

FACTORES PATOLOGICOS RELACIONADOS CON METASTASIS INGUINAL EN EL CARCINOMA EPI- DERMOIDE DEL GLANDE PENEAL(*)

PATHOLOGICS FACTORS ASSOCIATED WITH INGUINAL LYMPH NODE METASTASIS IN EPIDERMOID CARCINO- MA OF THE GLAND PENIS

Dr. Antonio Cubilla (h) (**)
Carmelo Barreto (***)
José Barreto (****)
Manuel Riveros (*****)

SUMMARY

To determine pathologic factors associated with inguinal lymph node metastasis in epidermoid carcinoma of the glans penis we studied 35 completely sectioned surgical specimens. Less useful criteria to predict metastasis were macroscopic size of the primary tumor and its anatomical location, Useful factors associated with metastasis were the pathologic types of carcinoma and vascular and perineural invasion. The two factors most useful and significantly associated with regional nodal metastasis were histological grade and depth of invasion of the tumor. On the last two pathologic parameters we based the prognostic index, grouped in 6 categories. In I, II and III we found no patients with inguinal metastatic disease. All patients with tumor index V and VI showed inguinal metastasis. 86% of tumors in category IV did not have evidence of metastasis.

RESUMEN

Para determinar los factores patológicos más significativos asociados con

(*) Departamentos de Patología y de Cirugía - Instituto Nacional del Cáncer Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social
(**) Jefe. Departamento de Patología, I.N.C.
(***) Residente de Patología, Hospital Santa Cruz y San Pablo. Barcelona - España
(****) Patólogo, I. N. C.
(*****) Profesor Emérito, F. C. M.

metástasis ganglionar en el carcinoma epidermoide del glánde peneal, se seccionaron en su totalidad 35 especímenes de amputación parcial o total del pene.

Los factores patológicos evaluados en relación con la metástasis ganglionar inguinal fueron: tipos patológicos, localización anatómica, tamaño macroscópico, grado histológico, niveles anatómicos de infiltración, invasión perineural e invasión vascular. Los factores menos útiles para predecir metástasis ganglionar fueron el tamaño macroscópico y la localización anatómica.

Factores relativamente útiles fueron los tipos patológicos y la invasión perineural y vascular. Los factores patológicos de mayor utilidad para predecir metástasis ganglionar en este estudio fueron el grado histológico y la profundidad de infiltración del carcinoma. En estos dos elementos nos hemos basado para la determinación del índice pronóstico consistente en 6 categorías.

Pacientes con índices I, II y III no presentaron metástasis ganglionar. Todos los pacientes con Índice V y VI mostraron metástasis. En el Índice IV, 86% de los pacientes no mostraron metástasis.

INTRODUCCION

El carcinoma epidermoide del pene es muy frecuente en el Paraguay y ocupa el tercer lugar entre las neoplasias malignas masculinas en los archivos del Departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional del Cáncer. Aunque se trata de un tumor de crecimiento lento, la mitad de los pacientes han desarrollado metástasis a los ganglios linfáticos inguinales en el momento del diagnóstico (1).

El vaciamiento radical de los ganglios linfáticos inguinales se halla habitualmente indicado en pacientes con carcinoma epidermoide del pene. Es un procedimiento quirúrgico asociado a gran morbilidad (2) (3) (4) (5) (6) por lo que es importante identificar un subgrupo de pacientes con un bajo riesgo de metástasis regionales en quienes se pueda evitar este procedimiento (7).

En la literatura existen pocos estudios patológicos detallados sobre el carcinoma epidermoide del pene (8) (9) (10) y los factores patológicos de valor pronóstico no se conocen bien (11) (12). Con objeto de identificar dichos factores y de aclarar su relación con la presencia o ausencia de metástasis ganglionares inguinales hemos estudiado 35 piezas de resección radical del pene procedentes de pacientes en quienes se realizó disección ganglionar inguinal.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 35 piezas quirúrgicas con carcinoma epidermoide del glánde peneal durante el tiempo comprendido entre 1979 y 1987. Los casos procedían del Instituto Nacional del Cáncer (26 casos), Instituto de Previsión Social (6

casos), Hospital Militar Central (2 casos) y del archivo de consultas de uno de los autores (A.C.).

Los tumores fueron seleccionados a partir de un grupo de 66 piezas reunidas tras establecer un protocolo de estudio patológico de secciones casi totales del pene (13), las cuales se acompañaron de sus respectivos vaciamientos ganglionares. En 29 pacientes se realizaron resecciones parciales del pene y en 6 resecciones totales. El número de secciones del tumor primario varió de 14 a 30 con un promedio de 25. En todos los pacientes se realizó vaciamiento inguinal ganglionar; en 16 fue bilateral y en 6 unilateral; y en 6 de los pacientes en quienes se realizó vaciamiento unilateral, se tomaron biopsias del ganglio centinela contralateral (14) (15); en 7 pacientes se realizaron biopsias de los ganglios centinelas de ambos lados.

El intervalo entre la resección del pene y el vaciamiento ganglionar varió entre 6 días y 3 meses. En cada pieza de vaciamiento inguinal se aislaron de 3 a 19 ganglios linfáticos con un promedio de 11. En las biopsias del ganglio centinela el promedio fue de 3. Los factores analizados fueron: tipos histológicos, localización anatómica, tamaño macroscópico, grado histológico, invasión de compartimientos anatómicos e invasión vascular y perineural. Los tipos histológicos se clasificaron en: Tipo A o carcinoma epidermoide superficial extenso constituido predominantemente por carcinoma in situ con infiltración focal; tipo B o carcinoma epidermoide predominantemente infiltrante con mínimo in situ o ausente, tipo C, carcinoma verrucoide y tipo D, carcinoma epidermoide multicéntrico (13).

El diámetro del tumor primario clínicamente evidente se midió en milímetros en la pieza reseçada en fresco. Los tumores se localizaron preferentemente en el glande, si bien en 15 casos se observó extensión focal al prepucio. En estos casos se consideró al carcinoma como originario en el glande. Los tumores primario del prepucio se excluyeron de este estudio por su escaso número y por las diferencias en cuanto a sus compartimientos anatómicos (16). El grado histológico se estableció utilizando criterios convencionales; I (bien diferenciado), II (moderadamente diferenciado) y III (mal diferenciado o anaplásico).

Los niveles anatómicos de infiltración se establecieron de acuerdo con los siguientes compartimientos anatómicos: Lámina propia (LP), cuerpo esponjoso (CE) y cuerpos cavernosos (CC) (16).

El grado de invasión se midió en milímetros en secciones histológicas teñidas con hematoxilina y eosina utilizando un dispositivo óptico milimétrico-manual. La profundidad de invasión se midió desde la capa más superficial de la mucosa hasta el punto de invasión más profundo del tumor; cuando existió ulceración, se midió a partir del punto más alto del borde de la úlcera. Se consideró que existía invasión perineural (IPN) cuando se encontraron nidos de células de carcinoma en los espacios perineurales de LP y/o CE o CC. No

hubo distinción de la estructura vascular afectada, es decir si se trataba de vasos linfáticos, capilares o venulas. Para la evaluación combinada (IC) de estos parámetros patológicos en relación al desarrollo de metástasis ganglionares, sumamos el número de casos con IPN al número de casos con IV; esto incluyó aquellos casos en los que se observó ambos tipos de invasión en el mismo tumor y aquellos pacientes en quienes se observó un solo tipo de invasión.

El Índice Pronóstico se determinó sumando el valor numérico del grado histológico con un valor numérico igual a 1 asignado a cada compartimiento anatómico comprometido. Estas estructuras anatómicas correspondieron a LP, CE y CC.

RESULTADOS

Datos patológicos: En 18 casos de los 35 pacientes el estudio de los ganglios linfáticos inguinales demostró la presencia de metástasis (51%). La edad de los pacientes varió de 36 a 80 años, con una media de 58 años.

Tipos histológicos: El carcinoma de tipo A fue el más frecuente con 18 casos (51%); el tipo B se observó en 10 casos (29%), el tipo C en 5 (14%) y el tipo D en 2 (6%). (Tabla I).

**TABLA I
TIPOS PAGOLOGICOS**

	Nº de casos	%
A	18	51
B	10	29
C	5	14
D	2	6

Localización anatómica: 20 tumores se localizaron exclusivamente en el glánde mientras que en los restantes, el carcinoma se extendió además focalmente al prepucio a través del surco balanoprepucial.

Tamaño macroscópico: El tamaño

de los tumores osciló entre 4 y 60 mm.

El tamaño medio fue de 32 mm.

Grado histológico: El estudio microscópico de los tumores reveló que 17 (49%) y 14 (40%) eran carcinomas de grado II y III respectivamente. Solo 4 tumores (11%) eran de grado I (Tabla II).

**TABLA II
GRADO HISTOLOGICO**

	Nº de casos	%
I	4	11
II	17	49
III	14	40

Niveles anatómicos: En 3 pacientes (9%) el tumor infiltró solamente LP. En 25 se demostró invasión de LP y del CE (74%) mientras que en 6 pacientes (18%) el tumor infiltró LP, CE y CC (Tabla III).

Profundidad de infiltración: La profundidad de invasión de los carcinomas varió entre 0,5 y 17 mm., con una infiltración media de 9 mm. Solo 5 tumores

TABLA III
GRADO HISTOLOGICO

	Nº de casos	%
I	4	11
II	17	49
III	14	40

LP = Lámina propia
CE = Cuerpo esponjoso
CC = Cuerpos cavernosos

invadieron menos de 3 mm., (14%). En 48% de los casos (17 pacientes) la profundidad de infiltración fue de 3,1 a 12 mm., y en 37% mayor de 12 mm (Tabla IV).

Niveles anatómicos y profundidad: La mayoría de los tumores que infiltraron solo LP no superaron los 3 mm.,

de profundidad de invasión. Sin embargo la profundidad de invasión de los tumores que penetraban en los CE y CC alcanzaba más de 6 mm.

Profundidad de infiltración y tipo histológico: La mayoría de los tumores del tipo C sólo infiltraron superficialmente y su profundidad de invasión era menos de 3 mm.

En los tipos A y B no se encontró correlación directa entre el tipo histológico y profundidad de invasión.

Tamaño microscópico y tipo histológico: La mayoría de los tumores del tipo B y C medían más de 30 mm. de diámetro. Sin embargo en los tumores del tipo A se observó una mayor variación del tamaño macroscópico.

Grado y tipo histológico: La mayoría de los carcinomas del tipo A eran de bajo grado (67%), mientras que los del tipo B eran sobre todo de alto grado (70%). Todos los carcinomas tipo C eran de bajo grado.

Correlación entre los factores patológicos y el desarrollo de metástasis:

Tipo histológico: El carcinoma de tipo B fue sin duda el que se asoció más frecuentemente a metástasis ganglionares inguinales (90%). El tipo A, que representa la mayoría de los pacientes, mostró metástasis ganglionar en 44% de los casos. En uno de los 2 pacientes con carcinoma tipo D se observó metástasis ganglionar inguinal. No se observó metástasis en pacientes con carcinoma verrucoide o tipo C (Tabla V).

TABLA V
TIPOS PATOLOGICOS Y METASTASIS

Tipo	Nº casos	Mts	%
A	18	8	44
B	10	9	90
C	5	0	0
D	2	1	50

Localización anatómica: Los tumores más extensos que comprometían glánde y prepucio se asociaron a metástasis ganglionares en el 60% de los casos.

Por el contrario en los carcinomas que afectaban solo el glánde, la frecuencia de metástasis alcanzó el 45% (Tabla VI).

Tamaño macroscópico: En pacientes con tumores menores de 20 mm. de diámetro sólo se observaron metástasis en el 33% de los casos frente al 56%

**TABLA VII
TAMAÑO MACROSCOPICO
Y METASTASIS**

Milímetro	Nº de casos	Mts.	%
0-----20	6	2	33
20	27	15	56
40	7	3	43

grado histológico bajo (Grado I y II) mostraron escasa tendencia al desarrollo de metástasis. Así en ningún tumor de Grado I (todos del tipo C) se encontró metástasis ganglionares y solo 17 carcinomas del Grado II (24%) las desarrollaron. Por el contrario todos los pacientes con tumores del Grado III tenían metástasis ganglionares (Tabla VIII).

Niveles anatómicos: Se observó correlación entre la infiltración de los

**TABLA IX
LOCALIZACION ANATOMICA
Y METASTASIS**

Sitio	Nº	Mts.	%
LP	3	0	0
CE	25	13	52
CC	6	5	83

Profundidad de infiltración: Del mismo modo observamos una correlación directa entre los niveles de invasión medida en milímetros y la presencia de metástasis ganglionares inguinales. No encontramos metástasis en ninguno de los 5 pacientes con tumores que infiltraban menos de 3 mm. Algo más de la mitad de los tumores que infiltraban hasta 12 mm. desarrollaron metástasis. Cuando

**TABLA VI
LOCALIZACION ANATOMICA
Y METASTASIS**

L.A.	Nº de casos	Mts.	%
Glánde	20	9	45
G + Prep.	15	9	60

en los tumores mayores de 20 mm. Llamó la atención que sólo el 43% de los tumores mayores de 40 mm. desarrollaron metástasis ganglionares, lo que implica una falta de correlación entre el tamaño macroscópico y las metástasis en los tumores de gran tamaño (Tabla VII).

Grado histológico: Los tumores de

**TABLA VIII
GRADO HISTOLOGICO Y
METASTASIS**

Grado	Nº	Mts.	%
I	4	0	0
II	17	4	24
III	14	14	100

niveles anatómicos y el desarrollo de metástasis ganglionares. No se encontraron metástasis en tumores superficiales que comprometían solamente LP, lo que corresponde a una profundidad de invasión de 2 a 3 mm. A medida que los tumores invadían compartimientos más profundos se asociaron a una mayor frecuencia de metástasis (53% para CE y 69% para CC). (Tabla IX).

los tumores infiltraban más de 12 mm., se encontró metástasis en casi 2/3 de los pacientes. (Tabla X).

Invasión perineural: Se demostró una correlación significativa entre invasión perineural (IPN) y la presencia de metástasis regionales (8 de 9 pacientes con IPN tenían ganglios inguinales positivos); sin embargo, en 10 pacientes con tumores asociados a IPN (38%) no se observó metástasis. (Tabla XI).

**TABLA XI
INVASION PERINEURAL Y
METASTASIS**

	IPN-	IPN+	Nº
Mts -	16 (62)	10 (38)	26
Mts +	1 (11)	8 (89)	9

De 17 pacientes con ganglios inguinales negativos sólo 2 tenían IV (Tabla XII).

Invasión combinada (IC): Doce de 15 pacientes con IC tenían metástasis regionales.

De todos los pacientes con ganglios

**TABLA XIII
INVASION COMBINADA Y
METASTASIS**

	IC-	IC+	Nº
Mts -	14 (82)	3 (18)	17
Mts +	6 (13)	12 (67)	18

inguinales positivos el 67% mostró IC. De los 17 pacientes con ganglios inguinales negativos sólo 3 (18%) tenían IC. (Tabla XIII).

Indice Pronóstico: En todos los pacientes con tumores de índice pronóstico alto (V y VI) se encontraron metástasis. Sólo 2 carcinomas del tipo A, que tenían Índice Pronóstico IV, se asociaron a metástasis; ambos tumores eran de grado II e infiltraban los CE.

**TABLA X
PROFUNDIDAD DE INFIL-
TRACION Y METASTASIS**

Milímetros	Nº de casos	Mts.	%
0-----	3	5	0
3,1-----	12	17	9
	12	13	9
			69

Invasión vascular (IV): 9 de 11 pacientes con IV mostraron metástasis en los ganglios linfáticos regionales. De los 18 pacientes con metástasis, en la mitad se demostró IV. Por otro lado en la mayoría de los pacientes sin IV no se encontró metástasis ganglionares (9 de 15).

**TABLA XII
INVASION VASCULAR Y
METASTASIS**

	IV-	IV+	Nº
Mts -	15 (88)	2 (12)	17
Mts +	9 (50)	((50)	18

DISCUSION

En pocos trabajos reportados se documenta detalladamente el valor de los

factores patológicos en relación con el pronóstico (11) (12) (17) (18). En el presente estudio varias características patológicas del tumor primario fueron identificados como útiles para predecir metástasis ganglionar inguinal.

Tipos patológicos: En un reporte previo habíamos observado cuatro tipos de carcinoma epidermoide de pene y notado una correlación entre tipos y metástasis ganglionar (13). En este informe hemos confirmado que para el tipo B las metástasis ganglionares se hallan presentes en el 90% de los casos y para el tipo A en 44%. Estas dos variedades del cáncer son las más frecuentes en nuestro material. Este hallazgo no sorprende dado que el carcinoma tipo B generalmente en un tumor de alto grado histológico y de infiltración más profunda. El tipo A, la variedad más frecuente, suele ser microscópicamente más extenso desde el punto de vista de su compromiso en glande, surco balanoprepucial y/o prepucio, sin embargo este compromiso en su mayor parte suele corresponder a carcinoma in situ subclínico rodeando al carcinoma infiltrante, por lo que la extensión del tumor no se traduce en una mayor frecuencia de metástasis ganglionar. Los carcinomas del tipo C, muy raras veces se correlacionan con metástasis ganglionar (19). Ello se debería a su crecimiento predominantemente papilar exofítico con poca tendencia a la infiltración profunda y a su bajo grado histológico. Los carcinomas verrucoides pueden sin embargo mostrar focos microscópicos de mayor grado (carcinomas híbridos) y estar asociados a metástasis ganglionar (19). En ninguno de los carcinomas verrucoides del presente estudio se demostró metástasis ganglionar inguinal. El carcinoma epidermoide tipo D es muy raro y su correlación con la metástasis ganglionar está dada por los factores patológicos observados en cada uno de los tumores primarios.

No hemos observado reportes previos de carcinoma multicéntrico del pene, aunque Ackerman reporta una ilustración con dos focos clínicos separados de cáncer, uno en el prepucio y el otro en el glande (20).

Tamaño macroscópico: La falta de correlación estricta entre tamaño y metástasis ganglionar puede deberse a factores relacionados con el método para obtener la medida macroscópica: a) el tamaño macroscópico no siempre refleja el tamaño real, que casi siempre fue mayor luego de su análisis histológico; el tamaño macroscópico refleja solamente la medición clínica de la lesión en la superficie y no necesariamente el volumen total ni el crecimiento submucoso vertical hasta el nivel más profundo de infiltración.

Característicamente se nota esta falta de correlación entre los tumores verrucoides que habitualmente fueron de gran volumen. En un estudio previo de la U.I.C.C. se correlacionó positivamente el tamaño del tumor con el estadio clínico de la enfermedad (12).

Grado histológico: Como en otras localizaciones y en otros tipos de tumores el grado histológico fue un factor preponderante para predecir metástasis ganglionar.

Los tumores verrucoides, generalmente de bajo grado, no mostraron evidencia de metástasis ganglionar inguinal. Considerando los 18 pacientes con metástasis ganglionar inguinal, 14 de los mismos mostraron carcinoma primario de grado histológico III.

Niveles anatómicos: El progresivo aumento de la incidencia de metástasis ganglionar en relación con la infiltración de los niveles anatómicos puede significar que cada compartimiento se comporta como una barrera anatómica a la progresión de metástasis.

Si bien tumores restringidos a LP no suelen asociarse a metástasis, hemos observado un caso fuera de este estudio en que la lesión superficial en LP estuvo asociada a invasión de vasos linfáticos de este nivel anatómico y se observó metástasis ganglionar inguinal. El compromiso de los cuerpos cavernosos en general significó estado local avanzado de la enfermedad pues es habitualmente difícil que el tumor penetre la gruesa albugínea. Cuando esto ocurrió, en casi todos los casos se observó metástasis ganglionar. No hemos evaluado infiltración cutánea extrínseca por ser estos casos aun más avanzados y estar excluidos de este protocolo de estudio. A pesar de la vascularización marcada del CE, en la mitad de los pacientes cuyos tumores infiltraron este compartimiento anatómico no se observó metástasis ganglionar.

Profundidad de infiltración: En forma casi idéntica que en el párrafo anterior se observó una correlación muy estricta entre milímetros de infiltración del tumor y metástasis ganglionar. El hecho de que 5 tumores con infiltración hasta 3 mm., de profundidad no mostraran metástasis ganglionar significaría que la mayoría de estos casos están restringidos a LP y que en dos casos de infiltración superficial de CE no se correlacionó con metástasis ganglionar.

Invasión perineural: En la mitad de los casos con invasión perineural observamos metástasis ganglionar, por lo que puede deducirse una correlación significativa entre presencia de IPN y metástasis ganglionar inguinal.

Esto más bien reflejaría el grado de enfermedad avanzada, dado que cuando existió metástasis ganglionar la mayoría de los tumores primarios demostraron IPN. Es decir, el parámetro es útil cuando la IPN está presente, pero la ausencia de la misma no excluye riesgo de metástasis ganglionar.

Invasión vascular: Llamó la atención el hecho que en la mayoría de los tumores donde se observó IV se constató metástasis ganglionar inguinal (9 de 11).

Ello significaría que la IV es de mayor valor para predecir metástasis ganglionar que la IPN.

Invasión combinada: Se nota una correlación positiva entre presencia de IC y metástasis ganglionar inguinal. La evaluación de la IC fue más útil para predecir metástasis ganglionar que la valoración aislada de la IV o IPN respectivamente.

Índice pronóstico: Encontramos que al combinar dos factores patológicos importantes como son el grado histológico y la infiltración vertical de los compartimientos anatómicos del glande se pudo establecer un Índice de Valor pronóstico. Este sistema sería útil para predecir metástasis ganglionar inguinal en más del 80% de los casos.

Es un método de fácil aplicabilidad. Su limitación radicaría en que no puede predecir metástasis en todos los casos y sería útil solamente en especímenes quirúrgicos, biopsias amplias, profundas o resecciones donde los tres compartimientos o barreras anatómicas (LP, CE y CC) y el área de mayor profundidad de infiltración estén presentes.

Una biopsia superficial que no incluya estos niveles anatómicos no sería de utilidad. De todas maneras la disección ganglionar inguinal en nuestro servicio se ha realizado siempre en forma diferida y no simultánea. Aunque estos hallazgos deben ser reconfirmados con un número mayor de casos, creemos que en pacientes cuyos tumores muestran índices I, II y III no estaría indicada la disección ganglionar inguinal.

El índice IV presentaría una situación problema donde la mayoría de los tumores no se asociarían a metástasis ganglionar. Dada la poca frecuencia de metástasis ganglionar (14%) asociados al índice pronóstico IV, hasta que se tenga mayor información prospectiva sugerimos para nuestros pacientes con este índice el siguiente enfoque: si el examen clínico ganglionar revela agrandamiento obvio de los ganglios con sospecha clínica de malignidad realizamos una punción aspirativa con aguja fina; si ella es positiva se procede al vaciamiento ganglionar, si ella resultare negativa y el material es adecuado se sigue al paciente en forma ambulatoria. Si los ganglios inguinales son clínicamente pequeños y no sospechosos de malignidad o negativos a la palpación se sigue igualmente a los pacientes en forma ambulatoria. En casos de punción negativa y con sospecha clínica de malignidad la punción puede repetirse, y de persistir la negatividad, aceptamos este dato como probablemente verdadero dado que la micrometástasis a ganglios inguinales en el carcinoma epidermoide del pene son infrecuentes. En casi todos nuestros pacientes cuando observamos metástasis ganglionar los mismos fueron macrometástasis con ruptura capsular e infiltración del tejido adiposo periganglionar.

La utilización de un buen estudio patológico del espécimen de resección y la determinación del índice pronóstico pueden ser útiles para evaluar el pronóstico y ayudar en las decisiones terapéuticas para un mejor manejo de los pacientes con carcinoma epidermoide del glande peneal.

BIBLIOGRAFIA

- 1- SCHRINIVAS, V., MORSE, M.J., HERR, H.W., SOGANI, P.C., and WITHMORE, W.F.: Penile cancer: relation of extent of nodal metastasis to survival. *J of Urology* 1987; 137: 880-882.
- 2- DE KERNION, J.B., TYNBERG, P., PESK, L. and FEGEN, J.P.: Carcinoma of the penis. *Cancer* 1973; 32: 1256-1262.
- 3- MERRIN, C.E.: Cancer of the penis. *Cancer* 1980; 45: 1973-1979.
- 4- WAJSMAN, Z., MORRE, R.H., MERRIN, C.E. and MURPHY, G.P.: Surgical treatment of penile cancer. *Cancer* 1977; 40: 1697-1701.
- 5- FRALEY, E.E., ZHANG, G., SAZAMA, . and LANGE P.H.: Cancer of the penis. *Cancer* 1985; 55: 1618-1624.
- 6- Mc DOUGALM, W.S., DICHNER, F.K., EDWARDS, R.H. and KILLION, L.T.: Treatment of carcinoma of the penis. The case for primary lymphadenectomy. *J of Urology* 1986; 136: 38-41.
- 7- BAKER, H.H., SPRATT, J.S., PEREZ-MESA, C., WATSON, E.R. and LEDUC, R.J.: Carcinoma of the penis. *J of Urology* 1976; 116: 458-461.
- 8- RIVEROS, M.: Cáncer del pene. Eds Artes Gráficas Zamphirópolis, Asunción, 1969: 45-46.
- 9- MOSTOFI, F.K., DAVIS, C.J.: "Patology of urologic cancer" In: Principles and management of urologic cancer. Williams and Wilkins Ed. Baltimore 1979; pp 553.
- 10- DE KERNION, J.B., PERSKY, L.: "Neoplastic lesions of the penis" En: Genitourinary cancer. W.B. Saunders Eds, Philadelphia, 1978; pp 494-508.
- 11- JACKSON, S.M.: The treatment of carcinoma of the penis. *Brit J. Surg* 1966; 53: 33-35.
- 12- U.I.C.C. TNM Atlas. Clasificación de tumores malignos. Akadia Eds, 1986 pp 201-2205.
- 13- CUBILLA, A.L. and BARRETO, J. Pathological types of cancer of the penis. A whole section study. *Modern Pathology* 1988; 1:2 (Abstract)
- 14- CABAÑAS, R.M. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39: 456-460.
- 15- PERINETTI, E., CRANE, D.B. and CATALONE, W.J.: Unreability of sentinel lymph node biopsy for staging penile carcinoma. *J of Urology* 1980; 124: 734-735.
- 16- BARRETO, J., CABALLERO, C. and CUBILLA, A. "Penis". En "Histology for pathologists". S.s. Sternberg Ed. Raven Press, New York, 1991 (en prensa).
- 17- BEGGS, J.H. and Spratt, J.S. Epidermoid carcinoma of the penis. *J of Urology* 1964; 91: 166-172.

- 18- BRUHL, P. : Problems of the therapeutic surgery in penis carcinoma. En "Tumors of the male genital system". Grundmann, E. and Vahlensieck, W. Eds. Springer-Verlag, New York 1977.
- 19- JOHNSON, D.E., Lo, R.K., SRIGLEY, J. and AYALA, A.G.: Verrucous carcinoma of the penis. J of Urology 1985; 133: 216-218.
- 20- ACKERMAN, L.V. and DEL REGATO J.A.: Carcinoma of the penis. En "Cancer", The C.v. Mosby Company, Saint Luis, 1962; pp 887-889.