

Revisión de los factores pronósticos en melanoma de pene, a propósito de un caso

Review of the prognostic factors in melanoma of the penis, a report of a case

Rico-Morlán Fabio José Luis,¹ Martínez-Macías Rogelio,² Barra-Martínez Rosalva,² Santiago-Vázquez Rocío Yunuen,³ Castellanos-Hernández Juan Arturo,⁴ Mojica-Uriostegui Armando.⁴

▷ RESUMEN

Introducción: El melanoma de la región genital se presenta en menos de 1% de la población de pacientes con diagnóstico de melanoma en cualquier sitio; en el pene sólo se han descrito 200 casos a nivel mundial, lo que corresponde a menos de 1% de las neoplasias del aparato genito-urinario.

Objetivo: Describir el caso de un paciente con melanoma de pene, hacer una revisión de la bibliografía sobre el pronóstico y recomendaciones actuales de tratamiento.

Descripción del caso: se trata de paciente masculino de 56 años de edad, sin antecedentes para la patología de base. El padecimiento actual lo inició tres meses previos a la fecha de la consulta, con aumento de coloración de la piel a nivel del surco balano-preputial. Se decidió tomar biopsia, el resultado histopatológico fue de Melanoma Maligno Ulcerado, con zonas adyacentes de nevo melanocítico con reactividad citoplasmática intensa para S100, melanina A y HMB45. Clínicamente la lesión se encontraba hiperpigmentada, de 1 cm por 1 cm, localizada en el surco balano-preputial; se encontraba ulcerada. El paciente fue operado el día tres de marzo de 2009.

▷ ABSTRACT

Introduction: Melanoma of the genital area is only less than 1% of the population of patients who are diagnosed with melanoma anywhere; just at penis have been 200 cases worldwide. In general the level of penile cancer accounts for less than 1% of neoplasms of genito-urinary apparatus.

Objective: To describe a case of a patient with melanoma of the penis, a review of the literature with current prognostic factors and treatment recommendations.

Case description: Male patient 56 years old with no history of pathology for the base. The present suffering is referred to previous 3 months increased coloration of the skin at the furrow-balan preputial biopsy is taken with RHP: Ulcer with Malignant Melanoma adjacent NEVO Melanocytic intense cytoplasmic reactivity for S100, melanin A, and HMB45. Clinically hyperpigmentanda 1x1 cm lesion localized in the furrow-balan preputial ulcers. The patients were operated on 03 March 2009. Total penectomy was performed with bilateral superficial inguinal dissection with findings: localized melanoma of the penis in the left edge of the groove balan preputial 1x1 cm, left inguinal ganglion hyperpigmented metastatic characteristics. The pathology report was malignant melanomas of foreskin IV level of Clark

1Servicio de Oncología, Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario", Secretaría de Salud.

2Servicio de Tumores Mixtos, Unidad de Oncología. Hospital General de México.

3Servicio de Anestesiología Pediátrica, Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer. SESEQ.

4Servicio de Cirugía, Hospital General de Querétaro, SESEQ.

Correspondencia: Dr. Fabio José Luis Rico Morlán. Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario" HRAEV. Teléfono: 442 182 23 61. Correo electrónico: fabiorico@hotmail.com

El procedimiento fue penectomía parcial, con disección inguinal superficial bilateral. Los hallazgos quirúrgicos fueron: lesión dérmica de 1 cm por 1 cm, localizada en el borde lateral izquierdo del surco balano-prepucial, compatible con melanoma, ganglio inguinal izquierdo hiperpigmentado de características metastásicas. El informe de patología fue melanoma maligno de prepucio nivel IV de Clark y Breslow de 0.76, bordes quirúrgicos libres de lesión, metastasis en uno de 15 ganglios reseca- dos. Se estadificó como Melanoma de pene EC IIIC (T1b, N1b, M0).

Conclusiones: Los factores para pronóstico que se han identificado en los hombres con melanoma en pene, dependen directamente de la Etapa clínica, como la presencia de ganglios inguinales metastásicos y dependientes del tumor (tipo histológico, ulceración, índice de breslow, ploidia del DNA, invasión linfovascular). El manejo actual se basa en la clasificación pronóstica de Bracken-Diokno, que clasifica en tres tipos el melanoma de pene: Tipo I, enfermedad limitada a órgano; Tipo II, enfermedad con afección locoregional; Tipo III, enfermedad sistémica, con el consiguiente manejo determinado por cada tipo específico.

Palabras clave: melanoma de pene, factores pronósticos, México.

and 0.76 OF Breslow, surgical borders injury free Metastasis in gl 1 15 resected. Melanoma was as penile EC IIIC (T1b, N1b, M0).

Conclusions: *The prognostic factors have been identified in men with penile melanoma depend directly on the clinical stage and the presence of inguinal node metastases, as well as dependent tumor (histological type, ulceration, Breslow index, DNA ploidy, invasion lymphovascular). The current management is based on the classification of Bracken-Diokno predicts that classified in 3 types of melanoma of the penis: Type I disease confined to body condition; type II, locoregional disease; type III, systemic disease, thus determined for each management type specific.*

Keywords: *melanoma penis, prognostic factors, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El Melanoma Maligno (MM), primariamente originado en el pene es una entidad extremadamente rara de la cual sólo se han descrito cerca de 200 casos. El origen del melanoma en este sitio proviene de membranas mucosas, enfermedad extremadamente rara, representa menos de 4% de todos los melanomas; la mayor parte de los mismos se localizan en cabeza y cuello (55%), órganos genitales femeninos (18%), región anorrectal (24%) y tracto urinario (3%).¹

Los melanomas localizados en el tracto genital masculino representan menos de 1% de la totalidad de los mismos. La principal localización es en el glande (55%), seguido del prepucio (28%) y la uretra distal, con predominio en la fosa navicular y el meato uretral (8%).^{2,3} La mayoría de los casos publicados de melanoma maligno

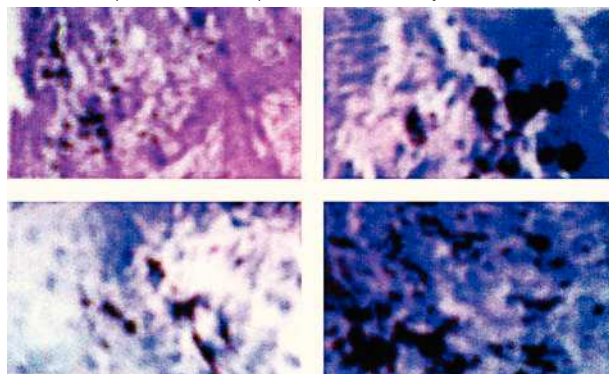
de pene, corresponden a pacientes de la sexta y séptima década de la vida.⁴ La mayoría de los melanomas, al momento del diagnóstico, están en fase de crecimiento vertical, con un grosor promedio de 1.5 mm.⁵

Las células tumorales que originan los melanomas cutáneos, se derivan de los melanocitos de la cresta neural dentro de la capa basal de la epidermis, es por ello que es extremadamente rara su presencia en mucosas. Estas lesiones malignas de origen neuroectodérmico pueden desarrollarse a partir de un nevo de transición o compuesto de ciertos nevos melanocíticos congénitos o bien de *novos* en los melanocitos epidérmicos de la capa basal del epitelio escamoso.⁶

El melanoma de pene origina metástasis precozmente a ganglios linfáticos (40%) en el momento del diagnóstico, según la mayoría de las series, así como a distancia (hígado, pulmón, hueso y cerebro).⁷

Figura 1.

Microfotografía donde se observa *melanoma maligno ulcerado con zonas adyacentes de nevo melanocítico*. Reacción de Inmunohistoquímica con presencia de reactividad citoplasmática intensa para S100, Melanina A y HMB45.



▷ OBJETIVO

Describir el caso de un paciente con melanoma de pene tratado quirúrgicamente con cirugía radical. Se revisan los factores pronóstico y manejo quirúrgico de acuerdo a los reportes de la bibliografía médica, a nivel mundial.

▷ MÉTODOS

Se revisa el caso de un paciente con melanoma de pene que fue atendido en la unidad de oncología del servicio de Cirugía del Hospital General de Querétaro, SESEQ. Los datos clínicos se obtuvieron del expediente clínico. Además, se analizó la bibliografía médica mundial publicada sobre los factores pronósticos y manejo quirúrgico, usando las bases de datos *Medline* y *PubMed*.

▷ PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de paciente masculino de 56 años de edad, campesino, proveniente de medio socio cultural bajo, antecedentes oncológicos positivos para melanoma maligno plantar en el padre, antecedente de alcoholismo y tabaquismo crónico, sin ningún otro antecedente de importancia para la patología actual.

El padecimiento actual lo inició tres meses previos a su ingreso, con aumento de coloración de la piel a nivel del surco balano prepucial, y presencia de prurito, así como polaquiuria y disuria. Acudió con facultativo quien proporcionó manejo médico sin mejoría aparente, por lo que decidió acudir al Centro de Salud, donde le realizaron biopsia incisional. El informe histopatológico

fue de: Melanoma maligno ulcerado, con zonas adyacentes de nevo melanocítico, con presencia de reactividad citoplasmática intensa para S100, Melanina A y HMB45 (**Figura 1**).

Se refirió a la unidad para ser evaluado. En la Exploración Física presentó ECOG 1, cabeza y cuello sin alteraciones, cardiopulmonar normal, abdomen plano, peristalsis sin alteraciones. En la región genital presentaba una lesión hiperpigmentada, de 1 cm por 1 cm, localizada en el surco balano-prepucial, ulcerada. Las regiones inguinales negativas a la palpación; el resto de la exploración física, no mostró más alteraciones (**Figuras 2 y 3**). Se le solicitaron estudios de laboratorio, así como tele de tórax, los cuales fueron normales. La tomografía computarizada abdomino-pélvica no mostró evidencia de enfermedad metastásica ganglionar o hepática. El paciente se programó para tratamiento quirúrgico el 3 de marzo de 2009. Se le realizó penectomía parcial, con disección inguinal superficial bilateral. Los hallazgos fueron: Lesión dérmica compatible con melanoma de pene, localizada en el borde lateral izquierdo del surco balano prepucial de 1 cm por 1 cm; ganglio inguinal izquierdo hiperpigmentado de características metastásicas en región inguinal izquierda (**Figura 4**). Se colocó drenaje a succión cerrada en ambas regiones inguinales; la evolución posoperatoria fue adecuada y egresó al segundo día.

En el postoperatorio temprano, presentó linfocele en la región inguinal izquierda, que se resolvió con drenaje en forma ambulatoria, sin complicaciones tardías (**Figura 5**).

El reporte histopatológico fue: Melanoma maligno de prepucio, nivel IV de Clark y Breslow, de 0.76, en fase de crecimiento vertical, con bordes quirúrgicos libres de tumoración. Metástasis en un ganglio linfático de siete resecaos del lado izquierdo e hiperplasia folicular en seis ganglios resecaos del lado derecho.

El paciente se estadificó como Melanoma de pene EC IIIC (T1b, N1b, M0), por lo que recibió tratamiento adyuvante con base en radioterapia por ganglio metastásico; además de interferón alfa por vía sistémica. La evolución fue adecuada y actualmente se encuentra en control, sin evidencia de actividad tumoral.

▷ DISCUSIÓN

El primer caso publicado de melanoma de pene fue realizado por Muchison en 1859, y el primer caso de melanoma uretral fue descrito por Tirell en 1871.⁸ En los últimos 40 años, se han publicado algunas revisiones de melanoma de pene; sin embargo, una de las series más extensas es la publicada por Kokotas conformada por 13

Figura 2.

Imagen de lesión a nivel de surco balano-prepucial.



Figura 3.

Imagen de acercamiento donde se aprecia lesión úlcero destructiva en el surco balano-prepucial.



casos a lo largo de 30 años. Fue publicada en 1981 y la localización que predominó fue en la uretra distal: 45% de los casos.⁹

La incidencia del melanoma se ha incrementado significativamente en las últimas dos décadas; así mismo la supervivencia libre de enfermedad a los 10 años, se ha incrementado en un 85% aproximadamente.² Sin embargo, el melanoma originado en mucosas continua siendo el subtipo de melanomas con peor pronóstico. Los casos de melanoma en región del pene, publicados en la literatura constituyen un grupo pequeño por su escasez. La descripción de los casos no incluye el manejo general de paciente con melanoma de pene; sólo consideran la necesidad de realizar algún manejo terapéutico mucho más agresivo de los melanomas en esta localización.¹

La mayor parte de los casos de melanoma de pene se presentan en pacientes de la sexta y séptima década de la vida, como el caso presentado. En el momento del diagnóstico, la mayor parte de los melanomas se presentan en su fase de crecimiento vertical con una invasión promedio de 1.5 mm.⁴

La clasificación clínica-terapéutica propuesta por *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* para los tumores de pene no es aplicable para los melanomas en este órgano, por su biología tumoral agresiva. Ante esta situación Bracken-Diokno propusieron la clasificación más utilizada en la actualidad para melanomas de pene. Esta los clasifica en: Estadio I (lesión confinada a pene) manejada con penectomía parcial y la realización de linfadenectomía bilateral o linfadenectomía del ganglio centinela, sin ningún otro tipo de tratamiento complementario. Los estadios II con ganglios linfáticos positivos y III con metástasis a distancia, precisarán de otro tipo de tratamiento complementario, como radio, quimio o inmunoterapia, de acuerdo a los protocolos establecidos.^{10,11}

Una de las series más grandes de melanoma de pene es la publicada por Stillwell, incluyó 11 pacientes en un periodo de 66 años;¹¹ describe en seis casos (45%) la presencia de un periodo libre de enfermedad durante cinco años posterior a la realización de penectomía total. Tres pacientes con escisión local y dos pacientes con penectomía distal parcial; todos los pacientes con lesiones

Figura 4.

Imagen de la linfadenectomía inguinal donde se aprecia ganglio inguinal con el característico cambio de coloración negro-azulado en caso de metástasis ganglionares por melanoma.

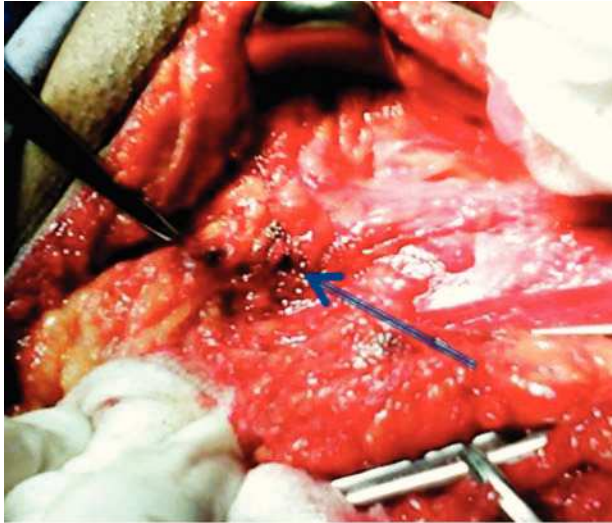


Figura 5.

Estado del paciente en el posoperatorio por penectomía parcial y linfadenectomía inguinal bilateral.



menores de 2.5 cm, se encontraron libres de enfermedad a los cinco años.

Sánchez-Ortiz, en un periodo de 38 años, publicó un total de diez casos, de los cuales cinco se localizaron en el glande, tres en el cuerpo del pene y dos en la uretra distal.³ El intervalo libre de enfermedad a los cinco años fue de 60%, con recurrencia en cuatro pacientes, de los cuales un caso presentó recurrencia sistémica importante con enfermedad metastásica en columna, así como en sistema nervioso central. En éste estudio se identificó una fuerte correlación entre el estadio patológico del tumor y el periodo libre de enfermedad. Los siete pacientes con estadio T2 o menor, presentaron supervivencia libre de enfermedad de 86%, los tres pacientes con estadio T3 o mayor, presentaron una supervivencia libre de enfermedad de 0%.

La linfadenectomía regional en melanomas cutáneos ha sido recomendada cuando hay metástasis ganglionares clínicamente demostrables y para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante, este tipo de resección se llama disección terapéutica. Recientemente se ha demostrado la utilidad de la linfadenectomía regional selectiva. Este procedimiento se basa en una técnica de mapeo linfático intraoperatorio y en la identificación del llamado ganglio centinela.

Las recomendaciones actuales para el uso del ganglio centinela son en los casos con melanoma de 1 mm a 4 mm de grosor y ganglios clínicamente negativos.¹²

El pronóstico se ensombrece en los casos en que la localización anatómica impide una cirugía con márgenes generosos, con el consiguiente aumento de la recurrencia debido a la rica vascularización y el drenaje linfático que determinan una temprana diseminación.¹³

Los factores pronósticos para la sobrevida, el riesgo de metástasis y el riesgo de recurrencia que han sido identificados incluyen:^{6,12,14}

1. Aspectos anatómicos:

- Localización de la lesión (glande , cuerpo)
- Metastásis inguinales

2. Características del tumor:

- Angioinvasión
- Ploidia del DNA
- Invasión del espacio linfovascular
- Índice mitótico elevado
- Tipo histológico
- Amelanosis macroscópica
- Grosor del Tumor
- Ulceración

El manejo adyuvante en pacientes con melanoma de pene se recomienda en pacientes con estadio clínico III de acuerdo con la AJCC y en caso de estadios II de Bracken-Diokno, o bien en pacientes con factores de riesgo para la recurrencia, siendo el interferon, a dosis altas, el tratamiento estándar. En el caso de pacientes en etapas II con lesiones de profundidad mayor a 4 mm del tumor primario con o sin ulceración, son candidatos a tratamiento adyuvante.¹⁵

▷ CONCLUSIÓN

A pesar de la publicación de múltiples factores pronósticos para melanoma, existen en la bibliografía mundial muy pocos estudios prospectivos que confirmen estadísticamente el impacto en la supervivencia de los pacientes con melanoma de pene, derivado de su baja incidencia de presentación. Con base en lo anterior, concluimos que los factores pronósticos de mayor impacto, son los determinados por la AJCC: grosor del tumor, ulceración, metástasis regionales y metástasis a distancia, además de tener en consideración a la clasificación clínica de Bracken-Diokno, que contribuye al manejo estandarizado de este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Van Geel a, Den Bakker M, Kirkels W, et al. Prognosis of Primary Mucosal Penile Melanoma: A Series of 19 Dutch Patients and 47 Patients from the Literature. *Urology* 2007;70(1):143-147.
2. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2003 (01-01-2003). Available at: <http://seer.cancer.gov/csr>. Acceso: septiembre 15, 2006.
3. Sánchez-Ortiz R, Huang SF, Tamboli P, et al: Melanoma of the penis, scrotum and male urethra: a 40-year single institution experience. *J Urol* 2005;173:1958-1965.
4. Demitsu T, Nagato H, Nishimaki K, et al: Melanoma in situ of the penis. *J Am Acad Dermatol* 2000;2:386-388.
5. Egberts F, Egberts JH, Schwarz T, et al. Kissing Melanoma or Kissing Nevus of the Penis? *Urology* 2007;69:e5-384.
6. Medina-Villaseñor EA, Hernández-Aten D, et al. Melanoma de Vulva, Revisión de los Factores Pronóstico. *GAMO* 2007;6:134-137.
7. Millán-Sagaste ML, Asensio-Llahoz LA, et al. Melanoma de Pene. *Acta Urológica de España* 2003;152-154.
8. Gross SD. *A System of Surgery*, 6th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1882.
9. Kokotas NS, Kallis EG, and Fokitis PJ. Primary malignant melanoma of male urethra. *Urology* 18: 392-394, 1981.
10. Chabannes E, Wallerand H, Bernardini S, et al. Malignant penile melanoma. *Prog Urol* 2000 feb;10:101-105.
11. Still-Well TJ, Zincke H, Gaffey TA, et al. Malignant melanoma of the penis. *J Urol* 1998;140:72-75.
12. Padilla LR, Alfeiran RA, León E, Barra MR, et al. Manejo de los relevos linfáticos y determinación del ganglio centinela en melanoma. *GAMO* 2005; 1(S2):20-23.
13. Larsson KB, Shaw HM, Thompson JF, et al. Primary mucosal and glans penis melanomas: the Sydney Melanoma Unit experience. *Aust N Z Surg* 1999;69:121-126.
14. Balch CM, Soong SJ, Gershenwald JE, et al. Prognostic factors analysis of 17600 melanoma patients: Validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:3622-3634.
15. Miller, Barnea, Karin, Leshem, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in the Diagnosis and Treatment of Multicentric Malignant Melanoma of the Penis. *IMAJ* 2006;8:292-293.