



Guía para el diagnóstico
y tratamiento del
cáncer de pene



SAU 2022

SAU

INVITADOS

- Dr. Leandro Capiel
- Dr. Gustavo Córdoba Ferrari
- Dr. Felipe Palazzo
- Dr. Jorge Palazzo

TEMAS

1. Epidemiología
 2. Factores de Riesgo
 3. Estadificación
 4. Evaluación diagnóstica
 5. Biopsia
 6. Manejo Terapéutico
 7. Seguimiento
- Anexo 1: Manejo del tratamiento sistémico del cáncer de pene
 - Anexo 2: Manejo del tratamiento radiante en cáncer de pene
 - Anexo 3: Anatomía Patológica

1- Epidemiología

El cáncer de pene es una neoplasia poco frecuente, sobre todo en países desarrollados de Europa y Estados Unidos, afectando principalmente a hombres mayores de 50 años; representa, por ejemplo, menos del 1 % de los tumores malignos en hombres en Estados Unidos¹. Sin embargo, su incidencia es más significativa en algunos países de África, Asia y América del Sur, donde llega a constituir un importante problema de salud pública; podemos citar a Brasil, donde se ubica como el cuarto tumor más común entre los hombres, con registros de incidencia que varían entre 2.8 y 6.8 cada 100.000 individuos; en Uganda e India representa entre el 10-20 % de todas las neoplasias, mientras que en el norte de la Argentina presenta una incidencia elevada: 3.38 cada 100.000 habitantes ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾. Factores raciales y étnicos parecen influir también, en Estados Unidos la mayor incidencia se observó en la población blanca hispana (1.01/100.000), mientras que en los afroamericanos (0.62/100.000) y blancos no-hispanos (0.51/100.000) fue menor⁷.

2- Factores de Riesgo

Diversos factores de riesgos han sido descriptos en relación al cáncer de pene, siendo los más frecuentes la fimosis, inflamaciones crónicas del pene (balanopostitis), liquen escleroso, tabaquismo, promiscuidad sexual y edad de la primera relación sexual, condiciones pobres de higiene, bajo nivel socio-económico, infecciones por Virus del Papiloma Humano (HPV), obesidad, exposición a rayos ultravioletas, escaso nivel cultural, entre otros.⁸

2.1- Fimosis. Es uno de los factores de riesgo más importantes, ya que se encuentra presente en porcentajes elevados de hombres con cáncer de pene (25-75%), debido a la irritación crónica que ocasiona. Algunos datos a tener en cuenta relacionados a la fimosis: la circuncisión neonatal reduce el riesgo de padecer cáncer de pene, la baja incidencia observada en la población judía (0.3/100.000/año), los hombres circuncidados en edad adulta no tienen ningún beneficio protector contra el cáncer peniano.

2.2- Infección por HPV. La incidencia de cáncer de pene está directamente relacionada con la prevalencia de Virus del Papiloma Humano (HPV) en la población, un tercio de los casos son atribuidos a infecciones por subtipos oncogénicos del HPV, siendo los más comunes el 16 (72%) y 18^{9,10}. Se detectó ADN de HPV en 70-100 % de las neoplasias intraepiteliales y en 30-40 % de cáncer invasor de pene; sin embargo, la relación HPV/cáncer de pene varía según la variante histológica siendo más frecuente en los tipo basaloide (76 %) y mixto basaloide-verrugoso (82%)⁸.

El efecto protector de la vacuna contra el HPV debe ser considerado, sobre todo en áreas con alta incidencia de cáncer de pene y de infecciones por este virus. Los hombres que sufren infecciones por HPV desarrollan anticuerpos en el 10 % de los casos, en tanto que casi el 100 % de los vacunados generan anticuerpos.¹¹

3- Estadificación

La clasificación TNM de la UICC (Union for International Cancer Control) de 2016 para cáncer de pene⁽¹²⁾ nos muestra importantes detalles a tener en cuenta a la hora de planificar el tratamiento y evaluar el pronóstico de los pacientes; por ejemplo divide a T1 en dos grupos de riesgo dependiendo de la presencia o no de invasión linfovascular y del grado de diferenciación celular. Clasifica como T2 al tumor que invade cuerpo esponjoso y como T3 al que invade cuerpo cavernoso, sabiendo que esto incide en el pronóstico de la enfermedad y remarca los distintos estadios de compromiso ganglionar (pN). Cabe mencionar que en esta clasificación TNM también hay lugar para los distintos grados de diferenciación celular (Tabla 1).

Tabla 1: Clasificación TNM clínico-patológica de Cáncer de Pene

T - Tumor Primario	
Tx	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Ta	Carcinoma verrugoso no invasivo
T1	Tumor invade tejido conectivo subepitelial
T1a	Tumor invade tejido conectivo subepitelial sin compromiso linfovascular y no es pobremente diferenciado
T1b	Tumor invade tejido conectivo subepitelial con compromiso linfovascular o es pobremente diferenciado
T2	Tumor invade cuerpo esponjoso con o sin invasión de uretra
T3	Tumor invade cuerpo cavernoso con o sin invasión de uretra
T4	Tumor invade otras estructuras adyacentes
N - Ganglios Linfáticos Regionales	
Nx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de ganglios inguinales agrandados, visibles o palpables
N1	Ganglio inguinal palpable, único, unilateral y móvil
N2	Ganglios inguinales palpables, móviles, múltiples o bilaterales
N3	Ganglios inguinales fijos o adenopatías pelvianas, unilaterales o bilaterales
M - Metástasis a distancia	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Clasificación Patológica	
La nomenclatura <i>pT</i> corresponden a las categorías T clínicas	
La nomenclatura <i>pN</i> está basada en biopsia o escisión quirúrgica	
pN - Ganglios Linfáticos Regionales	
pNx	Ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
pN0	Sin compromiso metastásico en ganglios linfáticos regionales
pN1	Metástasis en uno o dos ganglios inguinales, unilaterales
pN2	Metástasis en más de dos ganglios inguinales unilaterales o en ganglios inguinales bilaterales
pN3	Metástasis en ganglio (s) pelviano (s), compromiso extraganglionar uni o bilateral, o extensión metastásica a ganglios regionales
pM - Metástasis a distancia	
pM1	Metástasis a distancia confirmada microscópicamente (<i>por anatomía patológica</i>)
G - Grado Histológico	
Gx	Grado de diferenciación no puede ser evaluado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

4- Evaluación diagnóstica

4.1 – Examen físico. Las tasas de curación del cáncer de pene son elevadas, casi 80 %, cuando es diagnosticado de manera temprana y en estadios iniciales; sin embargo, el compromiso ganglionar es un indicador de mal pronóstico en cuanto a sobrevida de estos pacientes.

La evaluación semiológica de estos hombres es de gran importancia; el examen físico es mandatorio ya que la lesión primaria es generalmente notoria y la presencia de fimosis puede ocultar la misma; no debe omitirse la palpación de las regiones inguinales para evaluar el compromiso ganglionar. Esta primera conducta diagnóstica nos aporta valiosa información: tamaño, morfología y localización de la lesión del pene, características macroscópicas, extensión local de la lesión, presencia o no de adenopatías, número de ganglios palpables, fijos o móviles, entre otros datos de relevancia.

4.2 – Ecografía. El uso de la ecografía para evaluar la lesión del pene resulta útil para detectar infiltración de cuerpos cavernosos. Si el examen de la ingle no muestra ganglios palpables las posibilidades de hallar micrometástasis son bajas (25%), por lo tanto no se deben solicitar estudios por imágenes en forma rutinaria. En la evaluación inguinal, la ecografía sólo estará indicada en aquellos casos donde la ausencia de compromiso ganglionar a través del examen físico sea dudosa debido a la contextura del paciente (por ejemplo: obesidad); el aumento de tamaño y la ausencia del hilo de los ganglios linfáticos tienen una elevada especificidad¹³.

4.3 – Tomografía Axial Computada (TAC). La TAC no tiene indicación en la evaluación de la lesión peneana, como así tampoco en la detección de micrometástasis en los pacientes con ingle clínicamente normal¹⁴. En el caso de detectar ganglios palpables, agrandados, fijos o no, existen altas probabilidades de enfermedad metastásica ganglionar; en esta situación la solicitud de estudios por imágenes no cambiaría el manejo terapéutico del paciente, o sea que la TAC no se debería solicitar para el estudio de la región inguinal clínicamente positiva. Sin embargo, en estos casos (ingle positiva) si sería de utilidad una TAC de pelvis para evaluar ganglios pelvianos y ante la sospecha de compromiso metastásico sistémico en estos mismos pacientes, se debe solicitar TAC de Tórax y Abdomen.

4.4 – Resonancia Magnética Nuclear (RMN). La utilidad de la RMN para evaluar la invasión de uretra o cuerpos cavernosos está probada, presentando altos porcentajes de sensibilidad y especificidad: 62.5% y 82.1% (uretra) y 82.1% y 73.6% (cuerpos cavernosos); un detalle técnico a tener en cuenta es que la RMN debe realizarse con erección inducida farmacológicamente^{15, 16, 17}. La RMN no tiene indicación en el estudio de la región inguinal en pacientes que no tienen ganglios palpables en esa zona¹⁴.

4.5 – Tomografía por Emisión de Positrones (PET-TC). En la evaluación imagenológica de pacientes con ingle semiológicamente negativa el PET-TC 18 FDG tiene una utilidad limitada, ya que sólo detecta metástasis ganglionares mayores a 10 mm^{18, 19}; sin embargo, tiene una alta sensibilidad (88-100%) y especificidad (98-100%) en la detección de metástasis ganglionares en hombres con adenopatías palpables^{19, 20}. El PET-TC aparece también como una opción para la estadificación del paciente con sospecha de metástasis a distancia²¹.

4.6 –EcoDoppler. El Ecodoppler de pene puede ser solicitado para evaluar infiltración de cuerpos cavernosos, teniendo mayor exactitud que la RMN²².

5- Biopsia

La biopsia de la lesión penéana debe realizarse siempre, ya sea ante situaciones dudosas o ante presentaciones macroscópicas típicas de cáncer de pene; es importante contar con la confirmación anatómo-patológica antes del tratamiento local. Esto, sin dudas, ayuda a planificar la terapéutica (resección, láser, radioterapia, etc).

La biopsia puede ser escional o con punch, teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra puede incidir en la información (grado tumoral, invasión linfovascular) que el patólogo puede obtener de la misma; un estudio mostró que en sólo un 3,5% de los especímenes analizados falló la detección de cáncer, sin embargo, con tamaños de muestras de 0,1 cm en el 91% de los casos fue difícil establecer la invasión en profundidad, y el grado de diferenciación celular no coincidió con la pieza operatoria final en un 30% de los pacientes²³. Por lo tanto, a pesar de que las dos técnicas de biopsia son válidas, se podría reservar el punch para lesiones superficiales y utilizar las biopsias escionales en tumores más grandes, en los cuales sea necesario obtener información más completa (grado de invasión, diferenciación celular, etc).

La biopsia intraoperatoria por congelación permite confirmar la presencia de márgenes quirúrgicos libres de tumor; a pesar de no existir un consenso claro en cuanto a la profundidad, se recomienda obtener 3-5 mm sin carcinoma para clasificar como negativo al margen de resección^{24,25,26}. La utilización de esta técnica puede reducir las tasas de recurrencias^{27,28}. La Asociación Europea de Urología (EAU) sugiere utilizar un enfoque diferenciado basado en el grado celular, con 3 mm para el grado uno, 5 mm para el grado dos y 8 mm para grado tres⁸.

6- Manejo Terapéutico

6.1 – Tratamiento del tumor primario. Al realizar el tratamiento del tumor primario se busca realizar una resección completa de la lesión, tratando de ser lo más conservador posible pero sin que esto comprometa el control oncológico de la enfermedad. A pesar de que ningún tratamiento de la lesión local del pene demostró ser superior, se recomienda realizar alguna técnica de preservación del órgano, con la cual el paciente logra buenos resultados oncológicos, estéticos y funcionales. Entre las alternativas de tratamiento local para lesiones pequeñas se encuentran terapias radiantes (braquiterapia o radioterapia externa), cirugía y ablación con láser. Si se realiza resección quirúrgica, es necesario obtener márgenes negativos en la pieza operatoria⁸. La recurrencia local tiene baja influencia en la supervivencia de pacientes con cáncer de pene, lo cual avala el uso de técnicas de preservación del órgano²⁹.

6.1.a – Tratamiento de la lesión superficial no-invasiva (PeIN). La utilización de agentes quimioterápicos de aplicación tópica, como 5-Fluoruracilo (5-FU) o Imiquimod, está indicada para estas lesiones; siendo recomendable circuncidar previamente a los pacientes candidatos a este tra-

tamiento⁸. Tener presente la necesidad de seguimiento estricto, incluso con biopsia si fuese necesario. Se registran porcentajes de respuesta completa en más de 57% de los casos de portadores de PeIN, y 74% de los pacientes tratados con circuncisión y 5-FU no tuvieron recaídas³⁰. No se debe repetir tratamiento tópico si el mismo no fue efectivo. Los tratamientos con Láser aparecen también como alternativas terapéuticas efectivas, ya sea láser CO₂ o Nd:YAG(neodymium:yttrium-aluminium-garnet)³¹⁻³⁴; al igual que en los tratamiento tópicos, es necesario realizar controles frecuentes y biopsia de la zona tratada para control evolutivo. La técnica de reepitelización glandelar es una opción válida como tratamiento primario de PeIN o ante el fracaso de las otras alternativas, tópicos o Láser⁸. La cirugía micrográfica de Mohs puede ser tenida en cuenta para estos pacientes, se reportan índices de curación cercanos al 95% en algunos reportes³⁵.

6.1.b – Tratamiento de la lesión invasora confinada al Glande (T1-T2). Se debe plantear tratamiento de preservación del órgano en los pacientes con lesiones invasoras pequeñas y localizadas. La circuncisión está indicada en caso de tumores localizados en glande y en tumores de prepucio; otras alternativas quirúrgicas conservadoras son la escisión local y la glandectomía, total o parcial. Recordar, en el uso de estas técnicas quirúrgicas, la importancia de usar la biopsia por congelación para evaluar los márgenes quirúrgicos. También se debe tener presente la posibilidad de indicar terapias radiantes, externa o braquiterapia; y, en lesiones pequeñas, láser. En la elección del tratamiento hay que tener en cuenta el tamaño del tumor, la histología, el estadio y el grado de diferenciación celular, la localización (especialmente en relación con el meato) y la preferencia del paciente⁸.

6.1.c – Tratamiento del carcinoma invasor de pene (T2-T4).

6.1.c.I – Tratamiento del carcinoma invasor limitado al glande con o sin compromiso uretral (T2). Está indicada la glandectomía total, de ser factible con alguna técnica de reepitelización³⁶; constituyen también opciones de tratamiento la radioterapia y la penectomía parcial cuando la cirugía reconstructiva no pueda llevarse a cabo^{8,37}. **6.1.c.II – Tratamiento del carcinoma invasor de cuerpo cavernoso con o sin compromiso uretral (T3).** Se recomienda como primera opción la penectomía parcial o la glandectomía radical con resección distal de cuerpos cavernosos, con técnica reconstructiva en ambos casos, de ser posible^{26,38}. La terapia radiante, en casos seleccionados, es una opción.

6.1.c.III – Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada con invasión de estructuras adyacentes (T4). El tratamiento recomendado en estos casos es la penectomía total con realización de meato (uretostomía) perineal o penectomía parcial ampliada; si se indica esta última opción, tener en cuenta que la cirugía debería garantizar al paciente la posibilidad de orinar en posición de pie y poder dirigir el chorro miccional sin necesidad de retraer el escroto, de no ser factible se debe realizar uretostomía perineal²⁶. En pacientes con tumores localmente avanzados y ulcerados se puede indicar quimioterapia adyuvante; y en ciertos casos puede considerarse realizar quimioterapia adyuvante o radioterapia paliativa⁸.

6.1.c.IV – Tratamiento de la recidiva local luego de cirugía conservadora. En estos casos se puede realizar una segunda cirugía conservadora del pene, si no existe invasión de cuerpos cavernosos^{26,38-40}. La penectomía total o parcial están indicadas cuando la recurrencia tumoral es voluminosa y/o de alto grado de indiferenciación celular⁴¹.

6.2 – Manejo de los ganglios linfáticos regionales. El correcto manejo de los ganglios linfáticos regionales es decisivo para la supervivencia del paciente. Las estaciones de drenaje linfático del pene son los ganglios linfáticos inguinales, seguidos de los ganglios linfáticos pélvicos. Los ganglios linfáticos inguinales superficiales y profundos son el primer grupo ganglionar en verse comprometido por el cáncer de pene, uni o bilateralmente²⁹. El ganglio inguinal “centinela”, es decir, el primero afectado por la diseminación linfática, está ubicado en la zona media superior o, en menor medida, en la zona inguinal central³⁰. El compromiso de los ganglios pélvicos no ocurre sin metástasis en los ganglios linfáticos inguinales ipsilaterales^{39, 42}; la diseminación metastásica cruzada, desde una ingle hasta la pelvis contralateral, no ha sido reportada⁸. Cuando los ganglios afectados son retroperitoneales (paraaórticos o paracavos) debemos clasificar a la enfermedad como metastásica sistémica¹². Esta breve reseña anatómica nos ayuda a entender que la curación se puede lograr si la enfermedad se encuentra limitada a los ganglios linfáticos regionales: la linfadenectomía radical es el tratamiento de elección, y en ciertas situaciones se puede combinar la cirugía con quimioterapia. El manejo de la patología ganglionar depende del grado de compromiso de los ganglios inguinales, presentándose tres posibles situaciones clínicas: una, los ganglios linfáticos clínicos parecen normales a la palpación (cN0); dos, los ganglios linfáticos inguinales están agrandados a la palpación, uni o bilateralmente (cN1- cN2); y tres, se encuentran ganglios linfáticos inguinales muy agrandados y a veces ulcerados, uni o bilateralmente (cN3).

6.2.a – Manejo de pacientes con ingle clínicamente normal (cN0). El riesgo de que los ganglios linfáticos inguinales presenten micrometástasis depende del tumor primario (T), del grado de diferenciación celular y de la presencia o no de invasión linfovascular en la lesión tumoral²⁵. Existe muy poco riesgo de diseminación linfática en los tumores pTa-pTis y en aquellos de bajo grado; los tumores pT1 G1 son considerados de bajo riesgo, los pT1G2 de riesgo intermedio, mientras que los pT1G3 y todos los tumores en estadio superior se consideran de alto riesgo para la diseminación linfática²⁶. Las alternativas para el manejo de estos pacientes son: vigilancia, estadificación linfática-ganglionar invasiva o linfadenectomía. La linfadenectomía realizada en pacientes con ingle negativa (cN0) se asocia a mejores índices de sobrevida que la realizada en pacientes con ganglios comprometidos^{31, 43}; también demostró mayores beneficios en sobrevida la linfadenectomía inguinal cuando se la comparó con radioterapia y vigilancia³².

6.2.a.I – Vigilancia. La vigilancia sólo está recomendada en pacientes con tumores pTis- pTa de bajo grado y en casos seleccionados de tumores pT1 G1^{33, 34}; y en la elección de los pacientes candidatos a vigilancia hay que tener en cuenta la factibilidad de que puedan cumplir con las estrictas recomendaciones de control y que acepten esa alternativa de manejo ganglionar, aclarándoles que existen posibilidades de recurrencia ganglionar. La sobrevida es mayor al 90% en pacientes sometidos a linfadenectomía temprana, en tanto se encuentra por debajo del 40% en aquellos casos en los que se realiza linfadenectomía por recidivas inguinales^{33, 44}.

6.2.a.II – Estadificación linfática-ganglionar invasiva. Ningún estudio por imágenes es lo suficientemente sensible y específico para detectar micrometástasis ganglionares en los pacientes con ingle clínicamente normal (cN0), la estadificación invasiva de los ganglios linfáticos es recomendada para tumores pT1 de riesgo intermedio y alto, y para T2-T4^{43, 45}. La citología por aspiración con aguja fina no está recomendada ya que no es confiable para la detección de enfermedad micrometastásica⁸. La estadificación linfática-ganglionar invasiva se puede realizar con la biopsia dinámica

del ganglio centinela (BDGC) o con la linfadenectomía inguinal modificada (LFI_m)⁴⁶. La LFI, modificada para disminuir la morbilidad asociada a la misma⁴⁷, busca extirpar los ganglios inguinales superficiales mediales y los de la zona central conservando la vena safena mayor^{29, 48-50}. Las técnicas mínimamente invasivas, laparoscópicas o asistidas por robot, ayudan también a disminuir la morbilidad relacionada a la cirugía.

Biopsia dinámica del ganglio centinela: recordemos que el ganglio centinela es el primero en recibir la linfa que drena desde el tumor primario, la biopsia busca identificar a estos ganglios en las regiones inguinales³⁰. Se inyecta en forma intradérmica un nanocoloide marcado con tecnecio-99m (99mTc) alrededor del sitio del cáncer de pene el día previo a la cirugía, preferentemente combinado con la inyección intraoperatoria de azul patente (Patent Blue). La detección de radioactividad durante la cirugía se realiza con una sonda de rayos gamma (gamma Probe), la cual puede identificar al ganglio centinela en casi 97 % de los pacientes⁵¹. La BDGC tiene una alta sensibilidad (88%), la cual llega a cifras del 90% cuando se utiliza azul patente⁵².

Si los ganglios analizados son metastásicos, se debe realizar una linfadenectomía inguinal radical ipsilateral. Ambos métodos, BDGC y LFI_m, pueden tener falsos negativos y llevar al paciente al desarrollo de recurrencia regional³¹. La tasa de falsos negativos reportada para BDGC es del 12-15%^{34, 44}.

6.2.b - Manejo de pacientes con ganglios inguinales palpables (cN1-cN2). Los pacientes con in-
gle positiva (cN1-cN2) tienen altas posibilidades de tener metástasis ganglionares; por lo tanto, no está recomendado en uso de terapia antibiótica en estos casos ya que sólo logrará retrasar el tratamiento curativo. Cuando el paciente se presenta con ganglios inguinales palpables no deben considerarse inflamatorios, y se realizará la resección quirúrgica de los mismos, biopsia por congelación intraoperatoria y si fueran metastásicos se llevará a cabo la linfadenectomía inguinal radical⁸. Cuando clínicamente la evaluación inguinal es dificultosa o dudosa (por ejemplo: obesidad) se puede realizar punción con aguja fina guiada por ecografía, para análisis citológico⁽⁵³⁾; también en estas situaciones específicas se puede recurrir a imágenes, tales como TAC o RMN para identificar metástasis ganglionares en pelvis, o PET-TC, siendo esta última de gran utilidad para detectar compromiso inguinal^{19,20}. La biopsia dinámica del ganglio centinela no tiene lugar en los pacientes con in-
gle positiva⁵⁴.

6.2.b.I – Linfadenectomía inguinal radical. La linfadenectomía inguinal radical se acompaña de elevados índices de morbilidad, entre 25% y 50 % según algunos reportes^{47, 55, 56}, pero debemos recordar que la linfadenectomía inguinal es un tratamiento potencialmente curativo, por lo tanto, debe realizarse a pesar de la morbilidad asociada a esta técnica⁵⁷. Las complicaciones más frecuentemente descritas son infecciones de la herida quirúrgica (1,2-1,4%), necrosis de la piel (0,6-4,7%), linfedema (5-13,9%) y linfocele (2,1-4%)^{47, 56}; la morbilidad puede disminuir usando técnicas de preservación de la vena safena y con medidas de cuidados postoperatorios tendientes a mejorar el drenaje linfático, tales como medias elásticas, vendaje de miembros inferiores, cobertura de heridas inguinales con apósitos a presión, drenaje aspirativo en la herida, y profilaxis antibiótica⁵⁸. En la búsqueda de disminuir la morbilidad que caracteriza a esta técnica se pueden utilizar procedimientos mínimamente invasivos, tales como la linfadenectomía inguinal laparoscópica o asistida por robot; demostraron ser técnicas factibles y reproducibles, y a pesar de existir pequeñas series publicadas, por lo infrecuente de la patología, los resultados son alentadores al reducir considerablemente las complicaciones postoperatorias excepto la tasa de linfocele^{47, 59-62}.

6.2.b.II –Linfadenectomía Pelviana. La linfadenectomía pelviana no es necesaria cuando los ganglios inguinales no muestran metástasis. Los pacientes con dos o más ganglios inguinales metastásicos y/o extensión ganglionar extracapsular tienen indicación de linfadenectomía pelviana ipsilateral, se evidenció que la tasa de ganglios pélvicos positivos fue del 23% cuando se detectaban más de dos ganglios inguinales comprometidos y del 56% en aquellos con más de tres ganglios inguinales metastásicos^{26,63}. Los factores de riesgo a tener en cuenta para el desarrollo de metástasis en ganglios pelvianos son el número de ganglios inguinales positivos (≥ 3), el diámetro de los ganglios inguinales metastásicos (≥ 30 mm) y la infiltración ganglionar extracapsular; un estudio evidenció que el porcentaje de metástasis ganglionares pélvicas fue del 0% cuando los mencionados factores de riesgo no estaban presentes y del 57,1% cuando estas situaciones se manifestaban⁽⁶²⁾. La linfadenectomía pelviana se puede realizar en el mismo acto quirúrgico que la linfadenectomía inguinal o programar una nueva intervención, tratando de no exponer al paciente a demoras innecesarias⁶³.

6.2.b.III – Tratamiento adyuvante. Cuando el estadio de la enfermedad nos muestra compromiso ganglionar pN2-pN3, se recomienda realizar quimioterapia adyuvante después de la linfadenectomía⁶⁴; recientes publicaciones avalan este tratamiento ya que mostró beneficios en sobrevida sobre la linfadenectomía sin quimioterapia posterior⁶⁵⁻⁶⁸. La radioterapia adyuvante, post-linfadenectomía, no demostró beneficios en estos pacientes⁸.

6.2.c – Manejo de pacientes con ganglios inguinales fijos (cN3). Los pacientes que se presentan con ganglios linfáticos inguinales de gran volumen, a veces ulcerados, tienen un mal pronóstico, la sobrevida es corta y las tasas de complicaciones postoperatorias son muy elevadas; la cirugía no está indicada. Las posibilidades de enfermedad sistémica son muy altas por lo cual se debe solicitar TAC de tórax, abdomen y pelvis. Se debe indicar tratamiento multimodal con quimioterapia neoadyuvante, si hay respuesta favorable se realiza linfadenectomía radical seguida de quimioterapia adyuvante lo cual mostró hasta un 50 % de sobrevida a 5 años en estos pacientes⁶⁹⁻⁷².

6.2.d – Manejo de pacientes con ganglios inguinales recurrentes. La recurrencia ganglionar luego del tratamiento primario obliga a manejar a estos pacientes de igual manera que en estadio cN1-cN2; son pacientes con alto riesgo de progresión y una baja tasa de sobrevida cáncer específica (16%) a los cinco años⁷³. El tratamiento multimodal con quimioterapia neoadyuvante y/o adyuvante posterior a la linfadenectomía es lo recomendado para estos pacientes⁸.

6.2.e – Tratamiento radiante en pacientes con ingle positiva. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de radioterapia en pacientes con compromiso ganglionar. Una evaluación retrospectiva de 2458 pacientes con cáncer de pene tratados con linfadenectomía sola o con linfadenectomía más radioterapia externa no mostró beneficios en sobrevida al sumar la terapia radiante adyuvante⁷⁴; coincidiendo con otros tantos reportes⁷⁵⁻⁸⁰. La radioterapia profiláctica para la enfermedad cN0 no está indicada. La radioterapia para la enfermedad avanzada de los ganglios linfáticos sigue siendo una opción paliativa⁸.

7- Seguimiento

7.1 – Justificación del seguimiento. Resulta de gran importancia realizar un correcto seguimiento del paciente con diagnóstico de cáncer de pene ya que la detección temprana de recurrencia aumenta la posibilidad de realizar un tratamiento curativo; siendo más satisfactoria la sobrevida en pacientes con recurrencia local que en aquellos con propagación a ganglios inguinales^{29, 81}.

Por otra parte, el seguimiento es útil para la detección y manejo temprano de las complicaciones relacionadas con el tratamiento, por ejemplo las estenosis de neo meato uretral, fibrosis in situ quirúrgico, como así también las secuelas psicológicas y/o sexuales que afectan a estos pacientes.

Resulta importante recordar que las recurrencias ganglionares, ya sean locales o regionales, se presentan en los dos primeros años posteriores al tratamiento primario²⁹; luego de los cinco años, toda “recurrencia” es considerada como lesión primaria local o nueva²⁹. En estos conceptos se basa la necesidad de realizar un estricto seguimiento durante los primeros dos años, siendo menos intensivo entre el segundo y el quinto año posterior al tratamiento primario. Luego de los cinco años, el seguimiento puede omitirse en pacientes lo suficientemente responsables como para realizarse en forma periódica un autoexamen, para el cual será instruido por el profesional a cargo de su patología²⁹.

7.1.a - ¿Cuándo y cómo realizar el seguimiento? Luego de realizar el tratamiento local en pacientes con ganglios inguinales negativos, el seguimiento consiste en examen físico del pene y regiones inguinales para detectar recurrencia local y/o regional; en estos pacientes no se demostró beneficio alguno con la utilización de métodos complementarios de diagnóstico por imágenes. El tratamiento primario realizado también condiciona el seguimiento, por ejemplo: será necesario contar con histología del glándula para confirmar ausencia de enfermedad luego de ablación con láser o quimioterapia tópica. Después de un tratamiento potencialmente curativo para metástasis en ganglios inguinales, se debe realizar TAC o RMN para detección de metástasis a distancia cada 3 meses durante los primeros dos años. En casos excepcionales pueden detectarse recurrencias locales tardías, incluso con enfermedad diseminada, luego de los cinco años; por lo tanto, el seguimiento se puede realizar durante los primeros cinco años y adiestrar al paciente para realizar su autoexamen e informar ante cualquier anomalía a futuro⁽⁸²⁾. Los cuidados deben ser más estrictos en aquellos pacientes que no estén capacitados para realizar una correcta autoevaluación genital e inguinal.

7.1.b – Recurrencia del tumor primario. La recurrencia local puede observarse independientemente del tipo de tratamiento conservador realizado, pero no influye en la tasa de supervivencia cáncer-específica a diferencia de la recurrencia en ganglios regionales^{29, 81}. Se observó una tasa de recurrencia local luego de cirugías conservadoras de pene de 27% en los primeros dos años, con porcentajes que varían entre 4% y 5% en pacientes que se realizaron penectomía parcial^{29, 81, 83}. La recurrencia local es fácilmente detectada a través del examen físico, por lo tanto la correcta evaluación semiológica del profesional es indispensable en el seguimiento de estos individuos, como así también el autoexamen que debe realizar el paciente, previamente instruido para tal fin.

7.1.c – Recurrencia regional. Dentro de los primeros dos años posteriores al tratamiento se observa el mayor porcentaje de recurrencia regional; la tasa más elevada corresponde a pacientes

sometidos a vigilancia (9%), mientras que en aquellos tratados con linfadenectomía inguinal o técnica dinámica del ganglio centinela, con ganglios histológicamente negativos, el porcentaje de recurrencia fue de tan solo 2.3 %⁸². Con respecto a métodos complementarios de diagnóstico, podemos decir que la ecografía y la punción aspirativa con aguja fina (PAAF) han mejorado la tasa de detección temprana de recurrencia regional^{13, 84, 85}, en tanto que la TAC y la RMN no demostraron utilidad para el seguimiento de ganglios inguinales. La recurrencia regional debe ser tratada con linfadenectomía inguinal radical y quimioterapia adyuvante²⁹.

Anexo 1 - Manejo del Tratamiento Sistémico del Cáncer de Pene

Quimioterapia adyuvante en pacientes con ganglios positivos después de una linfadenectomía inguinal radical. El compromiso ganglionar es un factor de mal pronóstico, y la terapia multimodal puede mejorar la evolución de estos pacientes. El uso de quimioterapia adyuvante luego de linfadenectomía en casos con ganglios inguinales positivos ha demostrado beneficios sobre la cirugía sola; un esquema de adyuvancia con Vincristina-Bleomicina-Metotrexato (VBM) logró una sobrevida libre de enfermedad del 84 % vs un 39 % observado en pacientes que sólo hicieron linfadenectomía⁶⁹. En busca de disminuir la toxicidad asociada a este tratamiento, se usaron otros esquemas que mostraron beneficios en cuanto a efectos secundarios de las drogas y efectividad en hombres con pN2-pN3, por ejemplo, Cisplatino más 5 Fluoruracilo (5-FU)⁸⁶, Paclitaxel más Cisplatino⁸⁷ y Cisplatino-5 FU más Paclitaxel o Docetaxel (TPF)⁸⁸. Podemos decir que la quimioterapia (triple combinación, de ser factible) adyuvante está indicada en pacientes pN2-pN3, no así en pN1 ya que no existe suficiente evidencia que avale su uso en esta etapa.

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios inguinales fijos o recidivantes. No está recomendada la linfadenectomía primaria en pacientes con gran compromiso ganglionar (cN3) ya que existen pocas posibilidades de lograr una resección quirúrgica completa. Hay pocas publicaciones, con series pequeñas, pero con datos fuertes que avalan el uso de quimioterapia neoadyuvante previa a la linfadenectomía en pacientes con ganglios inguinales fijos e irresecables; preferentemente utilizando combinaciones triples basadas en cisplatino y taxanos. Esta terapia permite el tratamiento temprano de la enfermedad sistémica y la reducción del tamaño de los ganglios metastásicos inguinales, y en quienes se observa una buena respuesta será más efectiva la cirugía posterior⁸. Se utilizaron distintos esquemas de quimioterapia, siendo algunos muy tóxicos, por ejemplo, bleomicina-vincristina-metotrexato y bleomicina-metotrexato-cisplatino^{70, 89, 90}; y las combinaciones con taxanos (paclitaxel, docetaxel) y platino (cisplatino), evidenciaron mejor tolerancia y resultados aceptables, con respuestas de hasta un 50 %^{71, 72, 91-93} y sobrevida superior a 17 meses⁷¹. Los regímenes basados en platino mostraron tasas de respuesta patológica completa cercana al 16 %, y los esquemas que no incluyen taxanos muestran ser mejor tolerados que los que si los incluyen, con una clara diferencia en los porcentajes de efectos adversos mayores (26% vs 49%)⁹⁴.

Quimioterapia paliativa en enfermedad avanzada o recidivada. Ante la presencia de enfermedad avanzada el tratamiento con quimioterapia, paliativo, debe incluir esquemas con cisplatino⁹⁵ o con taxanos, ya que demostraron lograr mejores resultados cuando se incluyen en la combinación de drogas^{29, 70, 71, 87, 90, 93, 96}. Ante el fracaso de la primera línea terapéutica no hay reportes alentado-

res, se observó algún beneficio con el uso de paclitaxel⁹⁷, la combinación cisplatino-gemcitabina⁹⁸ o cisplatino-irinotecam⁹⁹.

Terapia Dirigida. La respuesta a la quimioterapia es escasa y habitualmente de corta duración¹⁰⁰, lo cual remarca la necesidad de buscar nuevas estrategias de tratamiento. Jacob y cols estudiaron el perfil genómico de 78 pacientes con cáncer de pene metastásico, más de un cuarto de los individuos presentaban mutaciones dirigibles, incluidas NF1, PTEN, BRCA2, ATM, EGFR, FGFR3 y ERBB2, lo que marca un dato interesante sobre la utilidad de las terapias dirigidas a la reparación del ADN, Vías de mTOR y tirosina quinasa¹⁰¹. Otro estudio, realizado por Chahoud et al., informó un análisis de secuenciación del exoma completo de 34 pacientes, donde se encontraron las mutaciones más comunes en TP53 (35%), NOTCH1 (35%), CDKN2A (23%), PIK3CA (21%) y CASP8 (21%), similar a mutaciones encontradas en otros CCE¹⁰². Estudios recientes con panitumumab, cetuximab, y pembrolizumab aparecen como posibles alternativas terapéuticas, sin embargo, los resultados aún no son alentadores¹⁰³⁻¹⁰⁵. Es necesaria, sin dudas, más evidencia clínica.

Anexo 2 - Manejo radiante del carcinoma de pene

Introducción:

El tipo de radioterapia utilizado en el tratamiento del cáncer de pene depende del tamaño y la ubicación de la lesión. Para los casos confinados localmente, las opciones de tratamiento incluyen radioterapia de haz externo, braquiterapia intersticial o braquiterapia de molde. En estos casos, la radioterapia se utiliza como modalidad de tratamiento primario y la resección quirúrgica se reserva para rescatar la recidiva local. Además, la radiación puede usarse posoperatoriamente en caso de márgenes positivos o cercanos que confieren un alto riesgo de recurrencia local.

Para tumores más avanzados y / o de alto grado con un riesgo significativo de compromiso ganglionar regional, la radioterapia primaria puede combinarse con disección inguinal o del ganglio centinela.

Para los casos de alto riesgo de recaída regional (múltiples ganglios afectados, extensión extracapsular o márgenes positivos), la radioterapia pélvica / inguinal adyuvante, si bien es controversial, aumentaría el control local-regional, sin embargo, la bibliografía no es concluyente al respecto.

Para casos loco-regionalmente avanzados, la radioterapia combinada con quimioterapia se puede utilizar de forma neoadyuvante para permitir la resección posterior o como tratamiento definitivo en la enfermedad irresecable.

Presentamos las diversas funciones de la radioterapia en la enfermedad localizada, regional y localmente avanzada.

Radioterapia Primaria para preservación de órgano

- Estadios resecables

T1-2 N0

Tumor <4 cm

Circuncisión seguida de Braquiterapia sola^{106,107} (debe realizarse con implante intersticial o molde):

-RT de haz externo (EBRT) ya sea técnicas 3D o IMRT: dosis total 65-70 Gy con fraccionamiento convencional utilizando un bolus apropiado para lesión peneana con márgenes de 2 cm.

Los resultados informados son mejores con braquiterapia, con tasas de control local que oscilan entre el 70 y el 90%.¹⁰⁸

En un meta-análisis que compara la cirugía y la braquiterapia, la sobrevida global (SG) a 5 años y las tasas de control local con la cirugía fueron 76% / 84% para cirugía y 73% / 79% para braquiterapia, respectivamente.¹⁰⁹

La tasa de preservación de órganos para braquiterapia fue del 74% y no hubo diferencia en la supervivencia. La recurrencia local después de la radioterapia puede ser rescatada mediante cirugía.¹¹⁰

- EBRT con quimioterapia concurrente: Dosis total 65-70 Gy con fraccionamiento convencional usando un bolo apropiado a la lesión primaria del pene con márgenes de 2 cm.

Considerar la EBRT profiláctica para los ganglios linfáticos inguinales en pacientes que no son candidatos quirúrgicos o que rechazan cirugía.

Tumor ≥4 cm

El tratamiento quirúrgico es de elección; la Radioterapia es una opción. Circuncisión seguida de: EBRT, técnicas 3D o IMRT con quimioterapia concurrente: 45-50,4 Gy a una porción o todo el cuerpo del pene dependiendo del volumen y la extensión de lesión más ganglios pélvicos / inguinales, posterior boost sobre lesión primaria con márgenes de 2 cm (dosis total 65 a 70 Gy); o Braquiterapia sola en casos seleccionados y con cuidadosa vigilancia pos-tratamiento.

- Estadio Irreseccables

T3-4 o N + (quirúrgicamente irreseccable)

Circuncisión seguida de EBRT, técnicas 3D o IMRT con quimioterapia concurrente: 45-50,4 Gy a todo el eje del pene, los ganglios linfáticos pélvicos e inguinal bilateral, posterior boost a lesión primaria con márgenes de 2 cm y ganglios linfáticos macroscópicos (dosis total 60 a 70 Gy).

- Margen positivo en primario

EBRT adyuvante si no hay enfermedad macroscópica: 45 a 60 Gy en sitio primario y cicatriz. Si persiste la enfermedad macroscópica, seguir las pautas para T3-4 o N +.

Tratar ganglios linfáticos inguinales bilaterales y pelvianos si no hay disección ganglionar o ésta es inadecuada.

- Radioterapia adyuvante inguinal y/o Pelviana

Aunque se ha utilizado radioterapia adyuvante después de la linfadenectomía inguinal, no existen datos que muestran un beneficio definitivo para el paciente. La radioterapia adyuvante después de la linfadenectomía inguinal no debe ser administrada fuera de un estudio clínico.

La justificación de RT adyuvante es proporcionada por la observación de una tasa significativa de recidiva en pacientes tratados con linfadenectomía, con tasas que varían entre el 25% y el 77%.

Uno de los pocos ensayos prospectivos en cáncer de pene concluyó que la linfadenectomía inguinal es superior a la radioterapia para pacientes con cáncer de pene con ganglios linfáticos positivos.¹¹¹

No hay evidencia de que la radioterapia adyuvante después de la linfadenectomía inguinal radical mejore los resultados oncológicos.⁷⁵

Un análisis retrospectivo de la base de datos SEER (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales del Instituto Nacional del Cáncer Americano) con 2.458 pacientes con cáncer de pene tratados con cirugía sola o con cirugía más EBRT concluyeron que la adición de la EBRT adyuvante “no tuvo efectos perjudiciales ni beneficiosos sobre la sobrevida cáncer específica”.⁷³

Dos series recientes han informado sobre el uso de radioterapia adyuvante para ≥ 2 ganglios linfáticos o diseminación extracapsular^{74,75}. En ambas series, los resultados fueron superiores a las series que informaron extensión extracapsular sin RT adyuvante.¹¹²

Por lo tanto, se debe considerar Radioterapia en enfermedad pN2-3 de los ganglios linfáticos inguinales e ilíacos o para recurrencia a la región inguinal.

En caso de intención paliativa, en recaída ganglionar pelviana e inguinal la dosis de EBRT en ganglios linfáticos inguinales y pélvicos sugerida es 45-50,4 Gy con boost en ganglios macroscópicos y áreas de extensión extracapsular a una total dosis de 65 a 70 Gy.

La utilización de técnicas de IMRT deben ser consideradas por sobre 3D.

Anexo 3 - ANATOMIA PATOLÓGICA.

El 95% de las neoplasias malignas del pene corresponden a carcinoma escamoso que se originan en la superficie interna que reviste el glande, en el surco coronal y en la mucosa interna del prepucio. Por tal razón, la mayoría de las neoplasias se desarrollan en la mucosa. Sólo las que se originan en el cuerpo del pene son originadas en la piel.

La clasificación patológica vigente en la actualidad corresponde a la establecida por la OMS en 2016. En ella encontramos dos grandes categorías, según se trate de un tumor HPV relacionado o no.

Carcinoma de células escamosas, no HPV relacionado

1. **Carcinoma escamoso de tipo usual**
2. **Carcinoma pseudohiperplásico**
3. **Carcinoma pseudoglandular**
4. **Carcinoma verrugoso**
 - a. **Carcinoma verrugoso puro**
 - b. **Carcinoma cuniculatum**
5. **Carcinoma papilar de tipo no específico**
6. **Carcinoma adenoescamoso**
7. **Carcinoma de células escamosas sarcomatoide**
8. **Carcinoma mixto**

Carcinoma de células escamosas HPV relacionado

1. **Carcinoma basaloide**
 - a. **Carcinoma basaloide – papilar**
2. **Carcinoma warty (condilomatoso)**
 - a. **Carcinoma warty-basaloide**
 - b. **Carcinoma de células claras**
3. **Carcinoma linfoepiteliomalike**

Otros carcinomas raros

Existen además otras lesiones malignas de pene menos frecuentes, tales como las neoplasias melanocíticas, las mesenquimáticas, linfomas y metástasis (las más habituales son de próstata y de origen colorectal).

- El **carcinoma escamoso de tipo usual** es el más frecuente. Es una neoplasia con distintos grados de diferenciación y queratinización. Macroscópicamente puede ser nodular, exofítico, endofítico o ulcerado. El grado es un factor histológico pronóstico importante basado en el pleomorfismo nuclear. Puede ser bien diferenciado (Grado 1) hasta poco diferenciado (Grado 3).
- El **carcinoma seudohiperplásico** es una variante multifocal en general asociada a liquen en pacientes añosos.
- El **carcinoma seudoglandular** es un tumor agresivo con marcada acantólisis que determina la formación de espacios seudoglandulares. Es frecuente que tenga metástasis ganglionares al momento del diagnóstico.
- El **carcinoma verrugoso** es una neoplasia bien diferenciada caracterizada por un crecimiento acantósico papilomatoso con base amplia que empuja la interfase entre el tumor y el estroma. Es de crecimiento lento. Se han reportado con frecuencia las recurrencias, probablemente vinculadas a resección insuficiente. Representa el 2-3% de las neoplasias escamosas de pene.
- El **carcinoma cuniculatum** es una variante de carcinoma verrugoso con un crecimiento de tipo laberíntico. Es más frecuente en pacientes mayores. El crecimiento también es por empuje, por lo que no da metástasis regionales.
- El **carcinoma papilar de tipo no específico** es una neoplasia papilar verruciforme queratinizante de bajo grado, sin coilocitosis, que se diagnostica después de haber excluido el carcinoma verrugoso y el de tipo warty. Se da en la 5° y 6° década en general asociado a liquen escleroso, y representa entre el 5-8% de las neoplasias.
- El **carcinoma adenoescamoso** tiene además de los sectores escamosos, la presencia de sectores de aspecto mucinoso y/o glandular. Es un muy raro. Presenta metástasis hasta en el 50% de los pacientes.
- El **carcinoma de células escamosas sarcomatoide** es una variante agresiva y poco frecuente constituida por células fusadas que histológicamente o por inmunohistoquímica evidencian diferenciación escamosa. Para su diagnóstico se requiere que por lo menos el 30% de la neoplasia esté constituida por células fusadas. En general se ubica en el glándula. Suele tener el antecedente de presentarse como una masa de crecimiento lento que bruscamente crece y se ulcera. Es frecuente que al momento del diagnóstico ya presenten metástasis. Es la variante de carcinoma de pene más agresiva. Presenta embolias vasculares y permeación perineural. La mortalidad alcanza hasta el 75% de los pacientes, en general antes del año del diagnóstico.
- El **carcinoma mixto** representa el 25% de los carcinomas de pene. Contiene hallazgos morfológicos de dos o más variantes de carcinoma escamoso en el mismo espécimen. La asociación más frecuente es la combinación de carcinoma warty y basaloide. También es frecuente que el carcinoma verrugoso se asocie con otras variantes de carcinoma escamoso. Esta distinción es importante porque los carcinomas verrugosos híbridos tienen potencial metastásico.
- El **carcinoma basaloide** es un tumor sólido, agresivo, HPV relacionado, caracterizado por un crecimiento sólido infiltrante de células basofílicas que remedan células basales. La edad de presentación es la 6° década. Representa el 5-10% de los carcinomas. Es más frecuente en

el glánde, pero también se puede presentar en el prepucio. En los países en desarrollo, más de la mitad de los pacientes se presentan con metástasis. Tiene un patrón de crecimiento predominantemente endofítico, con mitosis y necrosis frecuente. La tinción inmunohistoquímica para p16 en general es positiva en la mayoría de los casos. Es frecuente la invasión de cuerpo cavernoso con invasión vascular y permeación perineural. Los pacientes tratados con penectomía parcial tienen recurrencia con frecuencia. La mortalidad va del 21 al 67%.

- El **carcinoma papilar-basaloide** es una lesión exo-endofítica compuesta por células pequeñas basofílicas que remedan carcinoma urotelial. Es una variante papilar de carcinoma basaloide. Compromete el glánde de pacientes grandes, con una edad promedio de 79 años. La tinción para p16 es positiva. El pronóstico está vinculado con la proporción de carcinoma basaloide, y la profundidad de invasión.
- El **carcinoma warty o carcinoma condilomatoso** es una entidad papilomatosa HPV relacionada que remeda a los condilomas pero con citología maligna. La edad media de los pacientes es la 5ª década. Son de crecimiento lento, afectando el glánde, surco coronal y prepucio. Se presentan como masas exofíticas con aspecto de coliflor. Al microscopio son papilas con eje fibrovascular que infiltran la lámina propia tapizadas por células coilocíticas con marcado pleomorfismo nuclear. Es frecuente que invadan cuerpo esponjoso y dartos. La mortalidad es baja, y las metástasis ganglionares se presentan en el 18% de los casos.
- El **carcinoma warty – basaloide** es una variante en la que se observa tanto un componente condilomatoso como uno basaloide. La histología, por lo tanto es bifásica. La tinción con p16 es positiva. Es más agresivo que la variante condilomatosa pura, y su comportamiento depende del componente basaliomatoso.
- El **carcinoma de células claras** es una variante agresiva de carcinoma escamoso, HPV relacionado con células de citoplasma claro que crecen en nidos o planchas. La necrosis es prominente. Infiltra los cuerpos cavernosos, y presenta habitualmente embolias vasculares y permeación perineural, con metástasis regionales.
- El **carcinoma linfoepitelioma-like** tiene un crecimiento exofítico y presenta planchas, nidos y trabéculas de células con marcada atipia nuclear con denso infiltrado linfoplasmocitario y una matriz eosinófila. Las células epiteliales son positivas para p63 y p16. Es un tumor muy poco frecuente.

GRADACION DEL CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE PENE

Teniendo en cuenta que el grado constituye un factor pronóstico, y que es muy variable de acuerdo al observador, la OMS establece los siguientes parámetros para determinar el grado de la lesión.

Característica	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Sarcomatoide
Atipía citológica	Leve	Moderada	Anaplasia	Sarcomatoide
Queratinización	Abundante	Moderada	Aislada	Ausente
Puentes intercelulares	Prominentes	Ocasionales	Escasos	Ausentes
Actividad mitótica	Rara	Aumentada	Abundante	Abundante
Márgenes	Empuje / bien definidos	Infiltrantes / mal definidos	Infiltrantes / mal definidos	Infiltrantes / mal definidos

LESIONES PRECURSORAS

NEOPLASIA INTRAEPITELIAL PENEANA (PeIN)

Es una alteración en el epitelio escamosos caracterizado por cambios displásicos, manteniendo intacta la membrana basal. Existen dos grupos: HPV relacionados y HPV no relacionados.

El PeIN simple no HPV relacionado, se relaciona con el liquen escleroso. Se ve en pacientes añosos, y generalmente se diagnostica asociado a carcinoma.

El PeIN HPV relacionado se ve en pacientes más jóvenes y puede tener morfología basaloide, warty o warty-basaloide.

ENFERMEDAD DE PAGET EXTRAMAMARIA.

Es una enfermedad rara, de crecimiento lento, usualmente no invasiva. Es un adenocarcinoma intraepitelial que afecta la piel del pene por extensión desde escroto, ingle o región perianal. En ocasiones puede afectar la superficie mucosa. Clínicamente plantea el diagnóstico diferencial con eczemas. El pronóstico es bueno cuando se reseca en forma completa antes de que haya invadido la dermis.

INFORME ANÁTOMO PATOLÓGICO

El reporte del patólogo debe incluir:

- Sitio anatómico de la neoplasia (ubicación)
- Tamaño
- Tipo histológico de carcinoma de células escamosas
- Grado de diferenciación
- Invasión perineural
- Profundidad de infiltración
- Invasión vascular (venosa / linfática)
- Bordes de crecimiento: infiltrante o por empuje
- Invasión de cuerpos esponjosos / cavernosos
- Margen quirúrgico (informado en mm)

La determinación de p16 por inmunohistoquímica es recomendable, aunque no obligatoria.

En cuanto a los ganglios, se debe informar la cantidad de los mismos, el tamaño de la metástasis mayor y la existencia o no de infiltración capsular y compromiso extraganglionar.

Existen diferencias en cuanto a lo que se puede informar en las biopsias y en las piezas quirúrgicas.

Las biopsias suelen ser muy pequeñas, lo que dificulta muchas veces la posibilidad de informar profundidad de la infiltración. Otra dificultad es que en la mayoría de los casos no es posible informar la invasión vascular y / o la permeación perineural. También es frecuente que se encuentren diferencias en cuanto al tipo histológico con el estudio de la resección quirúrgica, ya que las muestras pequeñas no permiten evaluar los diferentes componentes.

En cuanto a las resecciones quirúrgicas, si son pequeñas se recomienda la inclusión completa.

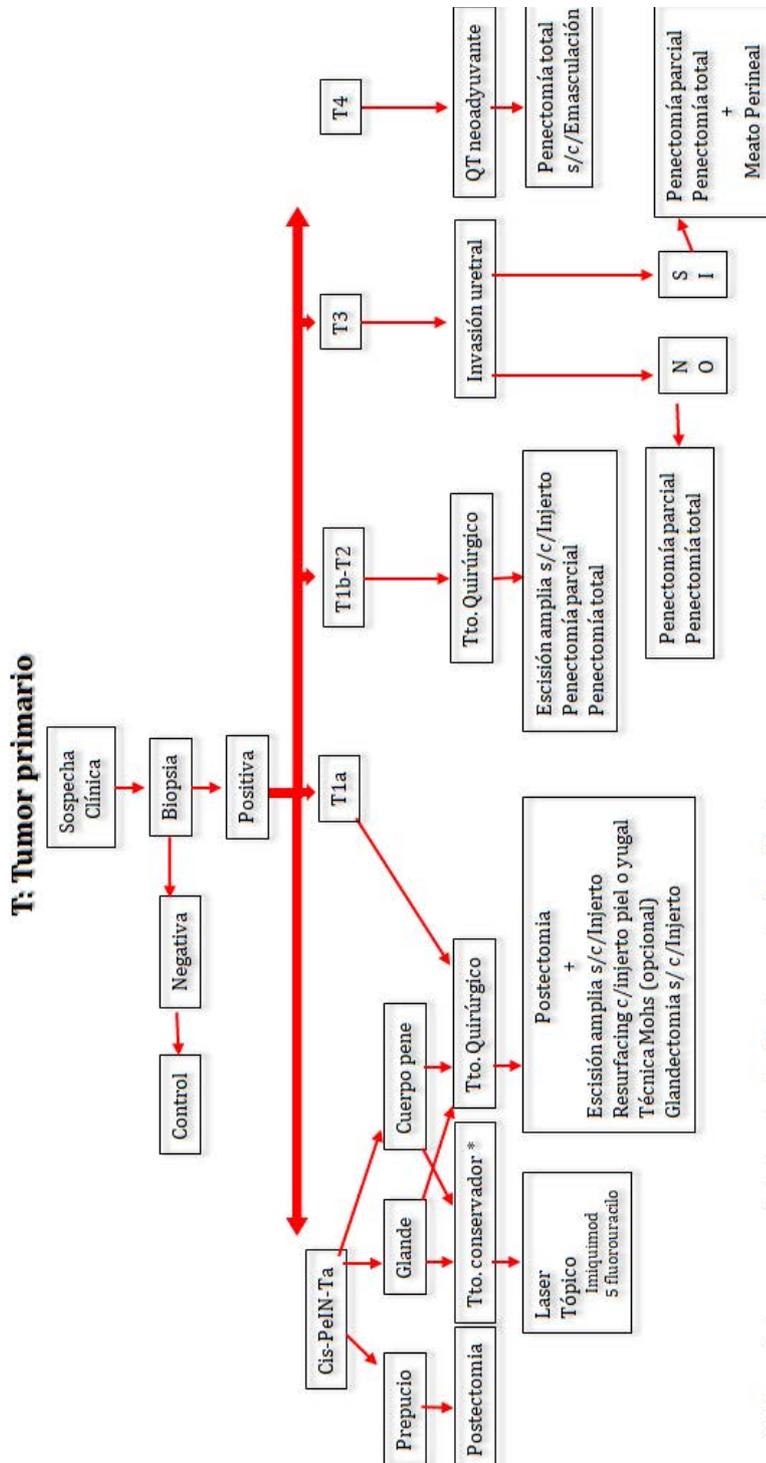
Cuando son más grandes el muestreo debe ser amplio.

Los márgenes quirúrgicos deben ser previamente pintados con tinta.

Los ganglios se deben incluir en su totalidad.

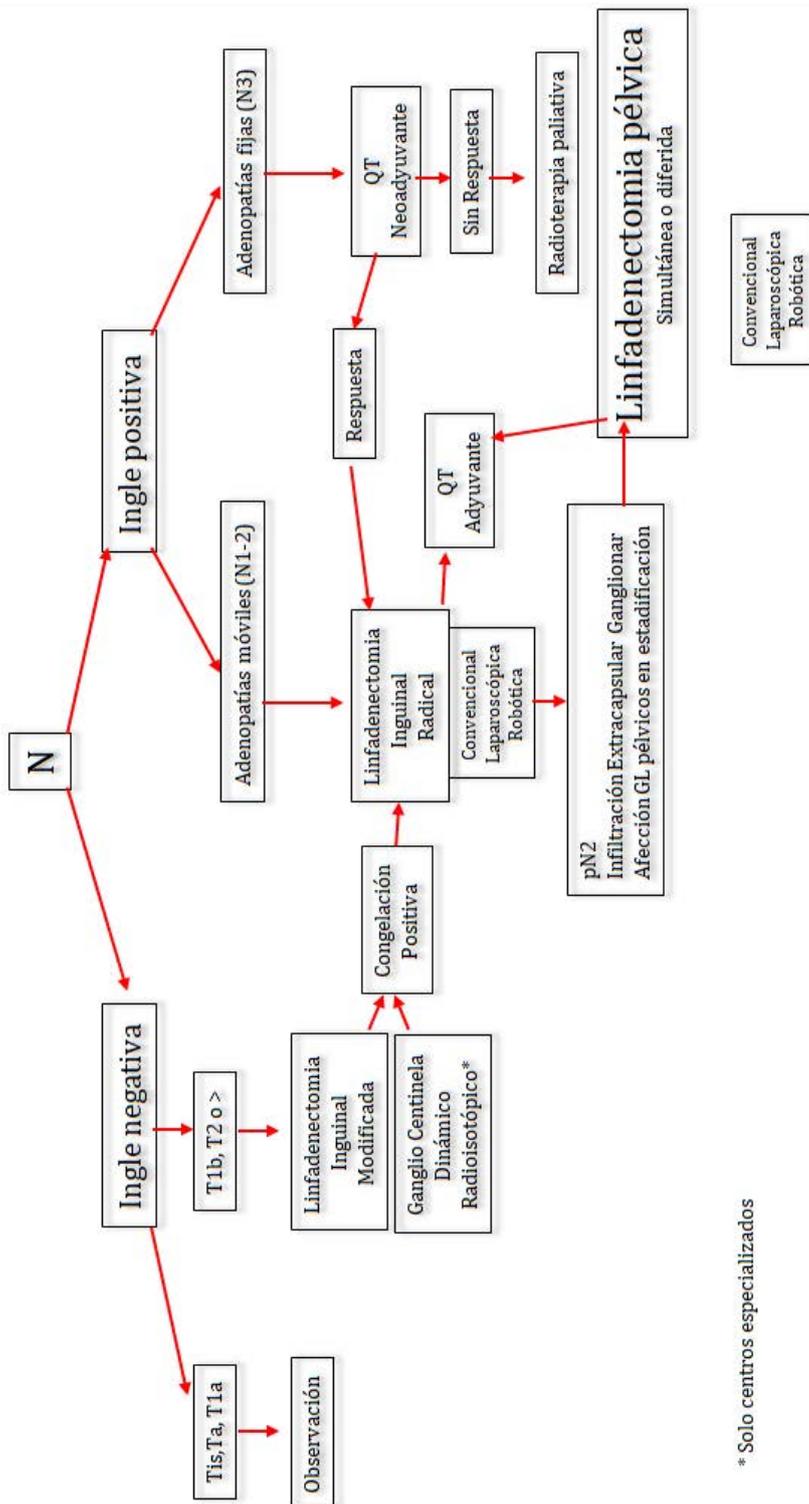
El estudio intraoperatorio (congelación) sólo se recomienda para la valoración de los márgenes de resección. Se considera suficiente un margen de 3 mm.

No está indicado el estudio intraoperatorio para la valoración de la variante histológica.

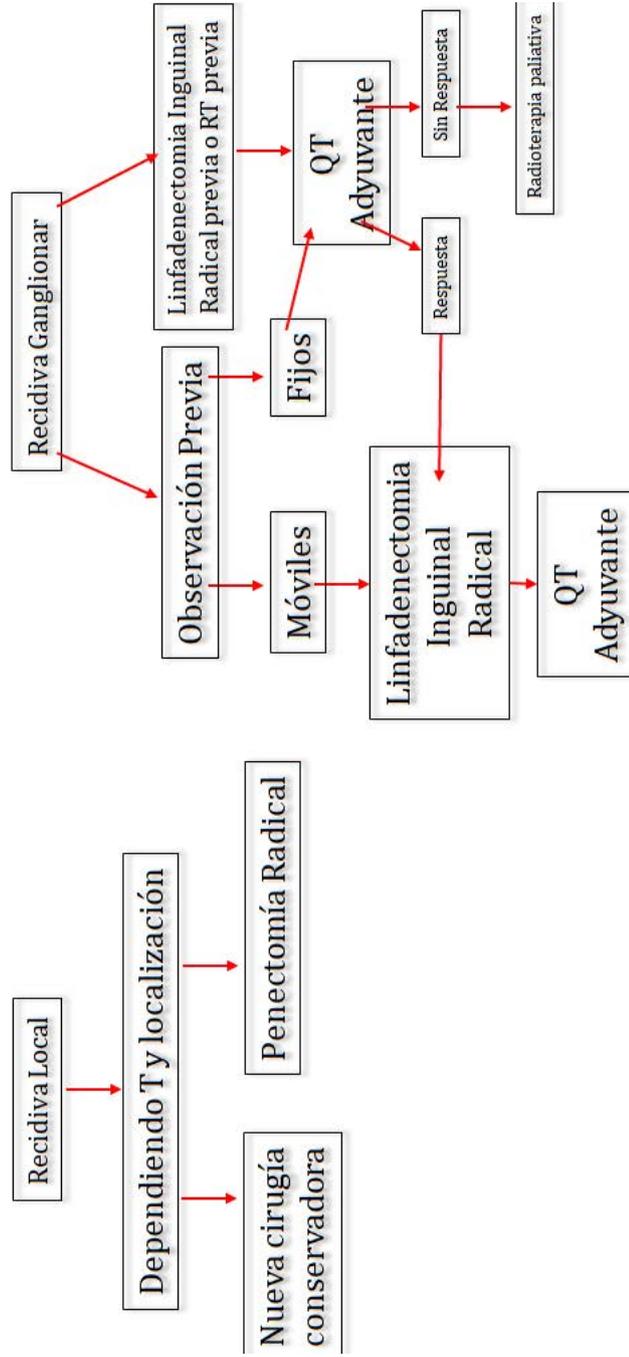


* Solo pacientes con seguimiento estrecho. Requiere control con Biopsias
 Todos los tratamientos quirúrgicos requieren márgenes negativos por congelación

N: Ganglios linfáticos



Recidiva Tumoral



BIBLIOGRAFÍA

1. Palazzo C, Palazzo F, Sosa C, Palazzo J. Cáncer de Pene: Nuestra experiencia en los últimos 7 años. *Rev. Arg. de Urol.* Vol. 77 (1) 2012.
2. Favorito LA, Nardi AC, Ronalsa M, Zequi SC, Sampaio FJ and Glina S. Epidemiologic study on penile cancer in Brazil. *Int Braz J Urol* 34: 587-593, 2008.
3. Couto TC, Arruda RM, Couto MC and Barros FD. Epidemiological study of penile cancer in Pernambuco: Experience of two reference centers. *Int Braz J Urol* 40: 738-744, 2014.
4. Coelho, R. W. P. et al. Penile cancer in Maranhão, Northeast Brazil: the highest incidence globally? *BMC Urology.* 18, 50 (2018).
5. Montes Cardona C, García-Perdomo H. Incidence of penile cancer worldwide: systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2017; 41:e117.
6. Palazzo C, Palazzo F, Palazzo J, Fernández Rozas R, Palazzo C (h). Cáncer de Pene: epidemiología y factores de riesgo en el Norte de Argentina. En prensa. 2022.
7. 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.
8. Phillips, B., et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
9. Hartwig, S., et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*, 2012. 12: 30.
10. Munoz, N., et al. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine*, 2006. 24 Suppl 3: S3/1.
11. Hillman et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:261-267.
12. Brierley, J., et al., *TNM Classification of Malignant Tumours*, 8th Edn. 2016.
13. Krishna, R.P., et al. Sonography: an underutilized diagnostic tool in the assessment of metastatic groin nodes. *J Clin Ultrasound*, 2008. 36: 212.
14. Mueller-Lisse, U.G., et al. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol*, 2008. 18: 105.
15. Kayes, O., et al. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol*, 2007. 51: 1313.
16. Petralia, G., et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med*, 2008. 113: 517.
17. Hanchanale, V., et al. The accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the invasion of the tunica albuginea and the urethra during the primary staging of penile cancer. *BJU Int*, 2016. 117: 439.
18. Leijte, J.A., et al. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 640.
19. Schlenker, B., 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. 30: 55.
20. Manjunath, A., et al. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol*, 2017. 6: 803.
21. Graafland, N.M., 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. 58: 742.
22. Bozzini, G., et al. Role of Penile Doppler US in the Preoperative Assessment of Penile Squamous Cell Carcinoma Patients: Results From a Large Prospective Multicenter European Study. *Urology*, 2016. 90: 131.
23. Velazquez, E.F., et al. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol*, 2004. 12: 139.
24. Mahesan, T., et al. Advances in Penile-Preserving Surgical Approaches in the Management of Penile Tumors. *Urol Clin North Am*, 2016. 43: 427.
25. Philippou, P., et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol*, 2012. 188: 803.

26. Ornellas, A.A., et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol*, 2008. 97: 487.
27. Ellul T, Grice P, Mainwaring A, et al. Frozen section analysis for organconserving surgery in penile cancer: assessing oncological outcomes and trends of local recurrence. *J Clin Urol* 2020; 13:419–424.
28. Kamel MH, Bissada N, Warford R, et al. Organ sparing surgery for penile cancer: a systematic review. *J Urol* 2017; 198:770–779.
29. Leijte, J.A., et al. 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. 54: 161.
30. Alnajjar, H.M., et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol*, 2012. 62: 923.
31. Bandieramonte, G., et al. Peniscopically controlled CO2 laser excision for conservative treatment of in situ and T1 penile carcinoma: report on 224 patients. *Eur Urol*, 2008. 54: 875.
32. Piva, L., et al. [Therapeutic alternatives in the treatment of class T1N0 squamous cell carcinoma of the penis: indications and limitations]. *Arch Ital Urol Androl*, 1996. 68: 157.
33. Frimberger, D., et al. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol*, 2002. 168: 2418.
34. Rothenberger, K.H., et al. [Laser therapy of penile carcinoma]. *Urologe A*, 1994. 33: 291.
35. Machan, M., et al. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg*, 2016. 42: 936.
36. Smith, Y., et al. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol*, 2007. 52: 1179.
37. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320.
38. Gotsadze, D., et al. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol*, 2000. 38: 306.
39. Paoli, J., et al. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol*, 2006. 86: 418.
40. Minhas, S., et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int*, 2005. 96: 1040.
41. Zouhair, A., et al. Radiation therapy alone or combined surgery and radiation therapy in squamous cell carcinoma of the penis? *Eur J Cancer*, 2001. 37: 198.
42. Shabbir, M., et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol*, 2011. 59: 142.
43. Colecchia, M., et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol*, 2009. 31: 153.
44. Meijer, R.P., et al. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology*, 2007. 69: 759.
45. Windahl, T., et al. Combined laser treatment for penile carcinoma: results after long-term followup. *J Urol*, 2003. 169: 2118.
46. Zou, Z.J., et al. Radiocolloid-based dynamic sentinel lymph node biopsy in penile cancer with clinically negative inguinal lymph node: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*, 2016. 48: 2001.
47. Koifman, L., et al. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol*, 2013. 190: 2086.
48. Tietjen, D.N., et al. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology*, 1998. 52: 559.
49. Heyns CF, Fleshner N, Sangar V, et al. Management of the Lymph Nodes in Penile Cancer. *Urology*. 2010;76(2), 43–57.
50. van Bezooijen, B.P., et al. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol*, 2001. 166: 1670.
51. Shindel, A.W., et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol*, 2007. 178: 1980.
52. Saisorn, I., et al. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int*, 2006. 97: 1225.
53. Horenblas, S. Lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. Part 1: diagnosis of lymph node metastasis. *BJU Int*, 2001. 88: 467.
54. Stuiver, M.M., et al. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol*, 2013. 64: 486.

55. Yao, K., et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol*, 2010. 184: 546.
56. Hegarty, P.K., et al. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am*, 2010. 37: 421.
57. La-Touche, S., et al. Trial of ligation versus coagulation of lymphatics in dynamic inguinal sentinel lymph node biopsy for staging of squamous cell carcinoma of the penis. *Ann R Coll Surg Engl*, 2012. 94: 344.
58. Sadeghi R, Gholami H, Zakavi SR, et al. Accuracy of 18F-FDG PET/CT for diagnosing inguinal lymph node involvement in penile squamous cell carcinoma: systematic review and metaanalysis of the literature. *Clin Nucl Med*. 2012;37:436-4
59. Kumar V, Sethia KK. Prospective study comparing video-endoscopic radical inguinal lymph node dissection (VEILND) with open radical ILND (OILND) for penile cancer over an 8-year period. *BJU Int*.2017;119: 530.
60. Sharma P, Djajadiningrat R, Zargar-Shoshtari K, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*.2015;33: 496 e17.
61. Tobias-Machado, M., et al. Video endoscopic inguinal lymphadenectomy: a new minimally invasive procedure for radical management of inguinal nodes in patients with penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 953.
62. Lughezzani, G., 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. 191: 977.
63. Graafland, N.M., et al. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol*, 2010. 184: 1347.
64. Lucky, M.A., et al. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect*, 2009. 85: 527.
65. Nicolai, N., et al. A Combination of Cisplatin and 5-Fluorouracil With a Taxane in Patients Who Underwent Lymph Node Dissection for Nodal Metastases From Squamous Cell Carcinoma of the Penis: Treatment Outcome and Survival Analyses in Neoadjuvant and Adjuvant Settings. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 323.
66. Necchi, A., et al. Prognostic Factors of Adjuvant Taxane, Cisplatin, and 5-Fluorouracil Chemotherapy for Patients With Penile Squamous Cell Carcinoma After Regional Lymphadenectomy. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 518.
67. Sharma, P., et al. Adjuvant chemotherapy is associated with improved overall survival in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: a multi-institutional study. *Urol Oncol*, 2015. 33: 496 e17.
68. Pizzocaro, G., et al. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol*, 1988. 27: 823.
69. Leijte, J.A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol*, 2007. 52: 488.
70. Pagliaro, L.C., et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol*, 2010. 28: 3851.
71. Dickstein, R.J., et al. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int*, 2016. 117: 118.
72. Pizzocaro, G., et al. Taxanes in combination with cisplatin and fluorouracil for advanced penile cancer: preliminary results. *Eur Urol*, 2009. 55: 546.
73. Burt, L.M., et al. Stage presentation, care patterns, and treatment outcomes for squamous cell carcinoma of the penis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014. 88: 94.
74. Franks, K.N., et al. Radiotherapy for node positive penile cancer: experience of the Leeds teaching hospitals. *J Urol*, 2011. 186: 524-529.
75. Graafland, N.M., et al. Inguinal recurrence following therapeutic lymphadenectomy for node positive penile carcinoma: outcome and implications for management. *J Urol*, 2011. 185: 888.
76. Ravi, R., et al. Role of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the penis. *Br J Urol*, 1994. 74: 646.
77. Chen, M.F., et al. Contemporary management of penile cancer including surgery and adjuvant radiotherapy: an experience in Taiwan. *World J Urol*, 2004. 22: 60.
78. Djajadiningrat, R.S., et al. Contemporary management of regional nodes in penile cancerimprovement of survival? *J Urol*, 2014. 191: 68.
79. Tang, D.H., et al. Adjuvant pelvic radiation is associated with improved survival and decreased disease recurrence in pelvic node-positive penile cancer after lymph node dissection: A multiinstitutional study. *Urol Oncol*, 2017. 35: 605 e17.
80. Pizzocaro, G., et al. Up-to-date management of carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1997. 32: 5.

81. Horenblas, S., et al. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol*, 1993. 72: 976.
82. Kroon, B.K., et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol*, 2005. 173: 816.
83. Djajadiningrat, R.S., et al. Penile sparing surgery for penile cancer-does it affect survival? *J Urol*, 2014. 192: 120.
84. Kroon, B.K., et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration cytology before sentinel node biopsy in patients with penile carcinoma. *BJU Int*, 2005. 95: 517.
85. Djajadiningrat, R.S., et al. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? *J Urol*, 2014. 191: 652.
86. Noronha, V., et al. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann*, 2012. 4: 150.
87. Giannatempo P., et al. Survival analyses of adjuvant or neoadjuvant combination of a taxane plus cisplatin and 5-fluorouracil (T-PF) in patients with bulky nodal metastases from squamous cell carcinoma of the penis (PSCC): Results of a single high-volume center. *J Clin Oncol*, 2014. 32: 5.
88. Bermejo, C., et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol*, 2007. 177: 1335.
89. Haas, G.P., et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. *J Urol*, 1999. 161: 1823.
90. Hussein, A.M., et al. Chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil for penile and urethral squamous cell carcinomas. *Cancer*, 1990. 65: 433.
91. Shammass, F.V., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. *J Urol*, 1992. 147: 630.
92. Nicholson, S., et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer (CRUK/09/001). *Br J Cancer*, 2013. 109: 2554.
93. Azizi, M., et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Is there a Benefit in Using Neoadjuvant Systemic Chemotherapy for Locally Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma?. *J Urol*, 2020. 203, 1147-1155.
94. Pond, G.R., et al. Prognostic risk stratification derived from individual patient level data for men with advanced penile squamous cell carcinoma receiving first-line systemic therapy. *Urol Oncol*, 2014. 32: 501.
95. Di Lorenzo, G., et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int*, 2012. 110: E661.
96. Di Lorenzo, G., et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol*, 2011. 60: 1280.
97. Power, D.G., et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol*, 2009. 27: 187.
98. Theodore, C., et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). *Ann Oncol*, 2008. 19: 1304.
99. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Penile Cancer, version 1, 2013.
100. Jacob JM, Ferry EK, Gay LM, et al. Comparative genomic profiling of refractory and metastatic penile and nonpenile cutaneous squamous cell carcinoma: implications for selection of systemic therapy. *J Urol*. 2019;201(3):541-8.
101. Zhu, Y., et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. *Urol Int*, 2010. 85: 334.
102. Chahoud, J., et al. Whole-exome Sequencing in Penile Squamous Cell Carcinoma Uncovers Novel Prognostic Categorization and Drug Targets Similar to Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res*, 2021 May 1; 27 (9): 2560-2570.
103. Necchi, A., et al. Panitumumab Treatment for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma When Surgery and Chemotherapy Have Failed. *Clin Genitourin Cancer*, 2016. 14: 231.
104. Marabelle, A., et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients with non-colorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*, 2020 Jan 1; 38 (1): 1-10.
105. Le, D., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.
106. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009;27:189-196.

107. de Crevoisier R, et al. Long-term results of brachytherapy for carcinoma of the penis confined to the glans (N or Nx). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1150-1156.
108. Crook, J., et al. Penile brachytherapy: technical aspects and postimplant issues. *Brachytherapy*, 2010. 9: 151.
109. Hasan, S., et al. The role of brachytherapy in organ preservation for penile cancer: A meta-analysis and review of the literature. *Brachytherapy*, 2015. 14: 517.
110. Azrif, M., et al. External-beam radiotherapy in T1-2 N0 penile carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2006. 18: 320.
111. Kulkarni, J.N., et al. Prophylactic bilateral groin node dissection versus prophylactic radiotherapy and surveillance in patients with N0 and N1-2A carcinoma of the penis. *Eur Urol*, 1994. 26: 123.
112. Pandey D, Mahajan V, Kannan RR. Prognostic factors in node-positive carcinoma of the penis. *J Surg Oncol* 2006; 93(2): 133-138.