

Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en cáncer de pene. Estudio de factibilidad y reporte preliminar

Narciso Hernández-Toris,* Joel Quintero-Becerra,* José Francisco Gallegos-Hernández, Ramiro Flores-Ojeda,* Isabel Alvarado-Cabrero,*** Donaciano Flores-López,*** Pablo Pichardo-Romero[&]**

Resumen

La mayoría de los pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene no tiene metástasis ganglionares inguinales al momento del diagnóstico; en 50 % de los ganglios palpables la causa es inflamatoria. El tratamiento del cáncer peneano implica resección del tumor primario y linfadenectomía inguinal, sin embargo, la morbilidad derivada del procedimiento es alta y la utilidad cuestionable en pacientes sin metástasis en ganglios disecados. El mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela (MLBGC) es una alternativa útil en otras neoplasias. El objetivo de la presente investigación es conocer si es posible identificar un ganglio centinela en pacientes con cáncer de pene, para lo cual se analizaron pacientes con esta neoplasia estadios T1 o T2 sin ganglios palpables, a quienes se realizó MLBGC con técnica combinada (colorante y radio-coloido) y linfadenectomía inguinal bilateral electiva. Se calculó índice de falsos negativos y sensibilidad; los ganglios centinela fueron estudiados en el transoperatorio con impronta, y en definitivo con cortes seriados y hematoxilina-eosina. Se trató de nueve pacientes con 32 zonas linfoportadoras; en todos se identificó ganglio centinela; hubo metástasis en cuatro regiones, en tres el ganglio centinela fue metastásico y en uno fue negativo (falso negativo). La sensibilidad fue de 80 % y el índice de falsos negativos de 20 %. Siete pacientes (77 %) no tuvieron metástasis ganglionares. El MLBGC es una opción para la estadificación en pacientes con cáncer peniano y podría evitar linfadenectomías inguinales innecesarias; se requiere un mayor número de pacientes para validar el estudio. La técnica combinada ofrece una elevada tasa de éxito en la identificación del ganglio centinela.

Palabras clave: Ganglio centinela, mapeo linfático, cáncer de pene.

Summary

Most patients with invasive squamous cell carcinoma of the penis do not have inguinal node metastasis at the time of diagnosis and 50% of those having palpable nodes are inflammatory. Penis cancer (PC) treatment implies resection of the primary tumor and inguinal lymphadenectomy; nevertheless, morbidity related to this procedure is high and its usefulness may be questioned in patients without metastasis in dissected nodes. Lymphatic mapping with sentinel node biopsy (LMSNB) is a valid alternative, useful in other neoplasias. The objective of this study is to determine if it is possible to identify a sentinel node (SN) in patients with PC. Patients with T1-2 PC without palpable nodes (N0) were included. LMSNB was carried out with the combined technique (blue dye and radiocolloid). All patients underwent an elective bilateral inguinal lymphadenectomy. Sensitivity and false negative index were calculated. SNs were sent for transoperative study with imprint technique and, definitively, with serial cuts and hematoxylin/eosin staining. Nine patients showed results with 32 lymph carrier zones and SN was identified in all of them, 4 regions had metastasis, in 3 the SN was metastatic and in one patient was metastasis-negative (false negative); sensitivity = 80%; false negatives index = 20%. Seven patients (77%) did not have node metastasis. LMSNB is an alternative for staging PC patients and could prevent unnecessary inguinal lymphadenectomies. A larger number of patients is required to validate the study. The combined technique offers a high rate of success in SN identification.

Key words: Sentinel node, lymphatic mapping, penis cancer.

* Departamento de Urología.

** Departamento de Cirugía Oncológica.

*** Departamento de Patología.

[&] Departamento de Medicina Nuclear.

Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Solicitud de sobretiros:

José Francisco Gallegos-Hernández,

Departamento de Cirugía Oncológica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, 06725 México, D. F.
Tel. y fax: (55) 5246 9723. E-mail: gal61@prodigy.net.mx; gal@govame.com

Recibido para publicación: 11-10-2005

Aceptado para publicación: 26-07-2006

Introducción

El cáncer de pene representa 2 % de las neoplasias urogenitales, su frecuencia es endémica; está relacionado con hábitos higiénicos y tiene distribución geográfica.^{1,2} En Estados Unidos representa 10 a 12 % de todos los cánceres entre los hombres en quienes la circuncisión no es una práctica rutinaria.¹ En Paraguay es el cáncer urológico más frecuente y representa 45 a 75 % de todos los cánceres genitourinarios.² En Uganda, donde la circuncisión prácticamente es inexistente, es el cáncer más frecuente en la población masculina. Por lo general, la media de edad de presentación es de 50 años, aunque se ha observado también en varones en la tercera década de la vida. En México es poco frecuente y ocupa menos de 1 % de todas las neoplasias de la economía.³ En un muestreo realizado de 1993 a 1996 entre población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social ocupó el lugar 32 y representó 0.4 % de todas las neoplasias atendidas en el Hospital de Oncología de esta institución en dicho periodo.⁴

La mayoría de los pacientes con cáncer de pene son no circuncidados y la enfermedad ha sido asociada con el efecto del smegma acumulado y con la escasa higiene;¹ es poco frecuente en varones circuncidados en el periodo neonatal, sin embargo, la circuncisión en la pubertad o en la edad adulta no tiene el mismo efecto protector.⁵ Otros factores asociados con la etiología de esta neoplasia son la infección por virus del papiloma humano y el tabaquismo.⁶

El tratamiento del cáncer de pene depende de la extensión del tumor primario y de la presencia de metástasis ganglionares inguinales; la resección amplia (penectomía parcial o total), con o sin disección inguinal, es por lo general el tratamiento de elección en etapas locorregionales.¹ Aproximadamente 50 % de los pacientes presenta adenomegalias palpables en la región inguinal en el momento del diagnóstico inicial, en la mitad de ellos la causa es inflamatoria y en sólo 25 % del total se identifican metástasis ganglionares.^{7,8} Los factores asociados con las metástasis ganglionares son el tamaño del tumor primario, la profundidad de invasión de las células neoplásicas en el espesor de la dermis y el cuerpo del órgano, y la invasión linfática y vascular.⁹

En pacientes en etapas iniciales (T1 o T2) sin ganglios palpables en la región inguinal al momento del diagnóstico (50 %), la posibilidad de tener metástasis ganglionares ocultas es de 20 %.¹ En este grupo, la linfadenectomía inguinal ha sido el estándar de tratamiento, sin embargo, es tema de controversia debido a que aproximadamente 80 % de los pacientes no tendrá ganglios metastásicos en la pieza de disección (pN0) y habrá sufrido el riesgo de la morbilidad que el procedimiento implica.

Lo mismo sucede en pacientes con adenomegalias inguinales; 25 a 30 % de ellas serán metastásicas y el resto, de origen inflamatorio.

Existen tres conductas quirúrgicas a seguir en estos pacientes:

1. Linfadenectomía electiva y profiláctica rutinaria.

2. Tratamiento quirúrgico del tumor primario y tratamiento antibiótico por cuatro a seis semanas, seguido de linfadenectomía en caso de persistir los ganglios inguinales palpables.
3. “Esperar y observar”, esto es, linfadenectomía sólo cuando durante el seguimiento del paciente se hagan evidentes las metástasis ganglionares.

En 1977, Ramón Cabañas describió por primera vez la existencia de un ganglio centinela que “al parecer es el primero en recibir las metástasis del cáncer de pene”, al efectuar linografías en 100 pacientes inyectando el dorso del pene;¹⁰ reportó a este ganglio como parte del drenaje linfático inguinal superficial y localizado radiográficamente en la unión de la cabeza femoral con la rama ascendente del pubis y anatómicamente alrededor de la vena epigástrica superficial. Fue el primero en sugerir que cuando el ganglio centinela no tiene metástasis no es necesaria la disección inguinal y en indicar el valor del ganglio centinela como factor pronóstico de supervivencia: en su serie, la supervivencia a cinco años fue de 90 % cuando el ganglio centinela fue negativo a metástasis; de 70 % cuando fue el único sitio de metástasis; de 50 % cuando había otros ganglios metastásicos. Durante 14 años, sus observaciones fueron soslayadas y sólo algunos autores discutieron su utilidad en cáncer de pene.^{11,12}

En 1991, Wong, Cagle y Morton describieron en modelos felinos el drenaje linfático ordenado y hacia un ganglio centinela de los vasos linfáticos de la piel;¹³ un año después, en 1992, Morton aplicó el concepto de ganglio centinela en otra neoplasia diferente al cáncer de pene: el melanoma cutáneo.¹⁴

Desde entonces, el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela ha demostrado utilidad en diversas neoplasias y ser una opción a la disección ganglionar clásica en pacientes con melanoma cutáneo, cáncer de mama y carcinoma epidermoide originado en las mucosas de cabeza y cuello.¹⁵

En 1998 fue publicada la primera serie mexicana acerca de mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, en pacientes con melanoma cutáneo de grosor intermedio y grueso;¹⁶ el procedimiento demostró ser una alternativa útil a la disección ganglionar. Desde entonces, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los pacientes con esta neoplasia sólo reciben linfadenectomía si el ganglio centinela contiene metástasis de melanoma.

En pacientes con carcinoma epidermoide de pene, la “biopsia dinámica del ganglio centinela”¹⁷ (denominada así para diferenciarla de la efectuada “anatómicamente” antes del avenimiento del procedimiento) se encuentra en fase de validación.¹⁶ Se ha reportado que el ganglio centinela tiene valor pronóstico (96 % de supervivencia a cinco años cuando no existe metástasis vs. 66 % cuando sí), con tasa de falsos negativos de 16 %.¹⁸

El objetivo del presente análisis es conocer si la técnica dinámica combinada del mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es reproducible en pacientes con cáncer de pene, y el valor

del ganglio centinela como predictor de metástasis ganglionares inguinales.

Material y métodos

Estudio prospectivo iniciado en 2004, en el que se incluyeron pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene estadio T1 o T2, N0 (UICC 2002).¹⁹

A todos se les realizó linfogammagrafía preoperatoria la víspera de la cirugía y fueron sometidos a mapeo linfático, biopsia del ganglio o ganglios centinelas y linfadenectomía electiva inguinal bilateral. Se realizó la técnica combinada de colorante y radiocoloide previamente descrita para el mapeo en cáncer de mama.^{20,21}

El día anterior a la cirugía, en forma subdérmica y peritumoral se infiltraron 130 MBq (3 mCi) de coloide de renio-tecnecio 99 en 0.2 ml de solución fisiológica; se efectuó linfogammagrafía dinámica y estática con imágenes a los 10, 30 y 60 minutos, con tiempos de adquisición de 10 minutos (figura 1); sobre la piel se identificaron con tinta los sitios de los ganglios centinelas. Treinta minutos antes de la cirugía, en la misma forma que el coloide se infiltraron 3 ml de azul patente V (Laboratoire Guerbet Aulnay Sous-Bois).

La identificación del ganglio centinela se realizó en forma visual y con base en la radiactividad. Se consideró ganglio centinela el teñido de azul o con radiactividad al menos 10 veces mayor a la de fondo. Se procedió de la siguiente manera:



Figura 1. Linfogammagrafía preoperatoria con nanocoloide tecnecio 99 que muestra el sitio de inyección (flecha gruesa) y doble drenaje inguinal bilateral: la doble flecha en un primer ganglio centinela derecho y dos segundos relevos, ambos por debajo del ligamento inguinal. La flecha delgada única muestra un primer ganglio centinela izquierdo drenando por un conducto aferente a un segundo relevo.

En quirófano se corroboró que la zona marcada durante la linfogammagrafía correspondía al sitio de mayor radiactividad con el Neoprobe 2000 (Johnson & Johnson) y antes de la incisión se efectuó una medición con cuentas en 10 segundos (MC10) y otra en un área distante a los sitios de relevo, a la cual se le llama medición de fondo. Se efectuó la incisión y se localizó el conducto linfático aferente teñido de azul, así como el ganglio; se llevó a cabo la tercera MC10 (*in vivo*) colocando la pieza de mano del Neoprobe sobre el ganglio centinela; el resultado debe ser al menos 10 veces mayor que la radiactividad de fondo. Se escindió el ganglio y lejos del área de drenaje se corroboró que era el ganglio centinela haciendo la cuarta MC10 (*ex vivo*), con lo que debe mostrar radiactividad también mayor a la de fondo.

Estudio histopatológico

Una vez identificado el ganglio centinela, éste fue enviado a estudio histológico transoperatorio, que consistió en sección a lo largo del eje mayor del ganglio centinela y citología impronta y por raspado; no se efectuaron cortes congelados.

En estudio definitivo, el ganglio se seccionó en forma múltiple con cortes cada 5 μ ; se realizaron tinciones con hematoxilina-eosina y no se efectuó inmunohistoquímica.

La sensibilidad del procedimiento se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{verdaderos positivos}}{(\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})} \times 100$$

Y el índice de falsos negativos con la fórmula:

$$\frac{\text{falsos negativos}}{(\text{falsos negativos} + \text{verdaderos positivos})} \times 100$$

Resultados

Se incluyeron nueve pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene estadio T1 o T2 sin ganglios inguinales palpables. Por linfogammagrafía se identificaron 32 zonas linfoportadoras. En todos los pacientes se encontró migración del coloide hacia al menos una zona linfoportadora y se identificó el ganglio centinela como el área de mayor radiactividad visible en la pantalla de la gammacámara y distante del sitio de inyección del radiocoloide.

Durante la cirugía, en todos los pacientes se detectó al menos un ganglio centinela en las 32 zonas linfoportadoras; no hubo ganglios centinela visualizados en la linfogammagrafía que no fueran encontrados transoperatoriamente (índice de éxito de 100 %).

Los sitios de localización de los ganglios centinela fueron: 14 inguinales bilaterales (localizados en el triángulo de Scarpa inmediatamente por debajo del ligamento de Poupart); en dos pacientes hubo tres zonas de drenaje, dos inguinales y una suprapúbica; en un paciente hubo drenaje a una sola región inguinal.

Se identificaron 35 ganglios centinela en las 32 zonas linfoportadoras, con media de 1.09 ganglios centinela por región y rango de 1 a 4 ganglios; la media de ganglios centinela por paciente fue de 3.8.

En cuatro zonas linfoportadoras (dos pacientes) se identificaron metástasis en los ganglios disecados, en tres el ganglio centinela fue metastásico (sensibilidad de 80 %). En siete pacientes (77 %) no hubo metástasis ganglionares. Sólo una región linfoportadora tuvo metástasis en los ganglios disecados sin metástasis en el ganglio centinela. El índice de falsos negativos en la serie fue de 20 %. No hubo falsos positivos (especificidad de 100 %).

Discusión

El tratamiento de la zona linfoportadora (regiones inguinales) en pacientes con carcinoma epidermoide invasor de pene estadio T1 o T2 sin ganglios palpables o con adenomegalias palpables pero no evidentemente metastásicas, es un tema de controversia. La linfadenectomía electiva rutinaria implica obtener aproximadamente 80 % de piezas de disección sin ganglios metastásicos y morbilidad importante condicionada sobre todo por infección de la herida quirúrgica. En un informe mexicano publicado en 1994, 21 (84 %) de 25 de pacientes con cáncer invasor de pene sometidos a linfadenectomía inguinal no tuvieron metástasis en la pieza de linfadenectomía.²²

En la presente serie, 77 % de los pacientes no mostró metástasis en el ganglio centinela ni en los demás ganglios disecados.

De ahí que diversos autores propongan como alternativa la linfadenectomía terapéutica (que se realiza sólo en caso de evidencia de metástasis inguinales). Esto es muy controvertido ya que, por un lado, se ha descrito que esta conducta no disminuye el control regional ni la supervivencia global a cinco años,^{23,24} y, por otro lado, existen reportes en los que se ha demostrado disminución de la supervivencia global en ese periodo en grupos de pacientes tratados terapéuticamente.²⁵ Ornellas encontró supervivencia a cinco años en 62 % de pacientes con linfadenectomía electiva profiláctica *vs.* 8 % de quienes tuvieron recurrencia ganglionar y fueron sometidos a linfadenectomía curativa.²⁶

En 1977, Ramón Cabañas demostró por primera vez la existencia de un ganglio que en primer lugar recibe la linfa de la zona problema y lo llamó *ganglio centinela*, cuya importancia radica en que es, en teoría, un marcador del estado ganglionar de los demás ganglios linfáticos. El concepto ha sido ya validado en otras neoplasias como cáncer de mama y melanoma cutáneo. En pacientes con cáncer de pene se encuentra en fase de validación, sin embargo, ya ha sido reportado que es factible la adecuada estadificación de la neoplasia en 80 % de los pacientes, pudiendo evitar la linfadenectomía en más de la mitad de ellos.²⁷

En la presente serie mostramos los resultados de un estudio preliminar con el objeto de conocer la factibilidad del procedimiento.

Debido a que la linfadenectomía electiva en pacientes sin metástasis ganglionares no implica mejoría en el control loco-regional ni en la supervivencia, los pacientes sin ganglios palpables son candidatos a intentar estadificación ganglionar sin linfadenectomía.

Encontramos que la técnica combinada de radiocoloide y colorante descrita para la identificación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama fue adecuada en nuestros pacientes (identificación de 100 %).

Aunque la serie aún es pequeña, parece que el estado histológico del ganglio centinela predice el estado histológico de los demás ganglios; se requerirá una muestra mayor para la validación de la técnica y para disminuir la tasa de falsos negativos.

Es importante considerar el valor del ganglio centinela como estadificador, ya que en este estudio sólo dos de los nueve pacientes (22 %) se beneficiaron realmente con la linfadenectomía electiva y en seis (66 %) la disección ganglionar electiva no tuvo valor alguno.

En pacientes con carcinoma epidermoide de pene T1 o T2 sin ganglios palpables, el mapeo linfático con biopsia del ganglio centinela es una alternativa útil de estadificación a la linfadenectomía electiva.

Referencias

1. Herr HW, Salbagni G, Bajorin DF, et al. Cancer of the urethra and penis. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2001. pp. 1484-1489.
2. Riveros M, Lebrone RF. Geographical pathology of cancer of the penis. Cancer 1963;16:798.
3. Secretaría de Salud. Registro histopatológico de neoplasias malignas: compendio, mortalidad, morbilidad. México: SSA; 1999.
4. Rodríguez CSA, Labastida AS, Tapia CR, et al. Registro histopatológico de neoplasias en México en población derechohabiente del IMSS 1993-1996. México: SSA; 2000.
5. Kochen M, McCurdy S. Circumcision and the risk of cancer of the penis. A life-table analysis. Am J Dis Child 1980;134:484-486.
6. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, papillomavirus and smoking in *in situ* and invasive disease. Int J Cancer 2005;1164:606-616.
7. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, et al. Invasive penile carcinoma: a review. Dermatol Surg 2004;30:311-320.
8. Horenblas S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. BJU Int 2001;88:467-472.
9. Ficarra V, Zattoni F, Cunico SC, et al. Gruppo Uro-Oncologico del Nord Est (Northeast Uro-Oncological Group) Penile Cancer data base data. Lymphatic and vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. Cancer 2005;103:2507-2516.
10. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 1977;39:456-466.
11. Catalona WJ. Role of lymphadenectomy in carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1980;7:785-792.
12. Perineti E, Crane DB, Catalona WJ. Unreliability of sentinel node biopsy for staging penile carcinoma. J Urol 1980;124:734-735.

13. Wong JH, Cagle LA, Morton DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel node in feline model. *Ann Surg* 1991;214:637-641.
14. Morton DL, Wen DR, Wong JH, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992;127:392-399.
15. Gallegos HJF. ¿Qué es el ganglio centinela? *Acta Med* 2005;3:91-98.
16. Gallegos HJF, Gutiérrez CF, Barroso BS, et al. Identificación del ganglio centinela con azul patente V en pacientes con melanoma cutáneo. *Gac Med Mex* 1998;134:285-288.
17. Kroon BJ, Horenblas S, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy in penile carcinoma: evolution of 10 years experience. *Eur Urol* 2005;47:601-606.
18. Isawa J, Kedar D, Wong F, et al. Sentinel lymph node biopsy in penile cancer: evolution and insights. *Can J Urol* 2005;12(suppl 1):24-29.
19. AJCC. *Cancer Staging Manual*, 6th ed. New York: Springer;2002.
20. Gallegos HJF, Chávez GMA. Utilidad del mapeo linfático con inyección subareolar de colorante azul patente V en la etapificación del cáncer de mama. *Rev Invest Clin* 2003;55:407-411.
21. Gallegos HJF, Melhado OA. Cómo efectuar el mapeo linfático en cáncer de mama. Técnica, indicaciones y controversias. *Cir Ciruj* 2002;7:86-92.
22. Arana LI, Neyra AG, Muñoz RJA, et al. Cáncer del pene: experiencia en el tratamiento de 52 pacientes. *Bol Col Mex Urol* 1994;11:91-96.
23. Ekstrom T, Edsmyr F. Cancer of the penis: a clinical study of 292 cases. *Acta Chir Scand* 1958;155:25-45.
24. Beggs JH, Spratt JS. Epidermoid carcinoma of the penis. *J Urol* 1964;91:166-172.
25. McDougal WS, Kirchner FK, Edwards RH, et al. Treatment of carcinoma of the penis: the case of primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986;136:38-41.
26. Ornellaas AA, Seixas AL, Marota, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151:1244-1247.
27. Tanis PJ, Lont AP, Meinhardt W, et al. Dynamic sentinel node biopsy for penile cancer: reliability of a staging technique. *J Urol* 2002;168:76-80.