.
24. Horenblas S, Kroger R, Gallee MP. Ultrasound in squamous cell carcinoma of the penis: a useful addition to clinical staging? A comparison of ultrasound with histopathology. *Urology* 1994; 43:702-707.
25. Kawada T, Hashimoto K, Tokunaga T. Two cases of penile cancer: Magnetic resonance imaging in the evaluation of tumor extension. *J Urol* 1994; 152:963-965.
26. Escribani G, Allona A, Burgos FJ. Cavernosography in diagnosis of metastatic tumors of the penis: 5 new cases and a review of the literature. *J Urol* 1987;138:1174.
27. Cabañas RM: An approach for treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39:456.
28. Perinetti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J Urol* 1980; 124:734.
29. Fowler JE jr. Sentinel lymph node biopsy for staging penile cancer. *Urology* 1984; 23:352.
30. Pizzocaro G; Piva L; Bandieramonte G; Tana S. Up-to-Date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32:5-15
31. Gotsadze D; Matveev B; Zak B; Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38:306-312
32. Das, Sakti. Penile amputations for the management of primary carcinoma of the penis. *Urol Clin North Am* 1992;19:277-282
33. Agrawal A; Pai D; Ananthakrishnan N; Smile S; Ratnakar C. The histological extent of the local spread of carcinoma of the penis and its therapeutic implications. *BJU International* 2000;85:299-301.
34. Mohs F; Snow S; Larson P. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992;19:291-304.
35. van Bezooijen B; Horenblas S; Meinhardt W; Newling W. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001;166:1670-1671
36. Gerbaulet A; Lambin P. Radiation therapy of cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1992;19:325-332
37. Crook J; Grimard L; Tshihias J; Morash C; Panzarella T. Interstitial Brachytherapy for penile cancer: an alternative to amputation. *J Urol* 2002;167:506-511.
38. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: Diagnosis of lymph node metastasis. *BJU International* 2001;88:467-472.
39. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 2: The role and technique of lymph node dissection. *BJU International* 2001;88:473-483.
40. Roth A; Berney C, Rohner S; Allal A; Morcl P; Marti M-C; Alberto P. Intra-arterial chemotherapy in locally advanced or recurrent carcinomas of the penis and anal

- canal: an active treatment modality with curative potential. *Br J Cancer* 2000;83:1637-1642.
41. Villavicencio H; Rubio-Briones J; Regalado R; Chéchile G; Algaba F; Palou J. Grade, local stage and growth pattern as prognostic factors in carcinoma of the penis. *Eur Urol* 1997;32:442-447.
 42. Solsona E; Iborra I; Rubio J; Casanova L; Ricós J; Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes. *J Urol* 2001;165:1506-1509.
 43. Emerson R; Ulbright T; Eble J; Geary W; Eckert G; Cheng L. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 2001;14:963-968.
 44. Arana I; Neyra G; Muñoz JA. Cáncer del pene: experiencia en el tratamiento de 52 pacientes. *Bol. Col. Mex. Urol* 1994; 12(2):91-96.
 45. Viveros CC; Gaona RAD; Lugo JA; Rovelo C; Torres J. Cáncer de pene en el Hospital Juárez de México, en el periodo 1993-1997. *Rev Med Urol* 1998; 58(4): 172-176.
 46. Anuario estadístico del Hospital General de México. Subdirección de Planeación. Hospital General de México, O.D., 1999.
 47. Anuario estadístico del Hospital General de México. Subdirección de Planeación. Hospital General de México, O.D., 2000.
 48. Anuario estadístico del Hospital General de México. Subdirección de Planeación. Hospital General de México, O.D., 2001.
 49. Gerson R; Pineda BE. Registro de cáncer en el Hospital General de México. *Rev Med Hosp. Gen* 1997;60(1):26-31.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN