

ONCOLOGÍA

CÁNCER
DE PENE

Libia Rivas Suárez*

SUMMARY

Penile cancer occurs mostly in men over 60 years, rarely occur before age 40. Clinically the most common lesion is an ulcer on the glans. Around 58% of patients initially have palpable lymphadenopathy. The exact cause is unknown, but has shown a direct relation with infection by high risk Human Papilloma Virus (HPV), especially type 16. Other risk factors include phimosis and poor hygiene. On the other hand, neonatal circumcision is associated with a decreased risk. The diagnosis is made by physical examination and confirmation by biopsy. Treatment depends on the site and extent of primary tumor and inguinal metastases.

Palabras clave: pene, cáncer de pene, cáncer en el hombre, circuncisión, Virus de Papiloma Humano, fimosis.

Key words: penis, penile cancer, male cancer, circumcision, human papillomavirus, phimosis.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es una malignidad infrecuente en los países desarrollados, pero no en los países en vías de desarrollo, ya que está estrechamente relacionado con los hábitos higiénicos y culturales (9, 20, 25, 27, 30). Se presenta principalmente en hombres mayores de 60 años (28, 51) y en menos del 25% de los casos antes de los 40 años (5, 33), su incidencia es menor de 2 por cada 100000 hom-

bres (7, 24, 28, 51), aunque en algunos países puede llegar al 10% con un rango de edad más amplio.

CLÍNICA

La forma de presentación característica es una lesión ulcerada (35) en el glande del pene, surco coronario y en el prepucio, también pueden encontrarse lesiones verrucosas similares a una coliflor (14) o en forma de nódulo o masa (10). La presencia de disuria y hematuria indican invasión de la uretra. Algunos casos se presentan con un prepucio redundante, acompañado de prurito, dolor punzante en el glande del pene y flujo purulento y/o sanguinolento (14). En la exploración inguinal

* Médica, Máster en Salud Pública

alrededor del 58% de los pacientes muestran inicialmente adenopatías palpables, siendo positivas a tumor tras linfadenectomía entre el 17%-45% de las mismas e inflamatorias en el resto (46). La afectación bilateral sucede en el 50%-60% (38, 41), dada la rica comunicación entre ambas áreas inguinales, la linfadenopatía bilateral puede verse en un tumor unilateral (12, 45, 48). Aproximadamente el 20% de los pacientes con 2 o más metástasis inguinales desarrollan adenopatías iliacas (18, 38, 41). De los pacientes sin adenopatías palpables inguinales, el 17% tienen micrometástasis en 1 ó ambas cadenas (18).

FACTORES DE RIESGO

Se desconoce la causa exacta del cáncer de pene (25, 47), sin embargo, se ha demostrado una relación directa entre la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo con el carcinoma epidermoide del pene (7, 22, 34, 32), el serotipo 16 es el tipo detectado con mayor frecuencia en carcinoma primario(10). También se ha encontrado una fuerte asociación con la fimosis (7, 16, 24, 34, 43), viéndose hasta en un 25% de los casos (33), y otras condiciones de inflamación crónica como la balanitis y el liquen escleroso (16, 33, 34). De igual forma, la mala higiene que favorece la acumu-

lación de esmegma y otros irritantes (40), ha sido reportada como un factor contribuyente (2). Respecto al el fumado, se sugiere que particularmente los fumadores actuales, presentan mayor riesgo (6, 7, 15, 22, 34), pero no todos los estudios apoyan el fumado como un factor etiológico importante (2, 16, 23) se cree que las discrepancias podrían deberse a las diferencias en la prevalencia del fumado entre los países. Por otro lado, diversos estudios han señalado que la circuncisión neonatal se asocia con una disminución del riesgo (7,18, 20, 22, 39, 51) lo cual ha quedado demostrado en las bajas tasas de incidencia en los países donde se tiene esta práctica (19), su efecto protector parece estar relacionado con la eliminación de la inflamación secundaria a mala higiene (27, 28, 30, 47). Asimismo, la abstinencia al alcohol se asocia con una disminución del riesgo (23). Los hombres homosexuales no tienen mayor riesgo (13, 23).

PATOLOGÍA

El carcinoma primario del pene puede clasificarse en los siguientes tipos histológicos: carcinoma escamoso, sarcoma, melanoma, carcinoma de células basales y linfoma (3, 21). El carcinoma escamoso representa más del 95% de todas las neoplasias primarias del pene (3, 26). También se han reportado

tumores secundarios, de los cuales en aproximadamente el 70% de los casos, el tumor primario se encuentra en el tracto urogenital (8). Por otro lado, las metástasis más comunes del cáncer de pene son a pulmón, hígado y retroperitoneo (40). Se pueden encontrar 5 patrones de crecimiento: extensivo superficial, crecimiento vertical, verruciforme, multicéntrico y mixto. Los de crecimiento vertical y multicéntrico son los de peor pronóstico (49). El cáncer de pene se asocia a hipercalcemia, lo cual es un hallazgo frecuente cuando los pacientes presentan adenopatías. El tumor y las metástasis producen hormona paratiroidea, que activa la reabsorción ósea mediante un aumento de la actividad osteoclástica en el hueso (10).

LOCALIZACIÓN

El carcinoma escamoso en el 48% de los casos se presenta en el glándulo del pene, en el 21% en el prepucio, alrededor del 9% se detectan en el glándulo y el prepucio, un 6% en el surco coronal y 2% en el cuerpo (33, 46). La diseminación usualmente ocurre vía linfática (50), mediante un mecanismo de embolización y no de permeación, por lo que la diseminación a distancia es rara en etapas precoces y asociada a diseminación vascular. Las metástasis se desarrollan por etapas, primero el tumor afecta los ganglios inguinales, posterior-

mente las cadenas ilíacas y finalmente se desarrollan metástasis a distancia (41).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace mediante la historia médica, el examen físico y la toma de biopsia. Estudios de imágenes adicionales como la radiografía de tórax, el ultrasonido, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear, se usan para determinar la presencia de metástasis (9). A veces el diagnóstico se retrasa por la presencia de fimosis, un prepucio redundante, la dificultad de voltear de adentro hacia afuera el prepucio o la vergüenza de consultar al médico (14).

ESTADIAJE

Para el estadiaje se usan 2 sistemas: la clasificación de Jackson y la clasificación TNM (40). La imagenología tiene un rol muy importante en el manejo del cáncer de pene, puede complementar la evaluación clínica inicial y mejorar la acertividad del estadiaje preoperatorio. La desventaja que presentan el TAC y la RMN es que la evaluación de los ganglios metastáticos se hace basados en el tamaño de los mismos, por lo que podrían pasarse por alto metástasis ocultas en ganglios con un tamaño normal o bien clasificar como malignos ganglios aumentados de

tamaño por inflamación o infección. La ventaja que tienen es que permiten detectar nódulos linfáticos en pelvis y retroperitoneo inaccesibles por medio del examen físico (40).

TRATAMIENTO

El tratamiento depende del sitio y de la extensión del tumor primario y de la presencia de metástasis inguinales. El tratamiento más común es el quirúrgico, el cual es especialmente efectivo en los tumores localizados, con tasas de recurrencia local del 8% (42). Las diferentes operaciones pueden ser: la cirugía micrográfica de Mohs (procedimiento en el que se corta el tumor superficial en capas fina), la cirugía láser, la criocirugía, la circuncisión, la escisión local amplia o la penectomía (la cual puede ser parcial o total) (10, 29). El manejo actual de nódulos inguinales palpables incluye reevaluar 4-6 semanas después de tratamiento antibiótico, basados en el principio de que la mayoría son linfadenopatías reactivas (44) y resolverán después del tratamiento antibiótico (42). La linfadenectomía es un aspecto que sigue siendo controvertido, principalmente cuándo realizarla, si debe ser uni o bilateral, profunda o superficial. La morbilidad que produce la linfadenectomía es el principal argumento en contra de su práctica sistemática, sin embar-

go, diversos estudios demuestran mayor supervivencia en pacientes tratados de forma temprana frente a los tratados de forma diferida (10). La biopsia del ganglio centinela (primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor) permite determinar la necesidad de extraer más ganglios linfáticos o no, durante la cirugía (11). La quimioterapia (tópica o sistémica) y la radioterapia (interna o externa) pueden usarse para adyuvancia o terapia de rescate. El tratamiento para las metástasis es generalmente paliativo (29). Las principales complicaciones de la cirugía se relacionan con la herida o con linfadenectomía: infección de la herida, linfedema, necrosis de los colgajos de piel, linfocele (9, 46). Actualmente, con el objetivo de disminuir las complicaciones, se han hecho modificaciones de la técnica quirúrgica, se busca utilizar métodos mínimamente invasivos, antibióticos profilácticos, drenos de manera apropiada y deambular tempranamente.

PRONÓSTICO

Los factores pronósticos más importantes son el grado de invasión del tumor primario, la presencia y el número de adenopatías, y el grado de diferenciación celular (10, 28). La prevalencia de la invasión ganglionar está relacionada con el estadio de la lesión primaria.

La invasión ganglionar ocurre en el 20% de los tumores T1 y entre el 47%-66% de los tumores T2-T4 (31). Otros determinantes de la diseminación linfática son: el grado histológico, el crecimiento vertical del tumor, y la presencia de invasión linfática o vascular (33, 37). La diseminación superficial del carcinoma escamoso se asocia con ganglios positivos en el 42% de los casos, mientras que un 82% de los tumores con un crecimiento vertical profundo tienen metástasis en los ganglios linfáticos (37). El carcinoma verrugoso tiene un comportamiento local agresivo con alta prevalencia de invasión de la uretra y del cuerpo (1). En un estudio de 201 pacientes realizado por Ravi (36), la tasa de sobrevivencia a 5 años bajó de 95% para pacientes sin invasión de ganglios linfáticos, a 81% en pacientes con 1 a 3 ganglios linfáticos inguinales positivos. Ningún paciente con ganglios pélvicos positivos sobrevivió hasta los 5 años. Otros estudios reportan una supervivencia global a 5 años de 52%, siendo del 66% en aquellos con adenopatías negativas y del 27% con adenopatías positivas (17, 31, 38, 46).

RESUMEN

El cáncer de pene se presenta principalmente en hombres mayores de 60 años, rara vez ocurre antes de los 40 años. Clínicamente la

lesión más frecuente es una úlcera en el glándula. Alrededor 58% de los pacientes inicialmente tienen adenopatías palpables. Se desconoce su causa exacta, pero se ha demostrado una relación directa con la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) de alto riesgo, especialmente del tipo 16. Otros factores de riesgo son la fimosis y la mala higiene. Por otro lado, la circuncisión neonatal se asocia con una disminución del riesgo. El diagnóstico se hace mediante el examen físico y la confirmación con biopsia. El tratamiento depende del sitio y de la extensión del tumor primario y de la presencia de metástasis inguinales.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Banon V, Nicolas N, Valdelvira P, et al. Penile verrucous carcinoma. *Arch Esp Urol*. 1999; 52: 937-940.
2. Brinton LA, Li JY, Rong SD, et al. Risk factors for penile cancer: results from a case-control study in China. *Int J Cancer* 1991; 47:504-9.
3. Burgers JK, Badalament RA, Drago JR. Penile cancer. Clinical presentation, diagnosis, and staging. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 247-256.
4. Caso J, Rodríguez A, Correa J, Spiess P. Update in the Management of penile cancer. *International Braz J Urol*. 2009;35:406-15.
5. Culkin DJ, Beer TM. Advanced penile carcinoma. *J Urol* 2003; 170: 359-365.
6. Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Penile cancer: importance of circumcision, human papillomavirus and smoking in in situ and invasive disease. *Int J Cancer* 2005; 116:606-16.
7. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135:180-189.
8. Demuren OA, Koriech O. Isolated penile metastasis from bladder carcinoma. *Eur Radiol* 1999; 9: 1596-1598.
9. Dodge OG, Linsell CA. Carcinoma of the penis in Uganda and Kenya africans. *Cancer* 1963; 16:1255-63.
10. Di Capua Sacoto Carlos et al. Cáncer de pene. Nuestra experiencia en 15 años. *Actas Urológicas Españolas*. 2009; 33(2):143-148.
11. Ferreira U, Ribeiro M, Reis L, Prudente A, Matheus W. Sentinel lymph node biopsy in penile cancer: a comparative study using modified inguinal dissection. *International Braz J Urol*. 2008; 34:725-33.
12. Fraley EE, Zhang G, Manivel C, Niehans GA. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989; 142: 1478-1482.
13. Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C. Cancer in a population-based cohort of men and women in registered homosexual partnerships. *Am J Epidemiol* 2003; 157:966-72.
14. Fu-Fu Zheng, Yeu-You Liang, Yong-Shun Guo, Yu-Ping Dai, Ke-Li Zheng. Diagnosis and therapy for penile cancer. *Chinese Journal of Cancer*. 27:9,248-251.
15. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75: 375-7.
16. Hellberg D, Valentin J, Eklund T, Nilsson S. Penile cancer: is there an epidemiological role for smoking and sexual behaviour? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295:1306-8.
17. Horenblas S, Tinteren H. Squamous cell carcinoma of the penis. Prognostic factors of survival: analysis of tumor, nodes and metastasis classification system. *J Urol*. 1994; 151: 1239.
18. Horenblas S, Tinteren H, Delemarre J, Moonen L, Lustig V, Van Waardenburg E. Squamous cell carcinoma of the penis III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol*. 1993; 149: 492-497.
19. Licklider S. Jewish penile carcinoma. *J Urol* 1961; 86: 98.
20. Longombe AO, Lusi KM. Penile cancer in rural Zaire. *Trop Geogr Med* 1994;

- 46:366–7.
21. Lucia MS, Miller GJ. Histopathology of malignant lesions of the penis. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 227–246.
 22. Maden C, Sherman KJ, Beckmann AM, et al. History of circumcision, medical conditions, and sexual activity and risk of penile cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:19–24.
 23. Madsen BS, van den Brule AJ, Jensen HL, Wohlfahrt J, Frisch M. Risk factors for squamous cell carcinoma of the penis—population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Oct; 17 (10): 2683–91.
 24. Maiche AG. Epidemiological aspects of cancer of the penis in Finland. *Eur J Cancer Prev* 1992; 1:153–8.
 25. Micali G, Innocenzi D, Nasca MR, Musumeci ML, Ferrau F, Greco M. Squamous cell carcinoma of the penis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35:432–51.
 26. Micali G, Nasca MR, Innocenzi D, Schwartz RA. Invasive penile carcinoma: a review. *Dermatol Surg* 2004; 30: 311–320.
 27. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5:240–7.
 28. Mosconi AM, Roila F, Gatta G, Theodore C. Cancer of the penis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53:165–77.
 29. Muro I, Azpiazu P, Recarte J, Ianki H, Manrique E. Metastatic carcinoma of penis: clinical assessment, treatment and review of literature. *Arch Esp Urol*. 1999; 52: 994–998.
 30. Novara G, Galfano A, De M V, Artibani W, Ficarra V. Prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4:140–6.
 31. Ornellas AA, Seixas AL, Marota A, Wisnescky A, Campos F, de Moraes JR. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol*. 1994; 151:1244–1249.
 32. Pascual A, Pariente M, Godinez JM, et al. High prevalence of human papillomavirus 16 in penile carcinoma. *Histol Histopathol*. 2007; 22: 177–83.
 33. Pow-Sang MR, Benavente V, Pow-Sang JE, et al. Cancer of the penis. *Cancer Control*. 2002; 9: 305–314.
 34. Pow-Sang MR, Ferreira U, Pow-Sang JM, Nardi AC, Destefano V. Epidemiology and natural history of penile cancer. *Urology*. 2010 Aug; 76 (2 Suppl 1): S2–6.
 35. Rando A, Pérez-Utrilla M, Aguilera A, Tabernero A, Cisneros J, De la Peña J. A review of penile cancer. *Adv Urol*. 2009; 2009:415062.
 36. Ravi R. Correlation between the extent of nodal involvement and survival following groin dissection for carcinoma of the penis. *Br J Urol* 1993; 72: 817–819.
 37. Slaton JW, Morgenstern N, Levy DA et al. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penile squamous cancer. *J Urol*. 2001; 165:1138–1142.
 38. Schellhammer P, Jordan G, Schollossberg S. Tumors of the penis, Campbell's Urology, Ed Walsh, Retik, Stamey, Vaughan, WB Saunders company. 1992; 1264.
 39. Schoen EJ, Oehrli M, Colby C, Machin G. The highly protective effect of newborn circumcision against invasive penile cancer. *Pediatrics* 2000; 105: E36.
 40. Singh AK, Saokar A, Hahn PF, Harisinghani MG. Imaging of penile neoplasms. *Radiographics*. 2005 Nov-Dec; 25(6):1629–38.
 41. Solsona N. Cáncer de pene. *Actas Urológicas Españolas*. 2002. 26 (8): 525–531.
 42. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T. European Association of Urology. EAU guidelines on penile cancer. *Eur Urol*. 2004; 46(1):1–8.
 43. Soria JC, Fizazi K, Piron D, et al. Squamous cell carcinoma of the penis: multivariate analysis of prognostic factors and natural history in monocentric study with a conservative policy. *Ann Oncol* 1997; 8:1089–98.
 44. Soto Delgado M, Arredondo Martínez F, Pedrero Márquez G, Basquero González B, Zurera Cosano A, Linares Armada R. Cáncer de pene. Una revisión de 18 casos. *Actas Urológicas Españolas*. 2003; 27(10):797–802.
 45. Srinivas V, Morse MJ, Herr HW, Sogani PC, Whitmore WF Jr. Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J Urol* 1987; 137: 880–882.
 46. Sufrin G, Huben R. Benign and malignant lesions of the penis. In: adult and pediatric urology. 2nd ed. Gillenwater JY(ed). Year Book Medical Published, Chicago. 1991; 1.643.
 47. Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001; 12: 267–77.
 48. Vapnek JM, Hricak H, Carroll PR. Recent advances in imaging studies for staging of penile and urethral carcinoma. *Urol Clin North Am* 1992; 19: 257–266.
 49. Velazquez EF, Ayala G, Liu H, Chaux A, Zanotti M, Torres J et al. Histologic grade and perineural invasion are more important than tumor thickness as predictor of nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma invading 5 to 10 mm. *Am J Surg Pathol*. 2008; 32(7):974–979.
 50. Vossough A, Pretorius ES, Siegelman ES, Ramchandani P, Banner MP. Magnetic resonance imaging of the penis. *Abdom Imaging* 2002; 27: 640–659.
 51. Wideroff L, Schottenfeld D. Penile Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer Epidemiology and Prevention*. New York: Oxford University Press; 2006. p. 1166–72.