



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

UNIDAD DE SERVICIOS DE SALUD - UNISALUD

Factores Clínico-Patológicos Asociados a Compromiso Pélvico En Cáncer De Pene

Elva Yohanna Camacho Duarte

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía – Unidad de Urología
Bogotá, Colombia
2016

Factores Clínico-Patológicos Asociados A Compromiso Pélvico En Cáncer De Pene

Elva Yohanna Camacho Duarte

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Urología

Director:

Dr. Wilfredo Donoso Donoso

Línea de investigación:

Urología

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía – Unidad de Urología
Bogotá, Colombia
2016

A mi esposo, incondicional compañero de residencia.

A mi padre, estandarte y fuerza.

A Tati, por su apoyo permanente.

A José Luis, por ser motivación.

A mis profesores, ejemplo de vida.

A mis compañeros, animadores de momentos difíciles

¡Lo logramos!

RESUMEN

Introducción y objetivo: El cáncer de pene tiene una baja incidencia, rápida progresión y alta tasa de mortalidad a corto y mediano plazo. Sin embargo, se puede ofrecer un tratamiento curativo con cirugía del tumor primario y de la enfermedad ganglionar cuando existe. Se ha intentado obtener herramientas que aproximen cada vez más al diagnóstico real para lograr una selección más acertada del paciente que realmente se beneficia del tratamiento. Buscamos con este trabajo evaluar factores clínico-patológicos relacionados con el compromiso pélvico en esta entidad.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, transversal, con revisión retrospectiva de historias clínicas de 47 pacientes correspondientes a 72 casos de linfadenectomía inguinal en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2008 y 2016 evaluando características generales de la población y variables que puedan estar asociadas al compromiso pélvico.

Resultados: La mayoría de los casos tenían un estadio tumoral T2(52.8%) y N2 (43.1%). El grado histológico tumoral fue predominantemente grado 2(55.6%). La invasión linfovascular del tumor primario se presentó justo en la mitad de los casos. La linfadenectomía pélvica estuvo indicada en el 91.8% por 2 o más ganglios positivos en la cirugía inguinal. De las 30 cirugías pélvicas realizadas, 17 de ellas (56.7%) fueron positivas para compromiso tumoral.

Conclusión: Una clasificación tumoral mayor de T1b, la invasión linfovascular en el tumor primario, y el compromiso en 2 o más ganglios en la linfadenectomía inguinal son factores asociados con mayor riesgo de compromiso ganglionar pélvico en los pacientes con cáncer de pene.

Palabras clave: Escisión del ganglio linfático, neoplasias del pene, metástasis linfática, metástasis pélvica, pene, carcinoma.

ABSTRACT

Background: Penile cancer has a low incidence, rapid progression and high mortality rate in the short and medium term. However, curative treatment with primary tumor surgery and lymph node disease may be offered when it exists. Attempts have been made to obtain tools that increasingly approximate the diagnosis to achieve a more accurate selection of the patient who actually benefits from the treatment. The aim of our study is to evaluate clinical-pathological factors related to pelvic involvement in this pathology.

Methods: A descriptive, cross-sectional study with a retrospective review of clinical records of 47 patients corresponding to 72 cases of inguinal lymphadenectomy at the National Cancer Institute between 2008 and 2016 evaluating general characteristics of the population and variables that may be associated with pelvic involvement.

Results: The vast of cases had a tumor stage T2 (52.8%) and N2 (43.1%). Tumor grade was predominantly grade 2 (55.6%). Lymphovascular invasion of the primary tumor occurred in about half the cases. Pelvic lymphadenectomy was indicated in 91.8% by 2 or more positive nodes in inguinal surgery. 30 pelvic surgeries were performed, 17 of them (56.7%) were positive for tumor involvement.

Conclusion: A tumor grade higher than T1b, lymphovascular invasion in the primary tumor, and involvement in 2 or more lymph nodes in inguinal lymphadenectomy are factors associated with an increased risk of pelvic lymph node involvement in patients with penile cancer.

Key words: Lymph node excision, penile neoplasms, lymphatic metastasis, pelvic metastasis, penis, carcinoma, penile disease, penile cancer.

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	9
1. CÁNCER DE PENE.....	11
1.1 Epidemiología.....	11
1.2 Historia Natural de la Enfermedad	12
1.3 Diagnóstico.....	12
1.4 Clasificación.....	14
1.5 Tratamiento.....	17
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivo general.....	22
2.2 Objetivos secundarios.....	22
3. MÉTODOS.....	23
3.1 Diseño del estudio.....	23
3.2 Tamaño de la muestra	23
3.3 Criterios de inclusión.....	23
3.4 Criterios de exclusión	23
3.5 Definiciones.....	24
3.6 Análisis de datos.....	24
4. RESULTADOS	25
5. DISCUSIÓN.....	30
6. CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA.....	34

LISTA DE TABLAS

Tabla 0.....	16
Tabla 1.....	25
Tabla 2	26
Tabla 3	27
Tabla 4	28
Tabla 5	29

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pene es una entidad maligna con una incidencia que puede variar de acuerdo a la práctica de la circuncisión, a los patrones de higiene, presencia o no de fimosis, número de parejas sexuales, infección por el virus del papiloma humano, exposición al tabaco entre otros factores, siendo baja en países desarrollados, pues se produce con una frecuencia inferior a un caso por cada 100.000 habitantes por año [1] [2]. Aunque el número de casos es un poco mayor en las regiones poco desarrolladas, sigue siendo una patología poco frecuente a la cual se puede ofrecer un tratamiento potencialmente curativo según lo que se conoce de la enfermedad. Sin embargo, ese potencial curativo dependerá del estadio en el cual se trate al paciente dada su progresión rápida y alta tasa de mortalidad a corto y mediano plazo, por lo que es necesario establecer según el contexto epidemiológico y social las indicaciones de cada uno de los eslabones de tratamiento para lograr mayores tasas de curación de acuerdo a la estadificación de la enfermedad en el momento de la presentación.

Se ha reconocido ampliamente que el cáncer de pene tiene una ruta de diseminación por niveles después del compromiso primario, el cual sigue el orden de drenaje linfático de la región genital, llevando inicialmente a un compromiso de la región inguinal con posterior infiltración de las cadenas ganglionares pélvicas. La presencia y el nivel metastásico de la región inguinal son los factores pronósticos más importantes para la supervivencia en los pacientes con cáncer de pene. Cuando existe enfermedad ganglionar, el manejo quirúrgico debe llevarse a cabo dado que es el único tratamiento que puede ser curativo, sin embargo, cada cirugía constituye no solo un riesgo al beneficio sino también a la morbilidad por lo que se ha intentado permanentemente buscar herramientas que nos aproximen con mayor certeza al diagnóstico para lograr

una selección más acertada del paciente que realmente se beneficia de una intervención quirúrgica.

Teniendo en cuenta la escasez de la literatura colombiana acerca de dicha enfermedad dada por su baja incidencia de presentación, se busca con este trabajo evaluar retrospectivamente algunas características de los pacientes con cáncer de pene en nuestra población, las indicaciones dadas para la realización de cirugía pélvica la cual es uno de los tratamientos quirúrgicos con intención curativa en enfermedad avanzada, y evaluar factores clínico-patológicos relacionados con el compromiso pélvico en esta entidad que ayuden a seleccionar de una manera más específica los pacientes que van a obtener un beneficio real de una linfadenectomía pélvica.

1. CÁNCER DE PENE

1.1 Epidemiología

El cáncer de pene representa del 0.4 al 0.6% de todas las neoplasias malignas entre hombres de Estados Unidos y Europa, siendo una enfermedad infrecuente, con una incidencia general menor de 1/100.000 hombres en Europa y Estados Unidos [1] [2], aunque existen países en Europa con una incidencia de 1/100.000 [3]. En Sudamérica, Asia sudoriental y África, tienen una mayor incidencia de cáncer de pene, representando este el 1-2% de las enfermedades malignas en los hombres [3]. El cáncer de pene es común en las regiones con una alta prevalencia de virus de papiloma humano [4], el cual se relaciona con al menos un tercio de los casos. La incidencia de esta entidad aumenta con la edad, teniendo un pico de presentación durante la sexta década de la vida, aunque puede presentarse en hombres más jóvenes [5].

La incidencia del cáncer de pene varía según la práctica de la circuncisión, los patrones de higiene, presencia o no de fimosis, número de parejas sexuales, infección por VPH, exposición al tabaco entre otros factores [1]. La circuncisión elimina la fimosis presente los pacientes con cáncer de pene constituyendo el factor de riesgo que permite la producción eventualmente de cambios irritativos crónicos secundarios al esmegma, el cual se ha propuesto como agente etiológico.

En Colombia no hay datos epidemiológicos acerca de la incidencia y/o prevalencia del Cáncer de pene.

1.2 Historia Natural de la Enfermedad

El cáncer de pene generalmente empieza con una pequeña lesión generalmente en el glándula que puede ser exofítica, plana o ulcerada. Inicialmente la lesión compromete el epitelio y a medida que progresa infiltrará los cuerpos cavernosos y la uretra. La vía de diseminación del cáncer de pene es la circulación linfática con su primera estación en los ganglios inguinofemorales regionales superficiales inicialmente, pero pronto drenarán a los profundos en esta misma área para luego involucrar a los ganglios pélvicos. Los estudios con linfangiografía han demostrado que no hay un drenaje ipsilateral estricto desde el pene hasta la región inguinal y que hay múltiples conexiones cruzadas en el drenaje linfático en todos los niveles[6]. Hasta ahora no hay reporte de diseminación metastásica cruzada de un lado inguinal al otro pélvico. El patrón histológico típico, en la mayoría de los casos escamocelular, lleva con el tiempo a necrosis y sobreinfección tanto de la lesión primaria como de las lesiones ganglionares. Las metástasis a distancia que ocurren solo entre el 1-10% de los casos[7], se van a dar luego de un compromiso ganglionar local completo comprometiendo principalmente pulmón, con menor frecuencia hígado, hueso o cerebro. El cáncer de pene es una enfermedad que se disemina de una forma ordenada por niveles como se ha descrito, lo cual hace que sea muy inusual la presencia de metástasis a distancia sin un compromiso ganglionar local inicial. Es una entidad de progresión relativamente rápida causando la muerte aproximadamente en los dos años siguientes en pacientes no tratados.

1.3 Diagnóstico

El cáncer de pene se presenta usualmente como una lesión evidente, la mayoría de las veces no dolorosa, con crecimiento verrucoso, exofítico o ulcerado que puede ocultarse

tras una fimosis. Es una enfermedad que puede sufrir un retraso en el tratamiento no solo por la demora en la consulta del paciente por vergüenza, miedo, ignorancia y/o negligencia, sino también por dilación del médico en hacer un diagnóstico de una patología infrecuente y repetidamente confundida con infecciones bacterianas y micóticas en el pene que postergan la biopsia.

Generalmente la sobreinfección, la ausencia de respuesta a múltiples manejos médicos prescritos e incluso autorecetados por el paciente y el mal olor es lo que conduce a la consulta inicial. El examen físico debe incluir una palpación detallada que logre evaluar de una forma aproximada la extensión local del tumor. La ecografía puede ayudar a dar información acerca de la infiltración a los cuerpos cavernosos[8][9] o incluso puede tenerse en cuenta la resonancia magnética con una erección inducida como ayuda diagnóstica para definir la presencia de compromiso de los cuerpos cavernosos[10][11] especialmente cuando el plan es un manejo conservador del pene.

Síntomas constitucionales como astenia, pérdida de peso, malestar general se presentan con enfermedad avanzada y secundarios a la sobreinfección asociada, clínica que también puede llevar a la consulta del paciente, siendo todo esto la razón que hace infrecuente la sintomatología por enfermedad metastásica que ocurre tardíamente.

La confirmación del diagnóstico se logra mediante una biopsia que idealmente debe informar acerca de la profundidad de la invasión, la presencia de invasión linfovascular, el grado histológico, sin embargo, el objetivo principal de la biopsia es lograr el diagnóstico histológico de malignidad para obtener un consentimiento informado que permita un manejo quirúrgico radical. A partir del espécimen obtenido en cirugía se deben describir estas características patológicas que pueden diferir con la biopsia hasta

en el 30% de los casos[12] y que van a ser las que van a definir el pronóstico de la enfermedad.

El examen físico de un paciente con diagnóstico de cáncer de pene debe incluir siempre una palpación cuidadosa bilateral de la región inguinal. Si no hay ganglios linfáticos palpables, la probabilidad de enfermedad micrometastásica es alrededor del 25%. En general, los estudios imagenológicos no son útiles para buscar enfermedad ganglionar en regiones inguinales clínicamente normales[13][14][15], aunque sí puede obtenerse alguna utilidad de la ecografía en pacientes con un examen físico difícil como los obesos[16]. Los estudios diagnósticos adicionales de los pacientes con ganglios inguinales no palpables debe realizarse de acuerdo a los factores de riesgo (invasión linfovascular, estadio del tumor primario y grado histológico)[17][18]

De acuerdo con la historia natural de la enfermedad del cáncer de pene, los estudios de extensión en búsqueda de enfermedad metastásica se deben realizar en pacientes con ganglios inguinales palpables[19] y comprenden la tomografía de abdomen y pelvis y la radiografía de tórax para evaluar enfermedad metastásica pulmonar. El PET-CT es una opción para identificar infiltración en ganglios pélvicos y metástasis a distancia[20].

1.4 Clasificación

TNM (2009 TNM clinical and pathological classification of penile cancer)

El sistema de clasificación utilizado es el TNM del 2009. La clasificación clínica del tumor está dada por los hallazgos al examen físico. La palpación de las regiones inguinales es la base para la clasificación clínica de la enfermedad ganglionar, en conjunto con las imágenes obtenidas para estudio de adenopatías pélvicas. Las metástasis son definidas según el resultado de los estudios de extensión. La clasificación patológica es obtenida por el estudio

histológico del tumor primario y del producto de linfadenectomía inguinal y/o pélvica. Además el resultado de patología debe informar acerca del grado de diferenciación del tumor primario el cual va a tener utilidad en el pronóstico y para definir el riesgo de enfermedad ganglionar en pacientes sin adenopatías palpables al examen físico.

Tabla 0. TNM (2009 TNM clinical and pathological classification of penile cancer)[21]

Clasificación clínica	
T - Tumor primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Carcinoma no invasivo
T1	Tumor invade tejido conectivo subepitelial
T1a	Tumor invade tejido conectivo subepitelial sin invasión linfovascular y no es pobremente diferenciado ni indiferenciado (T1G1-2)
T1b	Tumor invade tejido conectivo subepitelial con invasión linfovascular o es pobremente diferenciado o indiferenciado (T1G3-4)
T2	Tumor invade cuerpo esponjoso y/o cuerpo cavernoso
T3	Tumor invade uretra
T4	Tumor invade otras estructuras adyacentes
N - Ganglios Linfáticos Regionales	
Nx	Ganglios linfáticos inguinales no pueden ser evaluados
N0	Ganglios linfáticos inguinales no visibles ni palpables
N1	Ganglio linfático inguinal palpable, móvil, unilateral
N2	Ganglio linfático inguinal múltiple unilateral o bilateral palpable móvil
N3	Masa inguinal fija o linfadenopatía pélvica, unilateral o bilateral
M - Metástasis a Distancia	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Clasificación Patológica	
Las categorías pT corresponden a las categorías T clínicas. Las categorías pN son basadas en la biopsia o en la pieza quirúrgica	
pN - Ganglios linfáticos regionales	
pNx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
pN1	Metástasis intranodal en un solo ganglio linfático inguinal
pN2	Metástasis en ganglios linfáticos inguinales múltiples o bilaterales
pN3	Metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, unilateral o bilateral o extensión extranodal de cualquier ganglio linfático con metástasis
pM - Metástasis a distancia	
pM0	No hay metástasis a distancia
pM1	Metástasis a distancia
G - Grado histopatológico	
Gx	Grado de diferenciación no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3-4	Pobremente diferenciado/indiferenciado

1.5 Tratamiento

1.5.1 Tumor primario

El manejo quirúrgico del tumor primario sigue siendo el patrón de oro en el tratamiento definitivo del cáncer de pene. Las tasas de recurrencia oscilan entre el 0-8%. La cirugía consiste en realizar una penectomía parcial o total dependiendo principalmente del tamaño de la lesión. La recurrencia local tiene poco efecto sobre la supervivencia a largo plazo por lo que se pueden preferir las estrategias conservadoras del pene en los casos en que sea posible[22] lo cual va a tener un resultado favorable para el paciente en términos funcionales y cosméticos siempre intentando lograr el objetivo de la cirugía que es dejar márgenes quirúrgicos negativos, siendo 5 mm un margen oncológicamente seguro[23]

Dentro de los tratamiento conservador está la circuncisión la cual puede ser por sí sola curativa siempre que los márgenes quirúrgicos sean confirmados negativos por histopatología. La glanssectomía y circuncisión en conjunto que constituye otra opción tienen una tasa más baja de recurrencia para el tratamiento de lesiones pequeñas, alrededor del 2%[23].

Existen otras técnicas quirúrgicas también conservadoras pero con menor evidencia como la cirugía micrográfica de Mohs en la cual los márgenes se toman de forma geométrica alrededor de un cono de escisión. Los pocos trabajos realizados utilizando esta técnica han mostrado curación entre el 68% y 79% de los casos, con seguimientos que van desde los 37 meses hasta los 5 años con tasas de recurrencia local de hasta 32% y recurrencia ganglionar inguinal de 8%[24][25].

En caso de diagnóstico histológico de carcinoma in situ, existen opciones médicas como la quimioterapia tópica con imiquimod o 5 fluorouracilo (5-FU), ambos agentes con toxicidad relativamente baja pero con eficacia limitada. Los estudios reportan respuestas de hasta 57%[26]. Dadas las tasas altas de persistencia y recurrencia se requiere una vigilancia estricta y a largo plazo de estos pacientes. Como alternativa quirúrgica en caso de carcinoma in situ, esta el 'resurfacing' del glande que consiste en una abrasión completa del epitelio del glande que se cubre posteriormente con un injerto de piel; es una técnica con pocos estudios los cuales han demostrado recurrencias locales solamente entre el 0 y el 6%[27][28]

1.5.2 Ganglios linfáticos regionales

El compromiso de los ganglios linfáticos inguinales es el factor pronóstico más importante que va a afectar la supervivencia en pacientes con cáncer escamocelular de pene. La linfadenectomía en este caso puede ser curativa dado que la biología del cáncer de pene es tal, que tiene una etapa locorregional prolongada, antes de la diseminación a distancia. Debido a la alta morbilidad que proporciona la cirugía inguinal, que puede superar el beneficio especialmente en los pacientes sin adenomegalias palpables al examen físico y en general sin sintomatología inguinal, la realización de linfadenectomía ha sido discutida en lo concerniente a la selección adecuada de los pacientes frente a una observación cuidadosa, el tipo de cirugía a realizar y las estrategias multimodales para mejorar la supervivencia en los pacientes con enfermedad metastásica ganglionar evidente dada por masas voluminosas.

El manejo de los ganglios linfáticos regionales depende de su estado. En los pacientes con ganglios no palpables (cN0) la enfermedad micrometastásica puede ocurrir aproximadamente en el 25% de los casos dependiendo de una estratificación de riesgo

dada por el estadio y el grado del tumor primario, la presencia o ausencia de invasión linfovascular en el tumor primario, la cual se ha propuesto dado que la estadificación de la enfermedad ganglionar requiere un procedimiento invasivo porque las imágenes no son fiables, dando falsos negativos en caso de ganglios linfáticos pequeños micrometastásicos. Los nomogramas tampoco han resultado confiables para predecir el compromiso ganglionar al igual que la citología por aspiración con aguja fina que también excluye los casos de micrometástasis. Según esta estratificación del riesgo, los tumores de bajo riesgo son las neoplasias superficiales (pTa, pTis). Los tumores pT1 son un grupo heterogéneo, siendo de bajo riesgo si está bien diferenciado (pT1G1), riesgo intermedio en caso de ser moderadamente diferenciado (pT1G2) o de alto riesgo en caso de ser mal diferenciado (pT1G3) incluyendo en este grupo también todas las etapas mayores a pT1G3[29]. La observación de los ganglios linfáticos inguinales conlleva el riesgo de recidiva regional, lo cual afecta la supervivencia del paciente del 90% a menos del 40% con y sin linfadenectomía temprana respectivamente; así que la vigilancia puede recomendarse solo a pacientes de bajo riesgo, con claros signos de alarma y con una adherencia adecuada al seguimiento[30].

Una de las opciones diagnósticas invasivas para pacientes con ganglios no palpables es realizar una linfadenectomía inguinal modificada que consiste en la resección bilateral de los ganglios superficiales y profundos de las zonas centrales y los dos cuadrantes superiores de Daseler. Otra opción es la biopsia dinámica del ganglio centinela que se basa en la teoría de que el drenaje linfático va inicialmente a uno o unos pocos ganglios inguinales antes de lograr una diseminación completa de toda la región inguinal. Se realiza una inyección de Tecnecio-99m alrededor del pene previo al procedimiento, opcionalmente se inyecta azul de metileno también y mediante una gamma-sonda se busca detectar de forma intraoperatoria el ganglio centinela que se logra en el 97% de los casos.

Los pacientes con ganglios linfáticos clínicamente positivos (cN1/cN2), tienen enfermedad metastásica con mayor probabilidad al igual que los pacientes cN3 quienes probablemente requieran tratamiento no solo con cirugía sino también quimioterapia citorreductora. Cuando los ganglios inguinales son palpables pero persiste la duda del compromiso tumoral se puede realizar una citología por aspiración con aguja fina guiada por ecografía[32], pero en general, en los pacientes con ganglios positivos clínicamente está indicada la linfadenectomía inguinal, cirugía que puede llevar a una morbilidad significativa hasta en el 50% de los casos por el daño al drenaje linfático de los miembros inferiores y una cicatrización difícil que puede incluir sobreinfección y necrosis en el sitio operatorio[33].

En los pacientes con una estadificación clínica N3 siempre hay enfermedad metastásica ganglionar por lo que siempre está indicada una linfadenectomía inguinal, sin embargo, es un caso especial en el que se requiere una TAC abdominopélvica y de torax para evaluar la extensión de la enfermedad hacia la pelvis y hacia el tórax. Tienen en general un mal pronóstico con poca probabilidad de curación con el manejo quirúrgico que puede resultar más destructivo que curativo, por lo que estos pacientes deben recibir quimioterapia neoadyuvante antes de la linfadenectomía inguinal[34] [35].

1.5.3 Linfadenectomía pélvica

Esta cirugía está indicada en casos de compromiso pélvico clínico evidenciado por imágenes o según la recomendación dada por la Guía Europea para cáncer de pene del 2016 que se basa en el resultado patológico de la linfadenectomía inguinal: dos o más ganglios linfáticos positivos o un nódulo con extensión extranodal (pN3), recomendación soportada por estudios que han mostrado hasta un 23% de compromiso pélvico en estos casos[21][36][37]. Es una cirugía que puede realizarse simultáneamente con la linfadenectomía inguinal o en un segundo tiempo quirúrgico después de una patología

definitiva. La linfadenectomía pélvica como cualquier otro acto quirúrgico acarrea riesgos que deben ser evaluados frente al beneficio oncológico real, dado que los estudios han mostrado compromiso pélvico solo en un tercio de los pacientes con indicación de esta cirugía según las recomendaciones actuales, por lo que se debe continuar la búsqueda de factores de riesgo que logren con mayor precisión cada vez, la predicción del compromiso metastásico ganglionar de la pelvis.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

Evaluar factores clínico-patológicos asociados al riesgo de compromiso ganglionar pélvico en cáncer escamocelular de pene.

2.2 Objetivos secundarios

- Describir las características y los hallazgos patológicos de los pacientes llevados a linfadenectomía inguinal en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Evaluar las indicaciones de linfadenectomía pélvica en el Instituto Nacional de Cancerología.
- Definir la correlación de lateralidad en compromiso pélvico con compromiso inguinal.

3. MÉTODOS

3.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo.

3.2 Tamaño de la muestra

Se realizó una revisión retrospectiva de las historias clínicas de pacientes con cáncer de pene llevados a linfadenectomía inguinal entre enero de 2008 y septiembre de 2016 en el Instituto Nacional de Cancerología. Cada ingre fue tomada como un caso. Se obtuvo al final 72 casos de linfadenectomía inguinal correspondientes con 47 pacientes que cumplen los criterios de inclusión para el trabajo.

3.3 Criterios de inclusión

Pacientes con cáncer de pene llevados a linfadenectomía inguinal entre enero de 2008 y septiembre de 2016.

3.4 Criterios de exclusión

Pacientes con datos incompletos en la historia clínica del INC.

Ausencia de reporte anatómico-patológico en el sistema del INC.

3.5 Definiciones

- En los casos de realización de linfadenectomía pélvica siempre se realizó cirugía bilateral independientemente del compromiso unilateral o bilateral en la linfadenectomía inguinal.
- En todos los casos de ausencia de reporte de invasión linfovascular fueron tomados como “sin invasión linfovascular” de común acuerdo con servicio de patología.
- Se tuvo en cuenta la Clasificación de grado histopatológico según el Joint Committee on Cancer:

G1: Bien diferenciado

G2: Moderadamente diferenciado

G3: Mal diferenciado

G4: Indiferenciado

3.6 Análisis de datos

Se correlacionaron cada una de las características clínico-patológicas mediante la utilización de tablas de frecuencia, medidas de tendencia central y dispersión, con gráficas de acuerdo al tipo de variable, realizando así un análisis de datos en Microsoft Excel 2015 para los factores asociados a compromiso pélvico en cáncer de pene.

4. RESULTADOS

Se obtuvo un total de 47 pacientes correspondientes a 72 casos de linfadenectomía inguinal. El rango de edad fue de 31 a 83 años con un promedio de 59.3 años. La mayoría de los casos tenían un estadio tumoral T2 (52.8%), seguido en frecuencia por el estadio T3 (20.8%). No hubo en esta serie casos de estadificación T4. En cuanto a la clasificación clínica del estado ganglionar, la mayor parte de los casos fueron clasificados como N2 (43.1%) y solo 5 pacientes como N0 (6,9%). Ningún paciente tuvo enfermedad metastásica a distancia por lo que todos los casos están clasificados como M0 en este estudio. El grado histológico tumoral fue predominantemente grado 2 (55.6%), seguido del grado 1 (36.1%). Solo hubo un caso con clasificación histológica de grado tumoral 4 (1,4%). La invasión linfovascular del tumor primario se presentó justo en la mitad de los casos (ver tabla 1).

Tabla 1. Características de la muestra	
Total de pacientes	47
Total de Ingles	72
Edad promedio	59,3 (31-83)
pT	
Ta	2 (2,8%)
T1a	11 (15,3%)
T1b	6 (8,3%)
T2	38 (52,8%)
T3	15 (20,8%)
T4	0 (0%)
cN	
N0	5 (6,9%)
N1	16 (22,2%)
N2	31 (43,1%)
N3	20 (27,8%)
cM	
M0	72 (100%)
M1	0 (0%)
Grado Histológico	
G1	26 (36,1%)
G2	40 (55,6%)
G3	5 (6,9%)
G4	1 (1,4%)
Invasión linfovascular	
Si	36 (50%)
No	36 (50%)

25 pacientes tuvieron indicación de linfadenectomía inguinal bilateral por lo cual corresponden a 50 casos para nuestro trabajo, siendo la mayoría de los casos (53.2%). El lado menos frecuente fue el derecho con 7 casos (14.9%). El compromiso ganglionar obtenido en la linfadenectomía inguinal fue en la mayoría de los casos 2 o más ganglios (61.1%); el 26.4% de los casos no tuvo ganglios con compromiso tumoral en la cirugía inguinal. En promedio se resecaron 13.5 ganglios en cada caso. En nuestra institución no se informa rutinariamente el compromiso del ganglio de Cloquet en el resultado de patología probablemente porque el cirujano no envía una pieza quirúrgica rotulada como tal, por lo que no tenemos información en la mayoría de los casos (84.7%) y solo en 3 casos fue reportada como positivo (4.2%). La invasión extranodal estuvo presente en la minoría de los casos (18.1%), mientras que el 55.6% no la presentaron (ver tabla 2).

Tabla 2. Linfadenectomía inguinal	
Total de pacientes	47
Total de Ingles	72
Lateralidad	
Única derecha	7 (14,9%)
Única izquierda	15 (31,9%)
Bilateral	25 (53,2%)
Compromiso ganglionar	
0 ganglios	19 (26,4%)
1 ganglio	9 (12,5%)
≥2 ganglios	44 (61,1%)
Promedio ganglios resecados	13,5 (3-27)
Compromiso Cloquet	
Si	3 (4,2%)
No	8 (11,1%)
Sin información	61 (84,7%)
Invasión extranodal	
Si	13 (18,1%)
No	40 (55,6%)

Tabla 3. Linfadenectomía Pélvica	
Indicación	49
≥2 ganglios positivos	45 (91,8%)
Extensión extranodal	2 (4,1%)
Compromiso Cloquet	2 (4,1%)
Linfadenectomías realizadas	30 (61,2%)
Promedio ganglios resecaados	31,1 (6-57)
Compromiso conglomerado ganglionar	3 (10%)
Sin compromiso ganglionar	17 (56,7%)
Compromiso ganglionar	13 (43,3%)
Derecho	2 (15,4%)
Izquierdo	5 (38,5%)
Bilateral	6 (46,2%)
Linfadenectomías no realizadas	19 (37%)
Condición clínica del paciente	7 (36,8%)
No regreso del paciente	5 (26,3%)
En plan de programación	4 (21,1%)
Evidencia de metástasis	1 (5,3%)
Dificultad técnica quirúrgica	2 (10,5%)

En cuanto a los datos obtenidos de linfadenectomía pélvica indicada en 49 casos, el 91.8% por 2 o más ganglios positivos en la cirugía inguinal, 2 de ellos con extensión extranodal y 2 con compromiso del cloquet, no todos fueron llevados a cirugía. Se realizaron 30 linfadenectomías pélvicas correspondientes al 61.2% de las indicadas principalmente porque en la mayoría de los casos (36.8%) la condición clínica del paciente no permitió el manejo quirúrgico, en otros casos (26.3%) el paciente no regresó a la institución por razón desconocida (en la mayoría de los casos no tenemos conocimiento sobre la muerte del paciente), 4 de estas linfadenectomías pélvicas indicadas estaban en plan de programación de cirugía en el momento del cierre del estudio, en 1 paciente fue evidente la enfermedad metastásica a distancia por lo que se cambió el plan de tratamiento a intención paliativa y 2 de las cirugías pélvicas indicadas no se lograron por dificultades técnicas durante el acto quirúrgico, dadas principalmente por el hallazgo de una masa pétreo y fija comprometiendo

los vasos pélvicos. El promedio de ganglios resecaados en la linfadenectomía pélvica fue de 31.1. De las 30 cirugías pélvicas realizadas 17 de ellas (56.7%) fueron positivas para compromiso tumoral, siendo en la mayoría de los casos (46.2%) un compromiso bilateral (ver tabla 3).

Se hizo una correlación de lateralidad del compromiso inguinal y pélvico encontrando que de los pacientes con compromiso bilateral en la linfadenectomía inguinal 1 tuvo compromiso derecho y 2 compromiso izquierdo en la cirugía pélvica, mientras que 5 correspondieron también con un compromiso bilateral en la pelvis. Hubo un caso de compromiso pélvico contralateral con respecto a la linfadenectomía inguinal, con un resultado positivo izquierdo en la pelvis de una cirugía indicada por compromiso inguinal derecha (ver tabla 4).

Tabla 4. Correlación de lateralidad de compromiso inguinal y pélvico

L. Inguinal \ L. Pélvica		Derecho	Izquierdo	Bilateral
		Solo derecho (Ingles)	1	1
Solo Izquierdo (Ingles)	0	0	0	
Bilateral (Pacientes)	1	2	5	

El análisis muestra que tener una estadificación del tumor primario mayor o igual a T1b, 2 o más ganglios positivos en la linfadenectomía inguinal o invasión linfovascular en el tumor son factores que aumentan el riesgo de compromiso pélvico en cáncer de pene. No hubo un mayor riesgo de compromiso pélvico según el grado histológico tumoral, el tamaño de los ganglios, la bilateralidad del compromiso o el compromiso tumoral (ver tabla 5).

Tabla 5. Factores relacionados con compromiso pélvico		
	Ganglios pélvicos positivos	Ganglios pélvicos negativos
Compromiso extranodal	4/13 (30,8%)	5/17 (29,4%)
Compromiso inguinal bilateral	5/13 (38,5%)	6/17 (35,3%)
Invasión linfovascular	7/13 (53,8%)	8/17 (47,1%)
Estadificación tumoral		
< T1b	1/13 (7,7%)	8/17 (47,1%)
≥ T1b	12/13 (92,3%)	8/17 (47,1%)
≥2 ganglios positivos	13/13 (100%)	14/17 (82,4%)
Grado histológico		
Bien-moderadamente diferenciado	11/13 (84,6%)	17/17 (100%)
mal diferenciado - indiferenciado	2/13 (15,4%)	0/17 (0%)
Ganglios comprometidos ≥ 30 mm	5/13 (38,5%)	8/17 (47,1%)

5. DISCUSIÓN

Las indicaciones de linfadenectomía pélvica en pacientes con cáncer de pene siguen siendo discutidas. Su realización se justifica actualmente en que aproximadamente del 20 al 25% de los pacientes con compromiso inguinal tienen compromiso pélvico, sin embargo queda una proporción no despreciable de pacientes, (la mayoría) que podrían ahorrarse esta cirugía pélvica. Lograr una adecuada estratificación del riesgo para compromiso ganglionar pélvico representa una necesidad clínica. Los estudios imagenológicos tienen una alta especificidad pero con una sensibilidad muy limitada. La información clínica y patológica puede estar asociada al compromiso pélvico. Anne P. Lont y colaboradores[39] reportaron en 2005 el grado histopatológico 3 o 4 y el compromiso inguinal en dos o más ganglios como predictores del compromiso pélvico en 102 pacientes sometidos a linfadenectomía inguinal, lo cual es congruente con nuestros resultados. Giovanni Lughezzani y colaboradores [40] mostraron en su trabajo publicado en 2013 que los pacientes que realmente se benefician de una linfadenectomía pélvica son aquellos con compromiso en 3 o más ganglios de la patología inguinal obtenida, en casos de invasión extranodal y cuando hay un tamaño de los ganglios inguinales mayor de 30 mm y que probablemente en los pacientes sin estos tres factores podría evitarse la linfadenectomía pélvica, sin embargo; esto supone un umbral más alto en cuanto a la cantidad de ganglios positivos en la región inguinal que disminuiría la cantidad de cirugías pélvicas innecesarias pero con el riesgo consecuente de subtratamiento a algunos pacientes.

Kamran Zargar-Shoshtari y colaboradores[41], publicaron un trabajo en 2015 con el objetivo de evaluar predictores de compromiso pélvico bilateral en cáncer de pene, logrando reunir la revisión de 83 pacientes sometidos a linfadenectomía inguinal

bilateral de 4 instituciones europeas. 64 pacientes fueron sometidos a linfadenectomía pélvica bilateral encontrando un 25% de casos con compromiso pélvico. Los factores asociados que encontraron fueron incluso un límite mucho mayor en cuanto a la cantidad de ganglios: 4 o más ganglios comprometidos en la linfadenectomía inguinal bilateral.

Jian-Ye Liu y colaboradores[42] también buscaron evaluar predictores de compromiso pélvico en cáncer de pene revisando 146 pacientes sometidos a linfadenectomía inguinal bilateral y encontraron que los factores asociados a un mayor riesgo de compromiso ganglionar en la pelvis fueron la invasión linfovascular, y el compromiso extranodal.

Por ser un centro de referencia nacional, nuestro trabajo tiene un buen número de casos, en el que se confirma la importancia de la estadificación del tumor primario, el número de ganglios positivos en la linfadenectomía inguinal y la invasión linfovascular como los factores más importantes para predecir el riesgo de compromiso pélvico. Una de las limitaciones consiste en que no se envía marcado de forma rutinaria el ganglio de Cloquet que podría ser un factor clave en la predicción del compromiso pélvico. También hubo unos pocos casos en los que el reporte de patología se dio como conglomerado ganglionar sin realizar un conteo claro de los ganglios linfáticos. Un factor a tener en cuenta en trabajos futuros podría ser el compromiso medido como densidad ganglionar en la linfadenectomía inguinal. Fue muy llamativo encontrar en el trabajo un paciente con compromiso pélvico contralateral al compromiso inguinal dado que no hay reportes en la literatura que demuestren drenaje linfático cruzado desde la ingle hacia la pelvis, lo cual podría ser también motivo de evaluación a futuro.

En definitiva, son todavía muy discutidas las indicaciones de linfadenectomía pélvica y los factores asociados a compromiso en la pelvis y es probable que el umbral bajo de 2

ganglios positivos en la linfadenectomía inguinal sea una medida adecuada en aras de lograr la curación en el 25% de pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía pélvica, sin embargo esto continuará resultando en un sobretratamiento para los pacientes que no la requieren entretanto no se logre establecer con mayor especificidad los factores que pronostiquen con mayor certeza la positividad de las cadenas ganglionares pélvicas.

6. CONCLUSIONES

El cáncer de pene es una entidad poco frecuente y aunque en nuestra institución se diagnostica en un estadio avanzado, generalmente T2N2, en la mayoría de los casos no hay metástasis sistémica por lo que pueden proponerse tratamientos con intención curativa.

Las indicaciones de linfadenectomía pélvica en cáncer de pene en el Instituto Nacional de Cancerología están dadas por los hallazgos patológicos de la linfadenectomía inguinal: más de 2 ganglios comprometidos, extensión extranodal en al menos un ganglio o compromiso del ganglio de Cloquet; sin embargo, debemos estandarizar estos parámetros para lograr evaluar con mayor certeza los factores asociados con compromiso pélvico, en especial la rotulación del ganglio de Cloquet durante el envío a patología del espécimen quirúrgico y el recuento ganglionar y la medida de los nódulos por parte de patología en el 100% de las piezas quirúrgicas.

Aunque no se ha demostrado en estudios previos, hemos encontrado en nuestro trabajo un caso de compromiso pélvico contralateral en correlación al compromiso inguinal, lo cual sugiere que el drenaje linfático desde la ingle hacia la pelvis podría tener cruces y no ser estrictamente ipsilateral como lo hemos supuesto siempre, siendo esto un motivo para futuras investigaciones.

Una clasificación tumoral mayor de T1b, la invasión linfovascular en el tumor primario, y el compromiso en 2 o más ganglios en la linfadenectomía inguinal son definitivamente factores asociados con mayor riesgo de compromiso ganglionar pélvico en los pacientes con cáncer de pene.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Penile carcinoma: a challenge for the developing world. *Lancet Oncol* 2004; 5:240–7.

[2] Chaux A, Netto GJ, Rodríguez IM, Barreto JE, Oertell J, Ocampos S, et.al. Epidemiologic profile, sexual history, pathologic features, and human papillomavirus status of 103 patients with penile carcinoma. *World J Urol*, 2013. 31: 861. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22116602>

[3] Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. IARC Scientific Publication No. 155. Vol. Vol III. 2002, The International Agency for Research on Cancer, 150 cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France.

[4] Backes DM, Kurman RJ, Pimenta JM, Smith JS. Systematic review of human papillomavirus prevalence in invasive penile cancer. *Cancer Causes Control*. 2009 May;20(4):449-57. doi: 10.1007/s10552-008-9276-9

[5] Barnholtz-Sloan JS, Maldonado JL, Pow-sang J, Giuliano AR. Incidence trends in primary malignant penile cancer. *Urol Oncol*. 2007 Sep-Oct;25(5):361-7. DOI:10.1016/j.urolonc.2006.08.029

[6] Cabanas RM. Anatomy and biopsy of the sentinel lymph nodes. *Urol Clin North Am*. 1992 May;19(2):267-76.

[7] Pettaway CA, Pagliaro L, Theodore C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. *Urology*. 2010 Aug;76(2 Suppl 1):S58-65. doi: 10.1016/j.urology.2010.03.082

[8] Bertolotto M, Serafini G, Dogliotti L, Gandolfo N, Gandolfo NG, Belgrano M et.al. Primary and secondary malignancies of the penis: ultrasound features. *Abdom Imaging*. 2005 Jan-Feb;30(1):108-12

[9] Lont AP, Besnard AP, Gallee MP, van Tinteren H, Horenblas S. A comparison of physical examination and imaging in determining the extent of primary penile carcinoma. *BJU Int*. 2003 Apr;91(6):493-5

[10] Kayes O, Minhas S, Allen C, Hare C, Freeman A, Ralph D The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol*. 2007 May;51(5):1313-8; discussion 1318-9. Epub 2006 Nov 13. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.11.014

[11] Petralia G, Villa G, Scardino E, Zoffoli E, Renne G, de Cobelli O, et.al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med*. 2008 Jun;113(4):517-28. doi: 10.1007/s11547-008-0273-6. Epub 2008 May 13. DOI:10.1007/s11547-008-0273-6

[12] Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2004 Apr;12(2):139-46.

[13] Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol*. 2008 Jan;18(1):105-10. DOI:10.1097/MOU.0b013e3282f151fd

[14] Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int*. 2009 Sep;104(5):640-4. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08450

[15] Schlenker B, Scher B, Tiling R, Siegert S, Hungerhuber E, Gratzke C, Tilki D, et.al. Detection of inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma by 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: a prospective single-center study. *Urol Oncol*. 2012 Jan-Feb;30(1):55-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.10.012

[16] Krishna RP, Sistla SC, Smile R, Krishnan R et.al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*. 2008 May;36(4):212-7. DOI:10.1002/jcu.20420

[17] Alkatout I, Naumann CM, Hedderich J, Hegele A, Bolenz C, Jünemann KP, et.al. Squamous cell carcinoma of the penis: predicting nodal metastases by histologic grade, pattern of invasion and clinical examination. *Urol Oncol*. 2011 Nov-Dec;29(6):774-81. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.10.014

[18] Graafland NM, Lam W, Leijte JA, Yap T, Gallee MP, Corbishley C et.al. 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 Nov;58(5):742-7. doi: 10.1016/j.eururo.2010.08.015.

[19] Zhu Y, Zhang SL, Ye DW, Yao XD, Jiang ZX, Zhou XY. Predicting pelvic lymph node metastases in penile cancer patients: a comparison of computed tomography, Cloquet's node, and disease burden of inguinal lymph nodes. *Onkologie*. 2008 Feb;31(1-2):37-41. doi: 10.1159/0000112462

[20] Graafland NM, Leijte JA, Valdés RA, Hoefnagel CA, Teertstra HJ, Horenblas S. Scanning with 18F-FDG-PET/CT for detection of pelvic nodal involvement in inguinal node-positive penile carcinoma. *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):339-45. doi: 10.1016/j.eururo.2009.05.016

[21] Hakenberg O.W., Compérat E, Minhas S, Necchi A, Protzel C, Watkin N, EAU guidelines on penile cáncer. European Association of Urology 2016. <http://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>

[22] Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol*. 2008 Jul;54(1):161-8. Doi:10.1016/j.eururo.2008.04.016

[23] Philippou P, Shabbir M, Malone P, Nigam R, Muneer A, Ralph DJ et.al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*. 2012 Sep;188(3):803-8. doi: 10.1016/j.juro.2012.05.012

[24] Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am*. 1992 May;19(2):291-304

[25] Shindel AW, Mann MW, Lev RY, Sengelmann R, Petersen J, Hruza GJ et.al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*. 2007 Nov;178(5):1980-5. DOI:10.1016/j.juro.2007.07.039

[26] Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJ, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*. 2012 Nov;62(5):923-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.052

[27] Hadway P, Corbishley CM, Watkin NA Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int*. 2006 Sep;98(3):532-6. DOI:10.1111/j.1464-410X.2006.06368.x

[28] Corbishley CM, Tinwell B, Kaul A, Ayres B, Watkin NA Glans resurfacing for precancerous and superficially invasive carcinomas of the glans penis: Pathological specimen handling and reporting. *Semin Diagn Pathol*. 2015 May;32(3):232-7. doi:10.1053/j.semdp.2014.12.016

[29] Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnescky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*. 2008 May 1;97(6):487-95. doi: 10.1002/jso.20980

[30] Schlenker B, Tilki D, Gratzke C, Seitz M, Reich O, Schneede P, et.al. Intermediate-differentiated invasive (pT1 G2) penile cancer—oncological outcome and follow-up. *Urol Oncol*. 2011 Nov-Dec;29(6):782-7. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.08.022

[31] Lam W, Alnajjar HM, La-Touche S, Perry M, Sharma D, Corbishley C, et.al. Dynamic Sentinel Lymph Node Biopsy in Patients with Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Penis: A Prospective Study of the Long-Term Outcome of 500 Inguinal Basins Assessed at a Single Institution. *Eur Urol.* 2013 Apr;63(4):657-63. doi: 10.1016/j.eururo.2012.10.035

[32] Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewansangtong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1225-8. DOI:10.1111/j.1464-410X.2006.06159.x

[33] Stuver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol.* 2013 Sep;64(3):486-92. doi:10.1016/j.eururo.2013.02.037

[34] Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol.* 1988;27(6b):823-4.

[35] Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol.* 2007 Apr;177(4):1335-8. DOI:10.1016/j.juro.2006.11.038

[36] Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, BIASONI D, Stagni S. The relationship between characteristics of inguinal lymph nodes and pelvic lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: a single institution experience. *J Urol.* 2014 Apr;191(4):977-82. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.140

[37] 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 Oct;184(4):1347-53. doi: 10.1016/j.juro.2010.06.016

[38] Graafland NM, Teertstra HJ, Besnard AP, van Boven HH, Horenblas S. Identification of high risk pathological node positive penile carcinoma: value of preoperative computerized tomography imaging. *J Urol.* 2011 Mar;185(3):881-7. doi:10.1016/j.juro.2010.10.058

[39] Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic Lymph Node Dissection for Penile Carcinoma: Extent of Inguinal Lymph Node Involvement as an Indicator for Pelvic Lymph Node Involvement and Survival. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):947-52; discussion 952. DOI:10.1016/j.juro.2006.10.060

[40] Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, Piva L, BIASONI D, Stagni S, et.al. The Relationship between Characteristics of Inguinal Lymph Nodes and Pelvic Lymph Node Involvement in Penile Squamous Cell Carcinoma: A Single Institution Experience. *J Urol.* 2014 Apr;191(4):977-82. doi: 10.1016/j.juro.2013.10.140

[41] Zargar-Shoshtari K, Djajadiningrat R, Sharma P, Catanzaro M, Zhu Y, Nicolai N, et.al. Establishing Criteria for Bilateral Pelvic Lymph Node Dissection in the Management of Penile Cancer: Lessons Learned from an International Multicenter Collaboration. *J Urol.* 2015 Sep;194(3):696-701. doi: 10.1016/j.juro.2015.03.090

[42] Liu JY, Li YH, Zhang ZL, Yao K, Ye YL, Xie D. The risk factors for the presence of pelvic lymph node metastasis in penile squamous cell carcinoma patients with inguinal lymph node dissection. *World J Urol.* 2013 Dec;31(6):1519-24. doi: 10.1007/s00345-013-10244