

**CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE  
PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015**

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE UROLOGIA  
ESPECIALIDAD EN UROLOGIA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2016**

**CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE  
PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015**

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**  
**MD. Urología**

**TUTOR**

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**  
Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de  
Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
PROGRAMA DE UROLOGIA  
ESPECIALIDAD EN UROLOGIA  
CARTAGENA DE INDIAS D. T. H. Y C.  
2016**

**Nota de Aceptación**

---

---

---

---

---

**Presidente del jurado**

---

**Jurado**

---

**Jurado**

---

**LUIS ABIGAIL ALZAMORA TABORDA**  
**Docente y Jefe del programa de Urología**  
**Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena**

Cartagena de Indias, 13 de Julio del 2016

Doctora

**VIRNA CARABALLO OSORIO**

Jefe Departamento de Postgrado y Educación Continua

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa y cualitativa del proyecto de investigación a cargo del estudiante de postgrado WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES, bajo mi asesoría; el trabajo se titula: **CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015**

Calificación Cuantitativa:\_\_\_\_\_

Calificación Cualitativa:\_\_\_\_\_

Atentamente,

---

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**

Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 13 de Julio del 2016

Doctor  
**ZENEN CARMONA MEZA**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial Saludo.

A través de la presente cedemos los derechos propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015.**

A la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamo a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público.

Hago énfasis de que conservemos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

---

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**

Residente de Urología IV año  
C.C. 73.006.582 de Cartagena

---

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**

Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 13 de Julio del 2016

Doctor

**ZENEN CARMONA MEZA**

Jefe Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

L. C.

Cordial Saludo.

Con el fin de optar por el título de Especialista en urología, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de investigación titulado **CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015**. Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de investigación, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**

Residente de Urología IV año

C.C. 73.006.582 de Cartagena

---

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**

Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 13 de Julio del 2016

Doctor  
**ZENEN CARMONA MEZA**  
Jefe Departamento de Investigaciones  
Facultad de Medicina  
Universidad de Cartagena  
L. C.

Cordial Saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015.** Realizado por WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES bajo la asesoría del docente CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012.

Atentamente,

---

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**

Residente de Urología IV año  
C.C. 73.006.582 de Cartagena

---

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**

Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

Cartagena de Indias, 13 de Julio del 2016

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS**

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados Señores.

Es mi deseo que el informe final del trabajo de investigación titulado: **CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015**, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores.

Si \_\_\_ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

No \_\_\_\_ sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena.

Atentamente,

---

**WILLIAM ENRIQUE PERTUZ GENES**

Residente de Urología IV año

C.C. 73.006.582 de Cartagena

---

**CARLOS ALBERTO BALLESTAS ALMARIO**

Médico. Especialista en Urología. Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia

# CARACTERIZACION CLINICO PATOLOGICA DE UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE PENE DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA ENTRE 2007-2015

William Enrique Pertuz Genes(1)  
Carlos Alberto Ballestas Almario(2)

- (1)Médico. Estudiante de Postgrado. Urología.  
Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Colombia
- (2)Médico. Especialista en Urología.  
Docente del programa de Urología. Facultad de Medicina.  
Universidad de Cartagena. Colombia.

## RESUMEN

**INTRODUCCION:** El cáncer de pene es una enfermedad agresiva y mutilante que afecta profundamente la autoestima del paciente. Es una neoplasia poco frecuente, con baja incidencia en los países desarrollados, Brasil es el país con una de las tasas de incidencia más altas a nivel mundial para esta neoplasia. La marcada variabilidad entre países va ligada a algunos aspectos etiológicos sociales, económicos y religiosos. En nuestra población colombiana existen pocos estudios sobre cáncer de pene; patología con una incidencia baja y datos subregistrados.

**OBJETIVO:** Establecer las características clínico patológicas de los pacientes con cáncer de pene evaluada en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia entre 2007 y 2015.

**MATERIALE Y METODOS:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, analítico, de una cohorte de 138 pacientes con cáncer de pene evaluados en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia durante el periodo de 1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2015, pacientes con diagnóstico de cáncer de pene en zonas urbanas y rurales de todas las edades, excluidos paciente con diagnóstico de melanoma de pene.

**RESULTADOS:** durante el periodo de estudio se identificaron 138 pacientes con diagnóstico de cáncer de pene. Como datos importantes se encontró que el 30.4% (n42) de los casos tenían metástasis ganglionar (38.09% (n16) por linfadenectomía y 61.9% (n26) por identificación de ganglio centinela. La invasión linfovascular se asoció significativamente con la presencia de metástasis ganglionares por cáncer de pene tanto en análisis crudo como en el análisis ajustado. Con respecto a las recaídas se presentaron en un 21.7% (n30) de los pacientes, con asociación solo en análisis crudo con estadio tumoral y la invasión linfovascular. En cuanto a la mortalidad fue del 29.7% con asociación

significativa en el análisis crudo con el estadio tumoral y la recaída, mas no asociación hallada en el análisis ajustado.

**CONCLUSION:** En nuestra serie como dato significativo, solo la invasión linfovascular puede considerarse factor predictivo independiente de metástasis ganglionar.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de pene, metástasis ganglionar, invasión linfovascular, estadio tumoral, grado histológico.

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Penile cancer is aggressive and mutilating disease that profoundly affect the self-esteem. It is a rare malignancy, with low incidence in developed countries, Brazil is the country with one of the high rates world wide for this tumor incidence. The marked variability among countries is linked to some social, economic and religious etiological aspects. In our Colombian population there are few studies on penile cancer; with a low incidence pathology and underreported data.

**OBJECTIVE:** To establish the clinic pathologic characteristics of patients with penile cancer evaluated at the National Cancer Institute in Colombia between 2007 and 2015.

**MATERIALE AND METHODS:** An observational, retrospective, analytical study of a cohort of 138 patients with penile evaluated at the National Cancer Institute in Colombia during the period of January 1, 2007 to December 31, 2015 cancer patients was performed diagnosed with penile cancer in urban and rural areas of all ages, excluding patients diagnosed with melanoma of the penis.

**RESULTS:** During the study period identified 138 patients diagnosed with penile cancer. As important data found that 30.4% (n42) cases had lymph node metastasis (38.09% (n16) by lymphadenectomy and 61.9% (n26) by identifying sentinel node. The lymphovascular invasion was significantly associated with the presence of lymph node metastases by penile cancer in both crude analysis and the adjusted analysis. With respect to relapse occurred in 21.7% (n30) patients, with association only in crude analysis with tumor stage and lymphovascular invasion. As the mortality was 29.7% with significant association in the crude analysis with tumor stage and relapse, but no association found in the adjusted analysis.

**CONCLUSION:** In our series as significant data, only lymphovascular invasion can be considered independent predictor of lymph node metastasis.

**KEYWORDS:**Penile cancer, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, tumor stage, histologic grade.

## **INTRODUCCION:**

El cáncer de pene es un carcinoma escamocelular relativamente raro. Se origina habitualmente en el epitelio de la porción interna del prepucio y glande. Comparte una anatomía patológica y una evolución natural similares con el CE de bucofaringe, genitales femeninos (cuello uterino, vagina y vulva) y ano.

Es una enfermedad agresiva y mutilante que afecta profundamente la autoestima del paciente. El cáncer de pene es una neoplasia poco frecuente, con baja incidencia en los países desarrollados. Una de la más alta incidencia del mundo se encuentra en la India con tasas de 3,32 / 100.000 habitantes, y la incidencia más baja se encuentra en los hombres judíos nacidos en Israel con tasas cercanas a cero (1). En los Estados Unidos, la tasa de incidencia es de 0,2 casos por cada 100.000 habitantes, mientras que en Brasil la tasa de incidencia del cáncer de pene es de 2,9 - 6,8 / 100.000 habitantes, lo que resulta en este país que tiene una de las tasas de incidencia más altas del mundo para esta neoplasia (2).

La marcada variabilidad entre países va ligada a algunos aspectos etiológicos sociales, económicos y religiosos, el rango de edad más frecuente de diagnóstico está estimado entre los 50 y 70 años (3,4). Los factores de riesgo identificados más importantes son: Fimosis, Afecciones inflamatorias crónicas, Tratamiento con fotoquimioterapia.

Los VPH-16 y 18 tienen un papel etiológico en el 70 % de los cánceres de cuello uterino, vagina y ano y en el 40 %-50 % de los de vulva, pene y bucofaringe. Es muy probable que se necesiten otros cofactores para que haya progresión desde la infección por el VPH al cáncer (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12)

La mayoría de tumores de pene se presentan como lesiones visibles o palpables que pueden o no asociarse a dolor, sangrado, secreción fétida, el tumor puede presentarse como un nódulo, una úlcera, una lesión eritematosa o un hallazgo incidental durante una circuncisión. La palpación inguinal es fundamental como parte del examen físico inicial con el fin de detectar ganglios linfáticos palpables, los cuales si están comprometidos modifican el pronóstico y manejo del paciente, el informe patológico es fundamental pues el comportamiento cambia desde el punto de vista metastásico. Otros datos fundamentales van a ser la invasión linfovascular, el estadio clínico y el grado histopatológico, los cuales se van a correlacionar con las metástasis ganglionar y no ayudaran a determinar cuándo deberá realizarse linfadenectomía aun en ausencia de ganglios palpables o biopsia dinámica de ganglio centinela (13).

Existen diferentes formas para estadificar los paciente con cáncer de pene de acuerdo al riesgo con el fin de determinar la posibilidad de tener enfermedad ganglionar

micrometastásica. Solsona y cols en 2001 dividieron los paciente en grupos de acuerdo a las características clínicas:

- Bajo riesgo (Tis o T1, G1) probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica 0%
- Riesgo intermedio (T1G2 o G3 o T2G1) probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica 35%
- Alto riesgo (T2G2 o T2-3G3) probabilidad de enfermedad ganglionar metastásica 81%. (14)

De acuerdo a tres factores Slaton y cols, definieron los pacientes que se benefician de linfadenectomía en ausencia de ganglios palpables, estos factores predictores son: tumor estadio T2 o superior >50% del tumor indiferenciado en la patología y compromiso linfovascular (15, 16). Es importante mencionar el uso de la biopsia de ganglio centinela con el fin de determinar enfermedad ganglionar en paciente con ganglios no palpables (17, 18); la biopsia de ganglio centinela se limite a centros de experiencia y no se debe realizar en paciente con enfermedad palpable.

El primer y más frecuente sitio de metástasis son los ganglios inguinales. (19,20,21) en pacientes con ganglios no palpables de riesgo bajo de micro metástasis se recomienda la vigilancia, teniendo en cuenta que el estadio T, el grado histológico y la invasión linfovascular se relaciona con recidiva de la enfermedad y aumento de la mortalidad.(22,23)

En nuestra población colombiana existen pocos estudios sobre cáncer de pene; patología con una incidencia baja y datos subregistrados, por lo que este estudio se realizó en un centro de referencia nacional de cáncer, enfocado principalmente en la correlación existente entre la enfermedad micrometastásica, recidiva y mortalidad de los pacientes con respecto al grado histológico, estadio tumoral y la invasión linfovascular.(24-25,26,27, 28,29,30).

## **MATERIALES Y METODOS**

**Tipo de Estudio:** Se realizó un estudio Observacional, retrospectivo, con enfoque de serie de casos de una corte de pacientes con cáncer de pene evaluados en el Instituto Nacional de Cancerología en Colombia durante el periodo de 1 de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2015, pacientes con diagnóstico de cáncer de pene en zonas urbanas y rurales de todas las edades.

Se realiza un muestreo por conveniencia a través de un censo de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pene del Instituto Nacional de Cancerología en Bogotá, Colombia. Se selecciona de la fuente de selección los pacientes que cumplan los criterios de selección (inclusión y exclusión).

Fueron incluidos todos los pacientes a los que se les diagnosticó cáncer de pene con ganglios inguinales positivos o negativos en la fecha mencionada y excluidos pacientes con diagnóstico de melanoma de pene.

Se seleccionan las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de pene, que ingresaron a la fuente de selección escogida durante el periodo definido para el estudio y que cumplan los criterios de selección. Las variables de interés fueron la edad, procedencia, antecedentes de fimosis, motivo de consulta, región comprometida, tipo de lesión, ganglio palpable, estadio, presencia de invasión linfocelular, grado de diferenciación, metástasis ganglionar, recaída y mortalidad.

Análisis estadístico: Las variables de interés fueron resumidas en medias +/- desviaciones estándar para las variables cuantitativas con distribución normal y en medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas con distribución no normal. La distribución se estimó mediante el Test de Shapiro Wilk. Las variables cualitativas serán expresadas en porcentajes. El análisis de variables cuantitativas, se realizó la prueba de t de Student para variables de distribución normal y pruebas de Mann Whitney para las variables de distribución no normal. El análisis de variables cualitativas, se realizó con el Test de Chi Cuadrado o con la prueba exacta de Fisher según los valores esperados. Para estimar la asociación entre las características clínico-patológicas y la metástasis ganglionar, la recaída y mortalidad por cáncer de pene, se construyó un modelo de Regresión Logística. Se considerará un valor de  $p < 0.05$  como significativo. Para todos los cálculos se utilizará el programa STATA SE Versión 10.1.

## RESULTADOS

Se incluyeron 138 pacientes con diagnóstico confirmado de cáncer de pene. La media de la edad fue de  $59.2 \pm 13.3$  años. La mayoría de los pacientes procedían de Bogotá (39.1%), Cundinamarca (17.3%) y Boyacá (8.6%). El 31.1% (43) de los pacientes tenía antecedente personal de fimosis.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con Cáncer de Pene

Características Basales Cáncer de Pene	% (n)
Edad (años)	59.2 $\pm$ 13.3
<b>Motivos de Consulta</b>	
Lesión en el pene	42.02 (58)
Dolor en el pene	0.72 (1)
Fimosis	1.44 (2)
Cambios o irritación en prepucio o glande	1.44 (2)
Adenopatías inguinales	1.44 (2)
Retención urinaria	0.72 (1)

<b>Características Basales</b>	<b>% (n)</b>
<b>Cáncer de Pene</b>	
Control post circuncisión	0.72 (1)
Control por cáncer de pene	28.26 (39)
Control post biopsia de pene	9.42 (13)
Control post cirugía de pene	13.76 (19)
<b>Fimosis</b>	<b>31.1 (43)</b>
<b>Circuncisión</b>	<b>9.42 (13)</b>
<b>Tipo de lesión</b>	
Balanitis	4.34 (6)
Úlcera	21.73 (30)
Verrucosa-papilar	34.78 (48)
No reportado	26.81 (37)
Cambios de coloración	12.31 (17)
<b>Ganglios palpables al examen físico</b>	<b>44.9 (62)</b>
<b>Identificación ganglio centinela</b>	<b>97.36 (74)</b>
<b>Linfadenectomía inguinal</b>	<b>22.46 (31)</b>
<b>Invasión linfovascular</b>	<b>39.85 (55)</b>
<b>Metástasis ganglionar</b>	<b>30.43 (42)</b>
<b>Estadios</b>	
Tx	1.44 (2)
T0	0.72 (1)
Tis	6.52 (9)
Ta	3.62 (5)
T1	26.08 (36)
T2	41.30 (57)
T3	11.59 (16)
T4	0.72 (1)
No reportado	7.97 (11)
<b>Grados de diferenciación</b>	
Bien diferenciado	28.26 (39)
Moderadamente diferenciado	37.68 (52)

<b>Características Basales</b>	<b>% (n)</b>
<b>Cáncer de Pene</b>	
Mal diferenciado	8.69 (12)
No reportado	25.36 (35)

Tabla 2. Porcentaje de pacientes con cancer de pene según la procedencia.

<b>Departamento</b>	<b>Cáncer de Pene % (n)</b>
<b>Amazonas</b>	0.72 (1)
<b>Arauca</b>	0.72 (1)
<b>Bogotá</b>	39.1 (54)
<b>Boyacá</b>	8.6 (12)
<b>Caldas</b>	2.1 (3)
<b>Caquetá</b>	1.4 (2)
<b>Casanare</b>	0.72 (1)
<b>Cundinamarca</b>	18.1 (25)
<b>Guajira</b>	1.4 (2)
<b>Guaviare</b>	0.72 (1)
<b>Huila</b>	2.1 (3)
<b>Meta</b>	7.2 (10)
<b>Nariño</b>	1.4 (2)
<b>Norte de Santander</b>	2.1 (3)
<b>Putumayo</b>	0.72 (1)
<b>Risaralda</b>	2.1 (3)
<b>San Andrés</b>	1.4 (2)
<b>Santander</b>	0.72 (1)
<b>Sucre</b>	1.4 (2)
<b>Tolima</b>	5.7 (8)
<b>Valle</b>	0.72 (1)

### ***Características clínicas del cáncer de pene***

Una lesión en el pene fue el motivo de consulta en el 42% (58) de los casos. La región comprometida más frecuente fue el glande (35.5%) y en los casos con múltiples regiones comprometidas, en el 10.8% (15) estaba comprometido el prepucio, el glande, el surco balano prepucial y el cuerpo del pene. La lesión verrucosa-papilar fue el tipo de lesión más frecuente (34.7%). En el 44.9% (62) de los casos, se identificaron ganglios palpables al examen físico.

Tabla 3. Porcentaje de localización de lesiones en cáncer de pene.

<b>Región Comprometida</b>	<b>% (n)</b>
<b>Cuerpo</b>	5.7 (8)
<b>Glande y surco</b>	2.1 (3)
<b>Glande</b>	35.5 (49)
<b>No reporta</b>	20.2 (28)
<b>Prepucio y glande</b>	6.5 (9)
<b>Prepucio, glande y surco</b>	5.7 (8)
<b>Prepucio, glande, surco y cuerpo</b>	10.8 (15)
<b>Prepucio</b>	5.07 (7)
<b>Sin lesión</b>	2.1 (3)
<b>Surco</b>	5.7 (8)

### ***Características patológicas del cáncer de pene***

Para establecer las características patológicas, el 97.3% (74) de los pacientes sin ganglios palpables en el examen físico, fueron intervenidos para la identificación gammagráfica de ganglios centinelas y el 22.4% (31) de los pacientes fue intervenidos por linfadenectomía inguinal. El 57.9% (80) de los pacientes estaban en estadios tumorales T2 o estadios mayores. El 39.8% (55) de los pacientes tenía invasión linfovascular. Con respecto al grado histológico de diferenciación; el 28.2% (39), 37.6% (52) y 8.6% (12) estaban bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados, respectivamente.

### ***Factores asociados a las metástasis ganglionares por cáncer de pene***

El 30.4% (42) de los casos tenían metástasis ganglionar (38.09% (16) por linfadenectomía y 61.9% (26) por identificación de ganglio centinela. La invasión linfovascular se asoció significativamente con la presencia de metástasis ganglionares por cáncer de pene en el análisis crudo (p 0.01) y ajustado (p 0.04). No hubo asociación entre las metástasis ganglionares y la edad, antecedente de fimosis, la presencia de ganglios palpables al examen físico, estadio tumoral y grado histológico de diferenciación.

Tabla 4. Factores asociados a metástasis ganglionar por cáncer de pene.

<b>Metástasis Ganglionares Cáncer de Pene</b>	<b>Análisis Crudo OR (IC 95%) valor p</b>	<b>Análisis Ajustado OR (IC 95%) valor p</b>
Edad	0.99 (0.96-1.02) 0.44	1.00 (0.96-1.03) 0.58
Fimosis	0.68 (0.26-1.76) 0.23	0.59 (0.21-1.67) 0.36
Ganglios Palpables	1.40 (0.77-2.52) 0.36	1.39 (0.70-2.75) 0.24
Estadio Tumoral $\geq$ T2	3.25 (0.99-10.59) 0.11	2.60 (0.74-9.05) 0.12
Invasión Linfovascular	<b>3.26 (1.28-8.31) 0.01</b>	<b>2.77 (1.02-7.54) 0.04</b>
Mal diferenciado	2.20 (0.58-8.29) 0.12	1.32 (0.32-5.44) 0.37

### ***Factores asociados a la recaída del cáncer del pene***

El 21.7% (30) de los pacientes presentó recaída del cáncer de pene. El estadio tumoral  $\geq$  T2 (p 0.02) y la invasión linfovascular (p 0.02), se asoció significativamente a la recaída del cáncer de pene en el análisis crudo. En el análisis ajustado, no hubo asociación entre la recaída del cáncer de pene y las características clínicas (edad, antecedente de fimosis y presencia de ganglios palpables) y patológicas (estadio tumoral, grado histológico de diferenciación y metástasis ganglionares identificadas en ganglios centinelas).

Tabla 5. Factores asociados a recaídas por cáncer de pene.

<b>Recaída Cáncer de Pene</b>	<b>Análisis Crudo OR (IC 95%) valor p</b>	<b>Análisis Ajustado OR (IC 95%) valor p</b>
Edad	0.97 (0.94-1.01) 0.30	0.98 (0.92-1.04) 0.40

Fimosis	0.74 (0.26-2.08) 0.05	0.88 (0.20-3.87) 0.08
Ganglios Palpables	1.40 (0.77-2.52) 0.48	1.46 (0.59-3.64) 0.49
Estadio Tumoral $\geq$ T2	<b>11.50 (1.45-91.09) 0.02</b>	4.23 (0.44-39.92) 0.10
Invasión Linfovascular	3.52 (0.91-13.63) 0.33	5.39 (0.96-30.07) 0.41
Mal diferenciado	<b>3.31 (1.14-9.53) 0.02</b>	3.63 (0.62-21.02) 0.52
Metástasis ganglionares centinelas	2.30 (0.67-7.89) 0.57	1.55 (0.35-6.77) 0.86

### **Factores asociados a la mortalidad por cáncer de pene**

La mortalidad por cáncer de pene fue del 29.7% (41). El estadio tumoral  $\geq$  T2 ( $p$  0.03) y la recaída ( $p$  <0.001) se asoció significativamente a la mortalidad por cáncer de pene en el análisis crudo. En el análisis ajustado, no hubo asociación entre la mortalidad por cáncer de pene y las características clínicas (edad, antecedente de fimosis y presencia de ganglios palpables) y patológicas (estadio tumoral, grado histológico de diferenciación y metástasis ganglionares identificadas en ganglios centinelas).

**Tabla 6.** Factores asociados a mortalidad por cáncer de pene.

<b>Mortalidad por Cáncer de Pene</b>	<b>Análisis Crudo OR (IC 95%) Valor p</b>	<b>Análisis Ajustado OR (IC 95%) Valor p</b>
Edad	1.01 (0.98-1.05) 0.88	1.05 (0.99-1.11) 0.49
Fimosis	0.86 (0.33-2.24) 0.16	1.38 (0.32-5.88) 0.72
Ganglios Palpables	1.06 (0.57-1.95) 0.89	0.74 (0.27-2.02) 0.65
Estadio Tumoral $\geq$ T2	<b>4.00 (1.07-14.81) 0.03</b>	1.04 (0.20-5.44)
Invasión Linfovascular	1.29 (0.52-3.19) 0.82	0.68 (0.14-3.21) 0.56
Mal diferenciado	2.63 (0.69-10.00) 0.81	3.04 (0.45-20.59) 0.82
Metástasis ganglionares centinelas	1.90 (0.57-6.31) 0.83	1.55 (0.35-6.77) 0.40
Recaída	<b>7.72 (2.64-22.55) &lt;0.001</b>	5.10 (0.92-28.16) 0.08

## DISCUSIÓN

Observando los resultados obtenidos en el siguiente estudio se halló como el dato más relevante que el 30.4% (n42) de los casos tenían metástasis ganglionar (38.09% (n16) por linfadenectomía y 61.9% (n26) por identificación de ganglio centinela. La invasión linfovascular se asoció significativamente con la presencia de metástasis ganglionares por cáncer de pene con OR 3.26 (1.28-8.31) en el análisis crudo y OR 2.77 (1.02-7.54) en el análisis ajustado. En el estudio de Slaton y Cols (2001), el estadio tumoral T2 ( $p < 0.001$  y 0.012), la invasión vascular ( $p < 0.001$  y 0.005) y la presencia de más del 50% del cáncer mal diferenciado ( $p < 0.001$  y 0.043), fueron los predictores más fuertes de metástasis ganglionar inguinal en el análisis de regresión univariado y multivariado.(15)

Otro estudio realizado por Chalya y Cols (2015), mostro que las metástasis en los ganglios linfáticos se registró en el 65,3% de los casos, y se asoció significativamente con el tamaño del tumor, subtipo histológico, grado histológico, la invasión linfovascular, los márgenes de resección positivos, y la participación de la uretra ( $P < 0.001$ ). La positividad de VIH, el estadio histopatológico y el grado del tumor, y la presencia de metástasis en el momento del diagnóstico fueron los principales predictores de muerte ( $P < 0.001$ ). (14)

En el estudio de Ficarra y Cols (2005), la presencia de ganglios linfáticos inguinales palpables (OR 6.44 IC 95% 2.44-15.43) y los hallazgos histológicos de invasión vascular y/o linfático (OR 15.48 IC 95% 5.37-44.61) fueron predictores importantes de metástasis ganglionar inguinal.(16)

Con respecto a las recaídas del cancer de pene se presentaron en un 21.7% (n30) de los pacientes. El estadio tumoral  $\geq T2$  ( $p < 0.02$ ) y la invasión linfovascular ( $p < 0.02$ ), se asoció significativamente a la recaída del cáncer de pene en el análisis crudo con OR 11.50 (1.45-91.09) y OR 3.52 (0.91-13.63) respectivamente. En el análisis ajustado, no hubo asociación entre la recaída del cáncer de pene y las características patológicas (estadio tumoral OR 4.23 (0.44-39.92), grado histológico de diferenciación 3.63 (0.62-21.02)

En el estudio de Escudero y Cols (2011), en examen univariante la localización de la lesión ( $p < 0.004$ ), el tipo de cirugía ( $p < 0.008$ ), el estadio T ( $p < 0.003$ ) y el grado celular ( $p < 0.001$ ) se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la recidiva. La existencia de margen quirúrgico afectado por el tumor presentó una tendencia a la significación estadística ( $p < 0.07$ ). En los resultados de análisis multivariante, solamente el grado celular indiferenciado (G3) se identificó como factor predictor independiente de recidiva ( $p < 0.01$ ). (24)

En cuanto a la mortalidad por cáncer de pene fue del 29.7% (41). El estadio tumoral  $\geq T2$  ( $p < 0.03$ ) y la recaída ( $p < 0.001$ ) se asoció significativamente a la mortalidad por cáncer de pene en el análisis crudo con OR 4.00 (1.07-14.81) y OR 7.72 (2.64-22.55) respectivamente. Más en el análisis ajustado, no hubo asociación entre la mortalidad por cáncer de pene y las características patológicas (estadio tumoral OR 1.04 (0.20-5.44),

grado histológico de diferenciación OR 3.04 (0.45-20.59) y metástasis ganglionares identificadas en ganglios centinelas OR 1.55 (0.35-6.77).

En el estudio de Da Costa y Cols (2015), la presencia de uno o más de los siguientes parámetros se correlaciona con un riesgo significativamente mayor de muerte y la recurrencia tumoral en pacientes con carcinoma de pene y metástasis ganglionar inguinal: extensión extranodal, la relación de los ganglios linfáticos > 0,15 y la invasión linfovascular.(11,13,15,16,17,22,23).

Es necesario resaltar que estas tres variables invasión linfovascular, grado histológico y estadio tumoral participan como factores que contribuyen a la presencia o no de metástasis ganglionar.

## **CONCLUSION**

En presente estudio se encontró una asociación entre la invasión linfovascular como factor de riesgo para desarrollar metástasis ganglionar en cáncer de pene tanto en el análisis crudo como en el análisis ajustado. Como factor asociado a la recidiva de cáncer de pene se encontró que el estadio tumoral y grado histológico son factores de riesgo para recurrencia de esta enfermedad solo en el análisis crudo. Asociado a la mortalidad en el análisis crudo se encuentra que el estadio tumoral y la recidiva son factores de riesgo, en el análisis ajustado no se evidencia asociación significativa.

Por lo tanto en nuestra serie como dato significativo, solo la invasión linfovascular puede considerarse factor predictivo independiente de metástasis ganglionar.

**CONFLICTOS DE INTERES:** ninguno que declarar

**FINANCIACION:** Recursos propios de los autores.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.**

1. Luciano AF, Aguinaldo CN, Ronalsa M, Stenio CZ, Francisco JB, Sampaio SG  
Epidemiologic Study on Penile Cancer in Brazil. International Braz J Urol. 2008; 34 (5): 587-593.
2. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, Pizzocaro G, Windahl T: European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer: Eur Urol. 2004; 46: 1-8.
3. Nordenvall C, Chang ET, Adami HO, Ye W. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. Int J Cancer. 2006;119(4):888-93.

4. Van Howe RS, Hodges FM. The carcinogenicity of smegma: debunking a myth. *Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006; 20(9):1046-54.
5. Dillner J, von KG, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol. Nephrol Suppl* 2000;(205):189-93.
6. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papilloma virus Vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007 Mar;56(RR-2):1-24.
7. Stankiewicz E, Kudahetti SC, Prowse DM, Ktori E, Cuzick J, Ambrosine L et al: HPV infection and immunochemical detection of cell-cycle markers in verrucous carcinoma of the penis. *Mod Pathol* 2009 Sep; 22:1160-8.
8. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol* 2007;107(2 Suppl 1): S24-S26.
9. Ferris DG, Waller JL, Miller J, Patel P, Jackson L, Price GA, Wilson C. Men's attitudes toward receiving the human papilloma virus vaccine. *J Low Genit Tract Dis* 2008 ;12(4):276-81.
10. Gerend MA, Barley J. Human papilloma virus vaccine acceptability among young adult men. *Sex Transm Dis* 2009; 36:58-62.
11. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, Ribeiro KC, Latorre MR, Villa LL. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001 ;15;91(12):5-21.
12. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, Snijders PJ. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006; 119(5):1078-81.
13. Antonio L. Cubilla. The role of pathologic prognostic factors in squamous cell carcinoma of the penis. *World J Urol* 2009; 14(27):169-177.
14. Solsona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Rico JV, 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. *The journal of urology*. 2001; 165: 1506–1509.

15. Slaton JW, Morgenstern N, David A, Misael W, Santos, JR., PherozeT, Jae Y. Ro, Ayala AG, Curtis AP. Tumor stage, vascular invasion and the percentage of poorly differentiated cancer: independent prognosticators for inguinal lymph node metastasis in penil squamous cancer. *The Journal of Urology*. 2001; 165: 1138–1142.
16. Ficarra V, Zattoni F, Artibani W, Fandella A, Martignoni G, Novara G et al. Nomogram predictive of pathological inguinal lymph node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 175:1700–1705.
17. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer*. 1977; 39: 456-66.
18. Leijte JAP, Kroon BK, Valdes RA, Nieweg OE, Horenblas S. reliability and safety of current dynamic sentinel node biopsy for penile carcinoma. *Eur Urol*. 2007 Jul; 52 (1): 170-7.
19. McDougal W. Preeemptive lymphadenectomy markedly improves survival in patiens with cancer of the penis who harbor occult metastases. *jurol*.2005 Mar;173(3):681.
20. Niels MG, Wayne L, Joost AP, TetYap, Maarten PW, Gallee, Corbishley C, Werkhoven EV, Watkin N, Horenblas S. Prognostic Factors for Occult Inguinal Lymph Node Involvement in Penile Carcinoma and Assessment of the High-Risk EAU Subgroup: A Two-Institution Analysis of 342 Clinically Node-Negative Patients *Eur urol*. 2010; (58): 742-747.
21. Caballero C, Barreto J, Riveros M, Cubilla AL. Carcinoma epidermoide de glande peneano: parámetros patológicos predictores de metastasis ganglionar inguinal. *Patol Spain*.2012; 1137–1141.
22. Henriques da Costa W, Almeida R, Borges T, Benigno B, Werneck I, Stênio S, Cardoso G, Lopez A. Prognostic factors in patients with penile carcinoma and inguinal lymph node metástasis *International Journal of Urology*.2015; 22: 669—673.
23. Ficarra V, Zattoni F, Cunisco SC, Galetti TP, Luciani L, Fandella L. Lymphatic and Vascular embolizations are independent predictive variables of inguinal node involvement in patients with squamous cell carcinoma of the penis. *Cancer*.2005;

103: 2507- 2516.

24. Molina Escudero R, Herranz Amo F, Jara Rascón j, Lledó García E, Husillos AlonsoA, Ogaya Piniés G, Navas Martínez C, Hernández Fernández C. Factores predictores de recidiva en el carcinoma epidermoide de pene clinicamente localizado. Archivos Españoles de Urología.2011; (64): 525-532.
25. Novara G, Galfano A, De Marco V, Artibani W, FicarraV. Prognostic factors in Squamous cell carcinoma of the penis. Nat Clin Pract Urol.2007; 4: 140–146.
26. Velazquez EF, Soskin A, Bock A, Cudas R, Barreto JE, Cubilla AI. Positive resection margins in partial penectomies: sites of involvement and proposal of local routes of spread of penil squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol.2004; 28: 384–38 9.
27. Lopez AA, Hidalgo GS, Kowalski LP, Torloni H, Rossi BM, Fonseca FP.Prognostic factors in carcinoma of the penis: multivariate analysis of 145 patients treated with amputation and lymphadenectomy. J Urol. 1996; 156: 1637–1642.
28. Fraley EE, Zhang Z, Manivel C, Niehans CA. The role of inguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. J Urol.2010; 142: 1478–1482.
29. Liu JY, Li YH, Zhang ZL et al. The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penil squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection. World J Urol. 2013; 31: 1519–24.
30. Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. J. Urol. 2010; 184: 1347–53.