

MELANOMA DE PENE: ANALISIS DE 6 PACIENTES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS EN 20 AÑOS

ANDRES GUEVARA JABILES¹, EDILBERTO YABAR DEL MAR, GILMER ARCENIO DIAZ PEREZ¹, FERNANDO QUIROA VERA¹, LUIS MEZA MONTOYA¹, CARLOS MANUEL MORANTE MEZA¹

¹Departamento de Urología Oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Av. Angamos Este 1832, Surquillo 15038, Lima, Perú.

Correspondencia a: Andrés Guevara Jabiles. Email: guevarajabiles@gmail.com

RESUMEN

El melanoma del tracto urogenital es extremadamente raro y se estima que son menos del 0.1% de los casos de melanoma. Al momento se han descrito 220 casos de melanoma de pene en la literatura mundial, siendo la ubicación más frecuente en el glande (1).

Resultados: El melanoma de pene presenta una incidencia de 0.7% de los cánceres de pene y un 0.18% de casos de melanoma. La edad promedio fue de 44.5 años. El 50% presentó ulceración, 16,7% presentó invasión linfovascular y 50% tuvieron mitosis $\geq 1\text{mm}^2$. El promedio de profundidad de invasión (Breslow) de los 5 casos reportados fue de 2.1 mm (0.38-4.7mm) y según la clasificación de la AJCC/TNM; 1 (16.7%) fue Tx, 2 (33.3%) T1, 1 (16.7%) T2, 1 (16.7%) T3 y 1 (16.7%) T4. El 83.3% de los casos tuvieron resección local amplia y solo un caso tuvo amputación parcial de pene. El 66.7% tuvo linfadenectomía inguinocrural bilateral primaria y solo 1 de ellos presentó enfermedad ganglionar metastásica. 16.7% presentó recurrencia ganglionar a los 12 meses con una supervivencia global de 38 meses y 16.7% presentó recurrencia local a los 13 meses con una supervivencia global actual de 53 meses. El 80% de los pacientes se encuentran vivos y sin evidencia de enfermedad con un tiempo de seguimiento promedio de 96.7 meses.

Conclusión: El pronóstico del melanoma de pene depende del estadio clínico de inicio. El riesgo de compromiso ganglionar parece estar en relación los mismos factores de riesgo que en melanoma cutáneo por lo que el sistema de estadiaje de la AJCC podrían utilizarse, además el uso de la biopsia de ganglio centinela viene ocupando mayor importancia para el estadiaje en melanoma de pene y podría reemplazar la disección inguinocrural bilateral profiláctica.

SUMMARY

Urogenital tract melanoma is extremely rare, less than 0.1 % of total melanoma is estimated. In the world literature there has been reported 220 cases of penis melanoma being the most frequent location in the glands (1).

Results: Penis melanoma has an incidence of 0.7% of penis cancer and 0.18% of melanomas with an average age of 44.5 years. 50% were ulcerated, 16.7% had linfovascular invasion and 50% had $\geq 1\text{mm}^2$ mitosis. The mean Breslow measure was 2.1 mm (0.38-4.7mm) and using the AJCC/TNM classification; 1(16.7%) was Tx, 2 (33.3%) T1, 1 (16.7%) T2, 1 (16.7%) T3 and 1 (16.7%) T4. 83.3% had local resection and only one case

had partial penis amputation. 66.7% had primary bilateral inguino-cru-ral dissection and only 1 had lymph node metastasis. 16.7% had nodal recurrence at 12 months with an overall survival of 38 months and 16.7% presented local recurrence at 13 months are a current overall survival of 53 months. 80 % of patients are alive without evidence of disease with a median follow-up time of 96.7 months.

Conclusion: The prognosis of melanoma of penis depends on the clinical. The risk of nodal involvement seems to be related the same risk factors in cutaneous melanoma so the staging system of the AJCC could be used. The use of sentinel lymph node biopsy has been occupying a more important role for staging in penis melanoma and could replace inguino-cru-ral bilateral prophylactic dissection.

Palabras clave: Melanoma; Pene; Metástasis ganglionar inguinal.

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tipo de cáncer de piel con una incidencia en aumento en ambos sexos y presenta una elevada mortalidad con una pérdida promedio de 20.4 años de expectativa de vida comparado con otro tipo de cáncer (2). Se describen subtipos clínicos de melanoma según la zona de aparición; en piel dañada por exposición solar, en piel no dañada por exposición solar, acral o zona subungueal y finalmente la no cutánea o mucosa. La forma no cutánea es la menos frecuente y se ubican en mucosas como en cabeza y cuello, ano rectal o tracto gastrointestinal y en tracto genitourinario como vagina, vulva, pene o uretra. El melanoma mucoso difiere del cutáneo en causas, factores de riesgo, presentación, perfil genético, estadiaje, respuesta a tratamiento y patrón de progresión reportándose peor pronóstico el cual sugiere un tratamiento más agresivo (3,4).

El melanoma primario de pene, uretra o escroto es raro. El primer caso reportado fue en el año 1859 por Muchinson y hasta el momento se han reportado hasta 220 casos a nivel mundial (3). El melanoma de pene equivale al 1.4% del total de cánceres de pene y a menos del 0.1% de los casos de melanoma (1,5). Esta patología deriva de una transformación maligna de los melanocitos que derivan de la capa neuroectodermal y que según su ubicación en el pene, pueden ser considerados cutáneos o mucosos. Si aparecen en la piel del pene o en el prepucio externo deberán ser estudiados y tratados de acuerdo a las guías de melanoma cutáneo, sin embargo, si aparecen en el glande, el meato o uretra, corona o en el prepucio interno son considerados mucosos (1,6). Más allá que el origen sea cutáneo o mucoso, la principal problemática del melanoma de pene es el reconocimiento clínico precoz puesto que se presenta como una lesión pigmentada indolora que aumenta progresivamente de tamaño con posterior ulceración. La dermatoscopia es una herramienta útil para diferenciar otras lesiones de carácter benigno como la melanosí, sin embargo es mandatorio la realización de una biopsia (7).

El diagnóstico se realiza con la histopatología evidenciando actividad incrementada de células atípicas y desprendimiento de células pigmentadas en la dermis. Se consideran también los criterios de asimetría, confluencia de nidos celulares, atipia y necrosis de

melanocitos para el diagnóstico. La inmunohistoquímica puede ser útil para los pobremente diferenciados como el melan-A, HMB 45 y proteína S-100. Se recomienda medir los niveles de deshidrogenasa láctica sérica y realizar estudios tomográfico de cuerpo entero o estudio por emisión de positrones o combinados para evaluar el estadio de la enfermedad. Podría estudiarse la mutación del c-KIT la cual es útil para decisión de quimioterapia (6,8).

Para los casos de melanoma de pene y glande la mayoría de los autores utilizan el sistema de tres estadios. El Estadio A es enfermedad localizada en el pene independientemente de la profundidad de invasión, estadio B es enfermedad a nivel de ganglios regionales inguinales y estadio C es enfermedad diseminada metastásica. Existen otros autores que utilizan el sistema de estadiaje de AJCC/TNM (9) con el uso del sistema de profundidad de invasión por Breslow excluyendo solo los casos de melanoma de uretra (3,10). El tratamiento es quirúrgico que abarcan cirugías conservadoras en los casos de enfermedad localizada y cirugías radicales en los casos localmente avanzados. Sin embargo en los casos avanzados se proponen también cirugías con intención paliativa y tratamiento sistémico con quimioterapia.

La teoría acerca del pobre pronóstico que presentan se debe a lo avanzado al momento del diagnóstico y la agresividad de la enfermedad ya que es posible conseguir tasas de curabilidad en estadios tempranos. Debido a lo raro de la patología, se reporta nuestra experiencia en el manejo y seguimiento de los 6 casos de melanoma de pene en los últimos 20 años.

MATERIALES Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en donde se revisó la base de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) entre Enero de 1996 a Agosto 2016. Se reportaron 6 casos de melanoma de pene. Los pacientes ingresaron con sospecha clínica de melanoma, melanoma confirmado por histología de biopsia realizada en otra institución y/o melanoma diagnosticado y tratado en otra institución. A todos se les realizó una minuciosa anamnesis, examen físico completo, palpación de las regiones inguinales y se les realizó biopsia o revisión de lámina de patología por patólogos oncólogos de la institución. Se determinó según la calidad de la biopsia: la extensión real y dimensión de la lesión, profundidad de invasión en milímetros (Breslow), T según el sistema de estadiaje de TNM/AJCC (9), presencia de ulceración, invasión linfovascular, numero de mitosis por campo y nódulos satélites. No se utilizó tinción especial con inmunohistoquímica en ninguno de los casos y tampoco se utilizó el estudio de ganglio centinela. Se evaluó el margen de la resección en la pieza de patología. Se determinó la extensión de la enfermedad con ecografía abdomino pélvica y radiografía de tórax en 2 casos y con tomografía computarizada en 4 casos. El seguimiento que tuvieron los pacientes fue de cada 3 meses con examen físico y exámenes de imágenes y se determinaron las recurrencias y el tratamiento propuesto para las mismas. Se realizó un análisis descriptivo de los casos revisados con medidas de tendencia central, mediana y

media, valores porcentuales y tablas descriptivas de los casos estudiados que incluyan sus características clínicas y el tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.

RESULTADOS

En los últimos 20 años se reportaron 6 casos de pacientes varones con el diagnóstico de melanoma de pene que ingresaron al Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que representa un 0.7% del total de los cánceres de pene y un 0.18% de los melanomas. 5 pacientes de los 6 estudiados tuvieron biopsia de otra institución (3 con biopsia excisional) y 5 fueron referidos al instituto con el diagnóstico de melanoma. Solo un caso no tuvo revisión de lámina de patología por haber recibido manejo multidisciplinario con cirugía y quimioterapia en otro hospital y por presentar progresión de enfermedad al momento del ingreso.

La edad promedio de presentación fue de 44.5 años en un rango de 17 a 60 años, 3 de ellos con antecedente de circuncisión. La forma de presentación clínica fue la evidencia de una lesión pigmentada con aumento progresivo de tamaño y ulceración en 5 casos (83.3%) siendo la restante una lesión no ulcerada. Según la anamnesis y el examen físico las lesiones se ubicaron 3 (50%) en el glande (2 en surco balanoprepucial y 1 glande) y la otra mitad en piel (2 en prepucio y 1 en piel de cuerpo de pene). De los 6 pacientes, 4 (66.7%) no presentaron adenopatías inguinales palpables de inicio.

Se les realizó estudios de extensión a 5 (83.3%) de los 6 pacientes estudiados los cuales resultaron negativos para lesiones secundarias (2 con ecografía abdominal y radiografía de tórax y 3 con tomografía computarizadas) y 1 (16.7%) caso no fue estudiado.

Los 5 casos que tuvieron biopsia preoperatoria fueron reportados como melanoma maligno infiltrante y de las 6 piezas operatorias solo 1 (16.7%) reportó melanoma in situ evidenciando una discordancia con el resultado de la biopsia previa de melanoma infiltrante con un Breslow de 1.6mm. Dicha discordancia se descartó que fuera por un proceso de regresión ya que no se evidenciaron características histopatológicas al revisar el caso y es probable que la biopsia excisional realizada en otra institución haya incluido la única porción infiltrante del melanoma.



Figura 1. Lesión pigmentada y ulcerada en prepucio y glande de pene

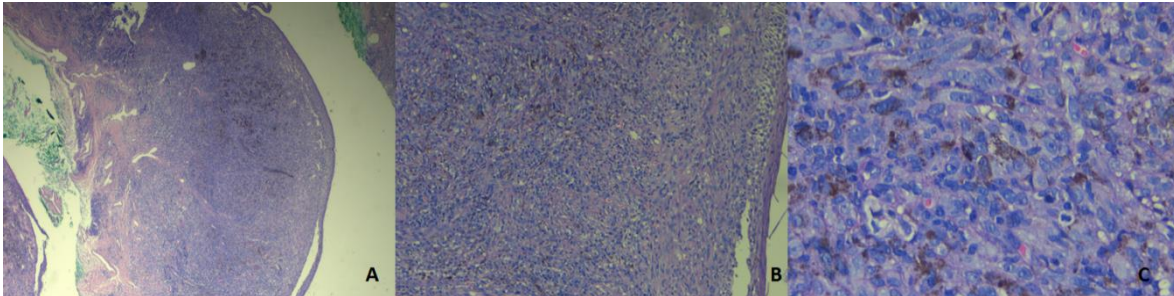


Figura 2. Microscopía de la biopsia de melanoma infiltrante. Tinción H-E

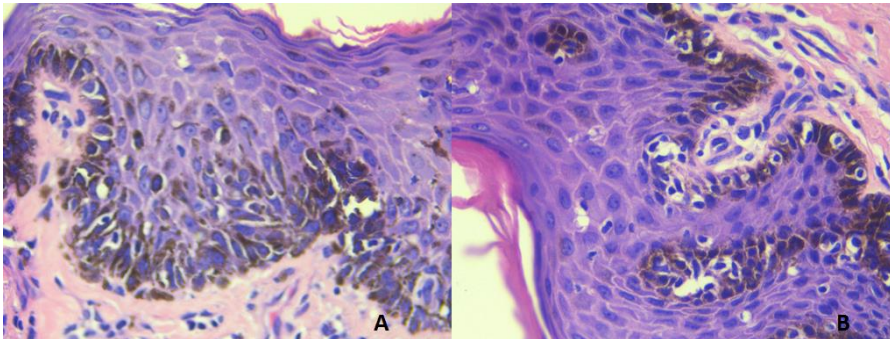


Figura 3. Microscopía de la pieza operatoria de melanoma in situ. Tinción H-E

En cuanto a los resultados de patología; 3 (50%) presentaron ulceración y 2 (33.3%) ausencia de ulceración; 4 (66.7%) no presentaron invasión linfovascular, 1 (16.7%) con invasión linfovascular y 1 (16.7%) no fue evaluable por el grado de necrosis; 3 (50%) tuvieron mitosis $\geq 1\text{mm}^2$, 2 (33.3%) ausencia de mitosis y 1 (16.7%) no fue evaluable; ninguno tuvo presencia de nódulos satélites. El promedio de profundidad de invasión (Breslow) de los 5 casos reportados fue de 2.1 mm (0.38-4.7) y según la clasificación de la AJCC/TNM; 1 (16.7%) fue Tx, 2 (33.3%) T1, 1 (16.7%) T2, 1 (16.7%) T3 y 1 (16.7%) T4.

De los 6 casos de melanoma reportados, 5 (83.3%) tuvieron resección local amplia y 1 (16.7%) amputación parcial de pene. Ninguno tuvo estudio de ganglio centinela sin embargo 4 (66.7%) tuvieron linfadenectomía primaria (3 inguinocrural bilateral y 1 ilioinguinocrural bilateral) de los cuales 2 presentaron adenopatías palpables de inicio, ambos con resultado patológico negativo y 2 sin adenopatías palpables de inicio, en donde solo 1 presentó metástasis ganglionar.

Siguiendo el sistema de estadiaje de AJCC/TNM de melanoma (8) y el sistema de los 3 estadios; 4 (66.6%) están localizados en el pene y 1 (16.7%) localizado a nivel regional. El caso 3 no reporta profundidad de invasión ni tampoco estudio regional de ganglios por lo cual no se pudo estadiar. Ninguno debutó con enfermedad a distancia.

Posterior al tratamiento quirúrgico, 5 (83.3%) pasaron a observación y uno (16.7%) recibió quimioterapia con dacarbazina por 10 cursos en otra institución. 2 (33.3%) de 6 casos presentaron recurrencia documentada. 1 tuvo recurrencia local en 3 oportunidades (caso 5) presentándose la primera a los 13 meses y sometiéndose a resecciones quirúrgicas

locales múltiples para el tratamiento de las recurrencias, actualmente se encuentra vivo y con nueva recurrencia local con una sobrevida de 63 meses. El otro caso (caso 3) tuvo recurrencia regional ganglionar inguinal bilateral a los 12 meses a pesar de haber recibido quimioterapia adyuvante con dacarbazina en otra institución posterior a la cirugía. Continuó recibiendo dacarbazina e interferón para la recurrencia regional sin embargo falleció por progresión a los 38 meses del diagnóstico. Uno se perdió de vista en el postoperatorio sin continuar controles. El tiempo de seguimiento promedio de los 5 pacientes que continuaron con seguimiento fue de 102 meses.

A la actualidad, 4 (80%) pacientes se encuentran vivos y solo uno con recurrencia local. El tiempo de seguimiento varía de 6 a 221 meses; 3 con estadio temprano A y 1 con estadio B o regional. El único caso fallecido que registra una sobrevida específica de enfermedad de 38 meses por progresión de enfermedad, no registra profundidad de invasión por no contar con revisión de lámina de patología y tampoco estadiaje patológico ganglionar adecuado ya que fue diagnosticado y tratado en otra institución.

Tabla 1. Características clínicas e histopatológicas de los 6 casos de melanoma de pene en el INEN

Caso	Edad (a)	Año	Lugar	Clínica	Ganglios inguinales clínicos	Breslow (mm)	Ulceración	Mitosis (mm2)	ILV
1	40	1998	Piel pene	Pigmentación ulcerada	Neg	3.2	Presente	2	Pos
2	17	2004	Glande	Pigmentación ulcerada	Pos bilateral	0.38	Ausente	Ausente	Neg
3	39	1994	Prepucio	Pigmentación ulcerada	Neg	NE	NE	NE	NE
4	58	2001	Surco balanoprepucial	Pigmentación ulcerada	Neg	0.75	Ausente	Ausente	Neg
5	53	2011	Prepucio	Pigmentación ulcerada	Pos bilateral	4.7	Presente	3 a 4	Neg
6	60	2016	Surco balanoprepucial	Pigmentación ulcerada	Neg	1.6	Presente	1	Neg

a: años, Neg: negativo, Pos: positivo, IVL: invasión linfovascular, NE: no evaluable.

Tabla 2. Tratamiento, estadio patológico y seguimiento de los 6 casos de melanoma de pene en el INEN

Caso	Tratamiento primario	AJCC (2010)	Recurrencia	Tiempo (m)	Tratamiento	Seguimiento (m)
1	RLA + DICB	TxN3Mx	No			VSE (221)
2	RLA + DICB	T1aN0M0	NE			NE
3	RLA	TxNxM0	Inguinal bilateral	12	QT (DTIC, IFN)	MPE (38)
4	RLA + DICB	T1aN0M0	No			VSE (180)
5	Circuncisión + DIICB	T4bN0M0	Pene (x3)	13	RLA (x3)	VCR (63)
6	Amputación parcial pene + DICB	T2bN0M0	No			VSE (6)

RLA: Resección local amplia, DICB: disección inguinocrural bilateral, DIICB: disección ilioinguinocrural bilateral, QT: quimioterapia, DTIC: Dacarbazina, IFN: Interferón, VSE: vivo sin enfermedad, VCR: vivo con recurrencia, MPE: muerto por enfermedad, m: meses.

DISCUSIÓN

El melanoma de pene es una patología rara con una edad media de presentación de 65 años (1,3) a diferencia de los melanomas cutáneos de 59 años (2). En nuestra serie de casos, el promedio de edad fue de 44.5 años, menor a los que se reporta en la literatura probablemente debido a un caso de 17 años de edad (caso 2). Dentro de los melanomas mucosos la ubicación más frecuente es a nivel del glande (55%) de los cuales el 28% se ubica en el meato y 9% en la corona o surco balanoprepucial; la segunda ubicación más frecuente es la uretra (36%) y finalmente el prepucio y frenillo (9.1%) cifra similar a nuestra serie de casos reportados en donde el 50% de los casos fueron en glande (2 del surco balanoprepucial y 1 en cara ventral del glande) sin embargo no se registraron melanomas de uretra (3). De los melanomas de ubicación cutánea del pene, se reporta un 28% de casos a nivel del prepucio y un 9% a nivel de la piel de cuerpo de pene (8) cifras similares al 33.3% y 16.6% de nuestro registro. El melanoma de pene usualmente se presenta como una lesión pigmentada negra, azul o marrón hasta amelanocítica. La ulceración de la lesión ocurre en un 39 a 66% de casos (8,10); en nuestra serie llega hasta un 83.3% de los casos.

Los datos descritos a la actualidad sobre el melanoma de pene siguen siendo insuficientes para determinar un manejo idóneo y un pronóstico certero. Si aparecen en la piel del pene o en el prepucio externo algunos autores mencionan que deberán ser estudiados y tratados de acuerdo a las guías de melanoma cutáneo, por lo contrario, si aparecen en el glande, meato o uretra, corona o en el prepucio interno se consideran de origen mucoso por lo tanto una enfermedad más agresiva con un pronóstico pobre (1,6,8). Sin embargo, van Geel (10) en su reporte de 19 casos de melanoma de pene mucoso y de 47 casos revisados en la literatura, concluye que independientemente del origen y de su localización en pene, el factor pronóstico más importante es el estadio clínico de la enfermedad al momento del diagnóstico (localizado vs ganglionar vs metastásico) al igual que los cutáneos; es decir que los que tengan origen en el tracto urogenital deberán tener evaluación de características histopatológicas ya descritas en las guías actuales de melanoma cutáneo para catalogar el riesgo de desarrollar recurrencia y/o progresión. Estas características son la profundidad de invasión (Breslow), la presencia o ausencia de ulceración, índice mitótico, Clark, patrón de crecimiento vertical u horizontal, presencia o ausencia de nódulos satélite, invasión linfovascular, tamaño del tumor y patrón de regresión (2,10).

Los melanomas de pene generalmente presentan un pronóstico pobre a diferencia de los cutáneos sin embargo, podría explicarse por la demora en el diagnóstico por la dificultad en la visibilidad de las lesiones y por la alta incidencia de patrón de crecimiento vertical que se presenta en los melanomas del glande y de la uretra, similar a lo que sucede con los melanomas cutáneos nodulares. Se reportan en la literatura entre 70 a 100% de este tipo de crecimiento, sin embargo en nuestra serie de casos, solo uno registró el patrón de crecimiento el cual fue vertical en la biopsia mientras que el resto no registraron dicho dato. Existen además otros factores que han demostrado ser de peor pronóstico como la

profundidad de invasión de > 3.5mm, presencia de ulceración, presencia de lesiones microsátelites y tamaño de lesión > de 15 mm de diámetro (10,11).

La profundidad de invasión parece ser el factor de riesgo más importante para determinar el riesgo de metástasis como lo demuestra van Geel en su estudio en donde evidenció que los pacientes con Breslow < de 3.5 mm presentaban mejor sobrevida y fue Sánchez-Ortiz (1) en su estudio en el 2005 en donde reportó que los pacientes con Breslow \leq 1.5 mm no presentaron enfermedad ganglionar patológica a pesar de las adenopatías clínicas de inicio. En nuestros casos revisados, ninguno de los dos 2 casos con Breslow \leq 1.5 mm presentó enfermedad ganglionar y solo 1 (16.7%) con una profundidad de Breslow de 3.2 mm (caso 1) presentó metástasis ganglionar. Sin embargo, otro caso (caso 5) con mayor infiltración (4.7mm) y adenopatías palpables no registró enfermedad ganglionar patológica por lo que se sugiere que el compromiso metastásico ganglionar no solo depende de la profundidad de invasión sino también de otros factores histopatológicos.

El índice de mitosis y la presencia de ulceración también se consideran factores de riesgo para enfermedad ganglionar y a su vez, factores pronósticos (2). En nuestra serie solo se registró 1 (16.7%) caso con compromiso ganglionar inguinal de inicio a pesar de no tener adenopatías palpables clínicamente. Se trata de un paciente (caso 1) que tuvo resección local amplia en otra institución por melanoma infiltrante con una Breslow de 3.2 mm, invasión linfovascular positiva, presencia de ulceración y mitosis de 2 y que al mes se le realizó una ampliación de márgenes con resultados de melanosis y una disección inguinocrural bilateral (DICB) con resultado de 16/40 ganglios positivos ninguno con macro metástasis. La paciente no ha presentado recurrencia, con una sobrevida global y libre de enfermedad de 221 meses al momento lo cual sugiere que los pacientes con enfermedad ganglionar mínima o con micro metástasis podrían ser curados con tratamiento quirúrgico como reporta Gershenwald en su estudio de melanoma cutáneo (12), incluso sin la linfadenectomía pélvica.

El factor pronóstico más importante cuando se trata de una enfermedad no localizada es el compromiso ganglionar al momento del diagnóstico y se reportan hasta un 20% casos en la literatura (8,11) y según el estudio realizado por van Geel (10), el riesgo de presentar enfermedad ganglionar patológica en los pacientes con adenopatías palpables es de 30 a 40% a diferencia de los no palpables con un riesgo de solo 16%; cifra que se repite en nuestro reporte. Es por esto la importancia del manejo de los pacientes con melanoma cutáneo sin evidencia clínica de compromiso ganglionar y que presenten factores de riesgo para enfermedad regional deberán ser estudiados con ganglio centinela, por lo que algunos autores que describen casos de melanoma de pene recomiendan actualmente el uso de este procedimiento con azul patentado y un radioisótopo trazador con la finalidad de evitar la morbilidad que produce una linfadenectomía inguinocrural bilateral. Se ha demostrado que una disección inguinocrural bilateral (DICB) no produce mayor beneficio de sobrevida en los pacientes con enfermedad localizada en pene (3,13), por lo que la biopsia de ganglio centinela debe considerarse en los casos de melanoma con factores de

riesgo para compromiso ganglionar a pesar de que su uso en melanoma de pene aún no ha demostrado su utilidad real sobre la DICB profiláctica debido su escasa casuística (14).

El margen quirúrgico de la pieza operatoria es otro factor de importancia para determinar el tiempo de sobrevida libre de enfermedad (SVLE) puesto que el único paciente que presentó recurrencia local fue el caso 5. A pesar de contar con un Breslow de 4.7 mm, presencia de ulceración en la pieza operatoria y mitosis de 3-4 mm²; fue el único con margen quirúrgico comprometido. Presentó recurrencia local hasta en 3 oportunidades siendo sometido a resecciones locales repetidas. La alta tasa de recurrencia local podría explicarse por el incumplimiento de los estándares de márgenes libres de 2 cm necesarios en lesiones \geq pT2 en las 4 resecciones locales realizadas previamente (15). Actualmente se encuentra vivo con una nueva recurrencia local sin enfermedad regional o metastásica luego de 63 meses de seguimiento lo cual podría explicarse por la disección ilioinguinocrural bilateral profiláctica a la que fue sometido.

La sobrevida media de los melanomas de pene es de 28 meses con sobrevida global (SV) a los 5 años de 18 a 31% (1,10) sin embargo la sobrevida debe de valorarse mejor según estadios y profundidad de invasión del melanoma como lo demuestra el reporte de casos Ruschi. B y la revisión de van Geel. El estadio clínico A con invasión menor a 3.5 mm presentan mejor sobrevida de 63% a 75% a los 3 años y de 33.3% a 39% a los 5 años (8, 11). En nuestro estudio, el tiempo medio de SVLE de los 5 pacientes es de 85 meses y de 102 meses de sobrevida global (6 a 221 meses), con una sobrevida global a los 5 años de 66.6%

El tratamiento propuesto para estadios localizados en el glande y uretra distal es la cirugía conservadora (resección local amplia, uretrectomía, glandectomía o amputación parcial de pene) puesto que es suficiente con márgenes negativos ya que los abordajes más radicales no han demostrado mayor beneficio (3). Reportan un 15 a 30% de recurrencia local luego de la cirugía principalmente en los casos con profundidad de invasión que llega hasta la mucosa de la uretra, tumores multifocal o márgenes inadecuados no cumpliendo con los estándares de melanoma cutáneo (2) como sucedió en nuestro estudio donde solo 1 caso (16.7%) presentó recurrencia local probablemente debido a los factores de riesgo histológicos y a los márgenes inadecuados.

No hay indicación de linfadenectomía inguinocrural bilateral de rutina en los estadios A ya que el porcentaje de compromiso ganglionar en los estadios tempranos es bajo y depende de la profundidad de invasión como se reporta en el estudio de Sánchez-Ortiz (1) donde solo el 11% presentó metástasis ganglionar inguinal, cifra similar a nuestra serie de casos donde se reporta solo 1 (16.7%) de 6 casos. Sin embargo otros autores sugieren que podría ser el único lugar de metástasis y la linfadenectomía inguinocrural podría tener un efecto curativo. Por este motivo es que el uso de biopsia de ganglio centinela podría utilizarse para estadiaje (8) en los casos de melanoma localizados que tienen al menos 1 mm de profundidad, Clark IV o V y/o presenten ulceración. Según el resultado del ganglio centinela se propondría una linfadenectomía inguinocrural bilateral ya que se ha

demostrado que pacientes con metástasis ganglionar mínima pueden ser curados (3). Con esta nueva recomendación las DICB profilácticas en estadios A deben ser sustituidas y solo realizadas con intención terapéutica siempre y cuando el instituto realice el estudio de ganglio centinela. No se utilizó la biopsia de ganglio centinela en ningún paciente debido a su escasa casuística y por tratarse de información retrospectiva.

El no contar con un estudio patológico ganglionar con ganglio centinela en caso de melanoma infiltrante podría ser un factor de mal pronóstico como sucedió en el único caso reportado (caso 3) que presentó recurrencia a nivel ganglionar a los 12 meses y sobrevida específica de 38 meses.

En los estadios clínicos B o C se sugiere una disección ilioinguino crural bilateral (DIICB) de rutina por el alto riesgo de enfermedad avanzada con la intención de lograr una cirugía con efecto paliativo reduciendo complicaciones locales (1,16). El pronóstico para los estadios no localizados es pobre reportando una sobrevida a los 2 años de 0% a pesar de los múltiples tratamientos (3), sin embargo el pronóstico en el estadio clínico B es variables de acuerdo al volumen de enfermedad. El compromiso ganglionar mínimo o micro metástasis presenta mejor pronóstico del que presenta enfermedad macroscópica o clínicamente palpable por lo que el rol de la linfadenectomía inguinocrural bilateral podría ser curativo como sucede también en los casos de melanoma cutáneo y como se reportó en nuestra serie con el caso 1. La disección ganglionar ampliada hacia la región pélvica está indicada cuando existe evidencia de enfermedad macroscópica palpable en región inguinal es decir un estadio clínico B o estadio clínico III según la AJCC, cuando hay evidencia imagenologica de metástasis pélvica, cuando se reportan más de 4 ganglios inguinales comprometidos con micro metástasis o compromiso de ganglio de cloquet (17). La radioterapia no ha demostrado mayor beneficio y la quimioterapia junto con la inmunoterapia han sido utilizados pero no han podido estimar el beneficio en la sobrevida por el escaso número de casos. Debido a que el 20% de los melanomas de mucosa exhiben mutaciones de c-KIT, inhibidores de la tirosin kinasa c-KIT podrían tener alguna utilidad (1,3), sin embargo los datos moleculares recolectados no precisan dicha información debido a que se trata de un estudio retrospectivo.

CONCLUSIONES

El melanoma de pene es una enfermedad infrecuente que se presenta con la aparición de una lesión pigmentada, que se ubica frecuentemente en el glande y puede ser tratada con cirugía conservadora en la mayoría de los casos dependiendo del estadio clínico y la profundidad de invasión que se encuentren al momento del diagnóstico. El riesgo de compromiso ganglionar parece estar en relación los mismos factores de riesgo que en melanoma cutáneo por lo que el sistema de estadiaje de la AJCC podrían utilizarse. La mayoría de casos descritos en la literatura describen resecciones locales amplias con buenos resultados de sobrevida a largo plazo, sin embargo muchos reportes describen que el pronóstico de los pacientes con melanoma de pene es pobre probablemente por la demora en el diagnóstico y por la presencia de adenopatías inguinocrural sospechosas de enfermedad avanzada. Al momento no existen terapias adyuvantes que mejoren la

sobrevida de los pacientes con melanoma de pene avanzado sin embargo es de utilidad la información molecular para el uso de terapias sistémicas. El uso de la biopsia de ganglio centinela se considera como uno de los factores pronósticos más importantes de melanoma por lo que debe considerarse en los casos de enfermedad localizada en el pene que presentan factores de riesgo para metástasis oculta. Deben de evitarse las DICB profilácticas por su alta incidencia de morbilidad y solo realizarse en casos de biopsia de ganglio centinela positivo, estadio clínico B o en casos de enfermedad bulky inguinal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sanchez-Ortiz R, Huang S, Tamboli P, Prieto V, Hester G, Pettaway C. (2005) Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: A 40 year single institution experience. *The Journal of urology*.173:1958-1956.
2. Edmund K. Bartlett, Giorgos C. Karakousis. (2015) Current Staging and Prognostic Factors in Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 24 215–227.
3. Papes D, Altarac S, Arslani, Rajkovic Z, Antabak A et al. (2014) Melanoma of the glans penis and urethra. *Journal of Urology*.83:6-11.
4. Sanchez A, Rodríguez D, Allard CB, Bechis SK, Sullivan RJ, Boeke CE et al. (2016) Primary genitourinary melanoma: Epidemiology and disease specific survival in a large population-based cohort. *Urol Oncol*. 34(4):166.e7-14.
5. Ramos. H AM, Villareal N. (2016) Melanoma primario de pene. *Urol Colomb*. 25(1):37-40.
6. J.D. Tacastacas, J. Bray, Y.K. Cohen, J. Arbesman, J. Kim, H.B. Koon, et al. (2014) Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 71. pp. 366–375
7. Turnbull N, Shim T, Patel N, Mazzon S, Bunker C. (2016) Primary Melanoma of the Penis in 3 Patients With Lichen Sclerosus. *JAMA Dermatol*. 152(2):226-7.
8. Ruschi. B G, Barros de Santos. S A, Ornellas A, Abreu da Silva DE, Monnerat. L F et al. (2013) Penile primary melanoma: analysis of 6 patients treated at Brazilian national cancer institute in the last eight years. *Int Braz J Urol*.38:823-31.
9. David R. Byrd, M.D., F.A.C.S., Carolyn C.Compton, M.D., PhD., April G. Fritz, R.H.L.T., C.T.R, Frederick L.Greene, M.D.,F.A.C.S, Andy Trotti, III, M.D. (2010) *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Stephen B. Edge MD F, editor. New York: Springer Dordrecht Heide.
10. Van Geel AN, den Bakker MA, Kirkels W, Horenblas S, Kroon BB, de Wilt JH, et al. (2007) Prognosis of primary mucosal penile melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology*. 70: 143-7.
11. Stillwell TJ, Zincke H, Gaffey TA, Woods JE. (1998) Malignant melanoma of the penis. *J Urol*. 140: 72-5.
12. Gershenwald, J.E., Buzaid, A.C. and Ross, M.I. (2000) Classification and staging of melanoma. *Clin Lab Med*, 20:785.
13. Gershenwald, J.E., Tseng, C.H., Thompson, W., Mansfield, P. F., Lee, J. E., Bouvet, M. et al. (1998) Improved sentinel lymph node localization in patients with primary melanoma with the use of radiolabeled colloid. *Surgery*, 124: 203.

14. Matthew P. Doepker, MD, Jonathan S. Zager. (2015) Sentinel Lymph Node Mapping in Melanoma in the Twenty-first Century. *Surg Oncol Clin N Am* 24. 249–260.
15. Jeffrey M. Farma, Nandini Kulkarni, Cary Hsu. (2015) Surgical Management of Primary and Recurrent Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 24. 239–247.
16. Nguyen AT, Kavolius JP, Russo P, Grimaldi G, Katz J, SueBrady M. (2001) Primary genitourinary melanoma. *Urology*. 57:633-8.
17. Maggie L. Diller, MD, Benjamin M. Martin, MD, Keith A. Delman. (2015) Lymph Node Dissection for Stage III Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am* 24 261–277.

NO DISCLOSURE

Reply to the first referee's report:

Efectivamente se trata de una revisión retrospectiva de carácter descriptivo y por tratarse de una enfermedad excepcional los estudios registrados son escasos al igual de que su número de casos. Extrapolando los datos de melanoma cutáneo, en los casos de melanomas infiltrantes sin sospecha clínica o imagenológica de compromiso ganglionar, el uso de biopsia de ganglio centinela podría y debería de ser nuestro primer filtro para descartar el compromiso regional como sucede además en otras patologías como en los casos de cáncer de mama, piel, vulva, pene, cuello uterino, entre otros. La BGC es considerada como el valor pronóstico más importante en el paciente con melanoma cutáneo. Además, como menciona en su comentario, se evitarían las morbilidades ocasionadas por las linfadenectomías inguinocrurales que se produjeron en los pacientes del estudio de los cuales tuvieron resultados negativos no demostrando su beneficio lo que justificaría aún más el uso del estudio de biopsia de ganglio centinela en los casos de melanoma de pene localizados.

Reply to the second referee's report:

Our most important problem from this research was the long period we studied as you mentioned. This was due to the very low pathology incidence in the world and even in our country. Almost all of the melanoma cases are referred to this institute. In 20 years we recollected 6 cases and 2 of them from the 90's and the molecular data used today for melanoma was not known or not clear in those years. Now this molecular data is used for target therapies in advanced or metastatic melanomas. It will be of great satisfaction to start a multicentric mode to study this subject and reply this information in other countries to improve survival in this melanoma stages.