

Guía de cáncer de pene de la Sociedad Colombiana de Urología

Colombian Society of Urology Penile Cancer Guideline

William Pertuz Genes¹ Marino Cabrera Fierro² Andrea Estrada Guerrero³
 Angelica María Mikan Lozano³ Yineth Camila Tunjano Rozo³ Andrés Felipe Pérez Sánchez³

¹ Department of Oncological Urology, Universidad de Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

² Department of Oncological Urology, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

³ Department of Urology, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Dirección para correspondencia William Pertuz Genes, MD, Universidad de Cartagena, Carrera 20 #29B-98, Cartagena de Indias, Provincia de Cartagena, Bolívar, apartamento 2304, código postal 130001 (e-mail: williampertuz84@gmail.com).

Urol Colomb 2022;31(1):e32–e40.

Resumen

El cáncer de pene tiene una incidencia de 1.11 por 100.000 habitantes en Colombia, representado en el 95% por carcinoma de células escamosas el cual representa una alta morbilidad y mortalidad, La Sociedad Colombiana de Urología realizó la adaptación de la guía de cáncer de pene para el año 2021 con revisión de la literatura, esta guía permite realizar una evaluación y tratamiento del cáncer de pene, en muchas ocasiones con el objetivo de preservación de órgano utilizando la ecografía como determinante para evaluar el compromiso de la lesión a las estructuras del pene, los estudios de extensión dependerán de hallazgos al examen físico como ganglios o compromiso local de la enfermedad, de acuerdo al tipo de lesión y su estadificación puede recibir terapia con agentes tópicos, radioterapia, cirugía láser, cirugía preservadora de órgano o penectomía total; La linfadenectomía inguinal permitirá mejorar la supervivencia en tumores de riesgo intermedio y alto (>pT1G2), posteriormente la quimioterapia adyuvante esta en el grupo de pacientes en el cual la intención sea curativa, aunque en terapia paliativa de segunda línea se encuentran los platinos y taxanos como alternativa pero con pobre respuesta (<30%); los esquemas de seguimiento se realiza de acuerdo al estadio y el compromiso ganglionar. Al final se presentan los resultados de actividad sexual después de cirugía preservadora de órgano; Esta guía abarca la literatura actualizada del cáncer de pene, el cual es útil para el manejo por parte de los profesionales de salud del país.

Palabras clave

- ▶ neoplasias de pene
- ▶ pene
- ▶ recurrencia de neoplasia local
- ▶ preservación de órgano
- ▶ carcinoma
- ▶ escamo celular
- ▶ mortalidad

Abstract

Penile cancer has an incidence of 1.11 per 100,000 inhabitants in Colombia, 95% represented by squamous cell carcinoma which represents a high morbidity and mortality, The Colombian Society of Urology adapted the penile cancer guide to The year 2021 with a review of the literature, this guide allows an evaluation and treatment

recibido
08 de diciembre de 2021
aceptado
08 de octubre de 2021

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0041-1740533>.
ISSN 0120-789X.
e ISSN 2027-0119.

© 2022. Sociedad Colombiana de Urología. All rights reserved.
 This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)
 Thieme Revinter Publicações Ltda., Rua do Matoso 170, Rio de Janeiro, RJ, CEP 20270-135, Brazil

Keywords

- ▶ penile neoplasms
- ▶ penis
- ▶ local neoplasm recurrence
- ▶ organ sparing treatments
- ▶ carcinoma
- ▶ squamous cell
- ▶ mortality

of penile cancer, in many cases with the objective of organ preservation, using ultrasound as a determinant to evaluate the commitment of the injury to the structures of the penis, Extension studies will depend on findings on physical examination such as lymph nodes or local involvement of the disease, according to the type of lesion and its staging, it can receive therapy with topical agents, radiotherapy, laser surgery, organ-sparing surgery or total penectomy; Inguinal lymphadenectomy will improve survival in intermediate and high risk tumors (> pT1G2), subsequently adjuvant chemotherapy is in the group of patients in which the intention is curative, although platinum and Taxans are found in second-line palliative therapy as an alternative but with a poor response (<30%); the follow-up schemes are carried out according to the stage and lymph node involvement. At the end, the results of sexual activity after organ-sparing surgery are presented; This guide covers the updated literature on penile cancer, which is useful for the management of health professionals in the country.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de pene no es una patología frecuente; en Colombia, ocupa el puesto número 21, de acuerdo a las estadísticas de Globocan de 2020.¹ De acuerdo con Cataño et al.,² “En Colombia la tasa de incidencia anual de Cáncer de Pene según un estudio^[3] realizado por la Universidad del Valle en 2004 es de 1.11 por 100.000 habitantes algo muy similar a otros países del mundo. La edad de presentación de esta patología es variable siendo la media en Colombia 52 años, pero se puede observar en pacientes jóvenes o ancianos”.

El carcinoma de células escamosas (CCE) representa más del 95% de las neoplasias malignas del pene.⁴⁻⁷

Se han identificado distintos tipos histológicos de CCE peneano con diferentes patrones de crecimiento, agresividad clínica, y asociaciones con virus del papiloma humano (VPH). Existen numerosas formas mixtas, como la verrugosa-basaloide, que se presenta en 50% a 60% de los casos, la verrugosa habitual (híbrida), la basaloide habitual, y la papilar habitual, así como otras combinaciones poco frecuentes (► **Tabla 1**).

Se han descrito distintos factores de riesgo, entre ellos la inflamación crónica, el tabaquismo, la infección por VPH (variantes 16 y 18), bajo nivel socioeconómico, promiscuidad, e inicio temprano de relaciones sexuales.

Evaluación diagnóstica y estadificación

En las lesiones en pene que sean dudosas, se deberá realizar una verificación histológica con biopsia; con este resultado, se define el tratamiento local de la lesión. La confirmación histológica es necesaria para guiar el manejo en el caso de que la naturaleza de la lesión no esté definida (neoplasia intraepitelial del pene [PeIN], metástasis o melanoma), o se planee tratamiento con agentes tópicos, radioterapia, o cirugía láser.^{9,10}

Si bien se ha descrito⁵ que las biopsias por punción podrían aportar información suficiente para el diagnóstico

la patología, actualmente se recomienda la toma de biopsias por escisión, pues se logra mayor material, de mejor calidad, lo que permite evaluar la profundidad de la invasión, el grado de diferenciación, y la extensión de las lesiones (► **Tabla 2**).

Diagnóstico de la lesión primaria

Se debe realizar un examen físico completo, en el cual se debe incluir la palpación de la totalidad del pene y evaluar la morfología, extensión e invasión de sus estructuras. En el caso de encontrar fimosis, se debe reducir en su totalidad para evaluar dichas características; de igual manera, se debe realizar la palpación inguinal bilateral para evaluar el estado de los ganglios linfáticos, es decir, si hay adenopatías palpables o por el contrario son no palpables.¹¹

Entre las técnicas imagenológicas que se pueden emplear para evaluar el compromiso de los cuerpos cavernosos en los casos en que se plantee una cirugía conservadora de órgano, se encuentra el ultrasonido, la resonancia magnética con inducción artificial de la erección,^{12,13} y la ecografía Doppler de pene, que tiene una precisión de estadificación más alta

Table 1 Lesiones asociadas a carcinoma de células escamosas y lesiones premalignas

<p>Lesiones asociadas esporádicamente a carcinoma de células escamosas (CCE) de pene:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Papulosis bowenoide del pene (relacionada con el virus del papiloma humano) ● Liquen escleroso
<p>Lesiones premalignas (hasta un tercio se transforma en CCE invasivo):</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Lesiones intraepiteliales del pene ● Condilomas gigantes (Buschke-Löwenstein) ● Enfermedad de Bowen ● Enfermedad de Paget (ADK intradérmica)

Nota: Extraída de la guía de la European Association of Urology (EAU), 2018.⁷⁷
CCE, carcinoma escamocelular.

Table 2 Clasificación TNM cáncer de pene

Clasificación clínica
T- Tumor primario
TX El tumor primario no puede ser evaluado T0 Ausencia de tumor primario Tis Carcinoma <i>in situ</i> Ta Carcinoma verrucoso no invasivo* T1 El tumor invade el tejido conectivo subepitelial T1a El tumor invade el tejido conectivo subepitelial, sin invasión linfovascular, y sin ser pobremente diferenciado T1b El tumor invade el tejido conectivo subepitelial, con invasión linfovascular, o es pobremente diferenciado T2 El tumor invade el cuerpo esponjoso con o sin invasión de la uretra T3 El tumor invade el cuerpo cavernoso con o sin invasión de la uretra T4 El tumor invade otras estructuras adyacentes
N- Ganglios linfáticos regionales
NX Ganglios linfáticos regionales no evaluables N0 No hay ganglios linfáticos inguinales palpables o visiblemente agrandados N1 Ganglio linfático inguinal unilateral, móvil, palpable N2 Ganglios linfáticos inguinales múltiples o bilaterales, móviles, palpables N3 Masa ganglionar inguinal fija o linfadenopatía pélvica, unilateral o bilateral
M- Metástasis a distancia
M0 Ausencia de metástasis a distancia M1 Metástasis a distancia
Clasificación patológica
pN- Ganglios linfáticos regionales
pNX Ganglios linfáticos regionales no evaluables pN0 Ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales pN1 Metástasis en uno o dos ganglios linfáticos inguinales pN2 Metástasis en más de dos ganglios inguinales unilaterales o ganglios linfáticos inguinales bilaterales PN3 Metástasis a ganglios linfáticos pélvicos, o presencia de extensión extranodal unilateral o bilateral en metástasis de ganglios linfáticos regionales
pM- Metástasis a distancia
pM1 Metástasis a distancia microscópicamente confirmadas
G- Grado histopatológico
GX El grado de diferenciación no puede ser evaluado G1 Bien diferenciado G2 Moderadamente diferenciado G3 Pobremente diferenciado G4 Indiferenciado

que una resonancia magnética para detectar infiltraciones de los cuerpos.¹⁴ La sensibilidad y especificidad de la resonancia magnética para predecir las invasiones corporal y uretral se han informado en 82,1% y 73,6%, y 62,5% y 82,1%, respectivamente.¹⁵

Diagnóstico de ganglios linfáticos regionales y metástasis a distancia

Se debe realizar un examen físico exhaustivo de la región inguinal para determinar el número de lesiones, la lateralidad, y las características de los ganglios. En el caso de que no haya enfermedad nodal palpable, se debe ofrecer estratificación invasiva en pacientes de riesgo intermedio y alto y, como sean palpables, se debe realizar exámenes de imágenes de extensión con tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen,¹⁶ tomografía por emisión de

positrones,^{17,18} y radiografía de tórax como estudio de extensión¹⁹ (grado de recomendación: fuerte).

En pacientes con enfermedad metastásica a distancia o que presente síntomas relevantes como el dolor ose se debe obtener una gammagrafía osea, con grado de recomendación fuerte.

Tratamiento de la lesión primaria

Los manejos tópicos están reservados para enfermedades superficiales y no invasivas, siendo las opciones de tratamiento que cuentan con grado de recomendación fuerte:

1. 5 fluorouracilo + circuncisión.²⁰⁻²²
2. Ablación con láser (Nd: YAG o CO₂).²³⁻²⁹
3. *Resurfacing*.³⁰

El objetivo de la cirugía preservadora tiene como objetivo mantener un resultado oncológico, que preserve la cosmética y la funcionalidad.

Otras alternativas de manejo para pacientes con enfermedad superficial son la cirugía de escisión, la radioterapia de haz externo, y la braquiterapia.

Manejo de enfermedad T1/T2

La elección del tratamiento depende del tamaño del tumor, de la historia, del estadio, del grado, y de la localización.

Las alternativas terapéuticas que cuentan con grado de recomendación fuerte son la escisión local, glansectomía parcial o total con reconstrucción, contando con tasas de recurrencia local del 7.6% y supervivencia global a 5 años de 85%, tasa de amputación de rescate de 1%. En cuanto a los márgenes quirúrgicos específicamente, no hay evidencia clara sobre el ancho de los márgenes, la recomendación general de seguridad es de 3–5 mm. Si se utiliza un enfoque de manejo basado en el grado del tumor, se puede tomar como margen seguro 3 mm para el grado uno, 5 mm para el grado dos y 8 mm para tercer grado.^{31,32}

La radioterapia también puede considerarse como tratamiento para pacientes con lesiones menores de 4 mm.

Manejo de enfermedad T2/T4

Las opciones de tratamiento en este grupo de pacientes son la glansectomía total con o sin *resurfacing*, con esquema de seguimiento estricto, o penectomía parcial.³³

Para pacientes con estadio T3, las opciones de manejo son la glansectomía más corporectomía distal y reconstrucción;^{31–34} para el estadio T4, las opciones de manejo son la amputación parcial extensa, penectomía total más uretrotomía perineal, y evaluación de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con tumores difícilmente resecables, extensos o ulcerados.³⁵

Manejo de enfermedad ganglionar

El drenaje linfático es predecible, y es estratificado inicialmente a los ganglios inguinales superficiales y profundos, y, posteriormente, pélvicos.³⁶

En casos de ganglios linfáticos inguinales clínicamente normales, se deberá estratificar de manera detallada a los pacientes para considerar linfadenectomía temprana, teniendo en cuenta una supervivencia a largo plazo del 90%.^{23,24}

Los pTa/pTis y pT1G1 no son acrónimos, es de acuerdo a la clasificación expuesta en la **Tabla 2**.^{26–28}

Los pacientes con patología pT1G2 son considerados de riesgo intermedio, y se aconseja la estratificación invasiva ganglionar con ganglio centinela o linfadenectomía modificada.^{37–39}

Respecto a los con patología pT1G3, se consideran pacientes de alto riesgo para considerar estadificación ganglionar invasiva.^{23,24}

Para pacientes con patología pT2–pT4, se indica estadificación ganglionar invasiva.⁴⁰

Manejo de pacientes con ganglios inguinales palpables (cN1/cN2)

Existe una alta probabilidad de compromiso metastásico en pacientes con adenopatías palpables unilaterales o bilaterales; por lo tanto, el uso de antibiótico en estos pacientes no debe considerarse una práctica de rutina, pues puede conllevar a un retraso peligroso en el tratamiento curativo.

Los ganglios palpables deben ser removidos quirúrgicamente y llevados a estudio por congelación; en caso de ser positivos, se deberá realizar una linfadenectomía inguinal radical.⁴¹

Linfadenectomía inguinal radical

La linfadenectomía inguinal radical conlleva una morbilidad significativa de hasta el 50%, se ha demostrado que especialmente en pacientes obesos, el drenaje linfático de escroto y las piernas puede verse afectado con el procedimiento (nivel de evidencia: 2b). La linfadenectomía inguinal radical puede salvar vidas, por lo que no debe retrasarse por temor a la morbilidad asociada.⁴⁵ La morbilidad postoperatoria puede reducirse conservando la vena safena y con el uso de medias de compresión para mejorar el drenaje; el uso de apósitos con presión inguinal o succión al vacío con antibióticos profilácticos también pueden contribuir a una mejor evolución postoperatoria.⁴⁶ La linfadenectomía inguinal bilateral deberá considerarse en pacientes con características de alto riesgo y ganglios palpables, considerando que un 30% de ellos pueden tener compromiso metastásico contralateral.⁴⁷

Manejo de pacientes con ganglios inguinales fijos (cN3)

Los pacientes con ganglios inguinales fijos requieren quimioterapia neoadyuvante seguida de linfadenectomía radical.^{48–50} Dicha linfadenectomía deberá realizarse de cuatro a seis semanas después de la quimioterapia.⁵¹ Los pacientes que responden a este manejo tienen una supervivencia a largo plazo de 37%,⁴⁸ y algunos estudios han confirmado este beneficio.^{49,50,52,53}

Linfadenectomía pélvica

Los pacientes con metástasis en dos o más ganglios linfáticos inguinales unilaterales, o con extensión extracapsular, deben ser llevados a linfadenectomía pélvica ipsilateral. Todo esto se basa en un estudio⁵⁴ en el que se encontró una tasa de ganglios pélvicos positivos de 23% cuando habían dos ganglios inguinales positivos, y del 56% en aquellos con más de 3 ganglios inguinales positivos o con extensión extracapsular.^{38–54}

Los factores de riesgo relacionados con metástasis a ganglios pélvicos son: el número de ganglios inguinales positivos (punto de corte de 3), el diámetro de los ganglios metastásicos (30 mm), y la extensión extracapsular. El porcentaje de compromiso metastásico pélvico fue de 0% sin ningún factor de riesgo, y de 57.1% con los tres factores de riesgo presentes, en un estudio de Tobias-Machado et al.⁵⁵ La linfadenectomía pélvica se puede realizar simultáneamente

Table 3 Recomendaciones para el tratamiento de metástasis ganglionar

Ganglio regional	El manejo de metástasis ganglionar es fundamental en el tratamiento de cáncer de pene	Grado de fortaleza
Ganglios inguinales no palpables (cN0)	Tis, Ta G1, T1 G1: vigilancia; > T1 G2: estadificación invasiva mediante linfadenectomía inguinal modificada bilateral, o biopsia dinámica de ganglio centinela	Fuerte
Ganglios inguinales palpables (cN1/cN2)	Linfadenectomía inguinal radical	Fuerte
Ganglios inguinales fijos (cN3)	Quimioterapia neoadyuvante seguida de linfadenectomía inguinal radical	Débil
Ganglios pélvicos	Linfadenectomía pélvica ipsilateral si dos o más ganglios inguinales son positivos (pN2), y si hay compromiso extracapsular (pN3)	Fuerte
Quimioterapia adyuvante	En pacientes con pN2/pN3 después de linfadenectomía radical	Fuerte
Radioterapia	No recomendada para enfermedad ganglionar, sólo como opción paliativa	Fuerte

en caso de que se presenten en el estudio por congelación más de tres ganglios positivos,⁵⁴⁻⁵⁶ o de forma diferida de la linfadenectomía de los ganglios iliacos internos, externos, y obturadores (► **Tabla 3**).⁵⁷

Quimioterapia

Tratamiento adyuvante

En pacientes con estadio pN2/pN3, la quimioterapia adyuvante se debe realizar tras la linfadenectomía, pues la supervivencia libre de enfermedad fue de 84% en pacientes con quimioterapia adyuvante, contra 39% en los controles sin quimioterapia después de la linfadenectomía en un estudio de Lucky et al.⁵⁸

De acuerdo a un estudio realizado por Giannatempo P, et al, donde incluyeron pacientes PN2-PN3, el uso de quimioterapia adyuvante, 5 fluorouracilo (5-FU) con plactaxel o docetaxel (TPF), con 3 o 4 ciclos después de la linfadenectomía demostro una tasa de 52.6% de supervivencia libre de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 42 meses con buena tolerabilidad.⁵⁹ Se recomienda quimioterapia adyuvante, especialmente cuando su uso es factible y existe una intención curativa (NE: 2b). No hay datos que soporten la quimioterapia adyuvante en pN1.

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios inguinales fijos o recidivantes

La quimioterapia neoadyuvante permite un tratamiento temprano de la enfermedad sistémica y la reducción del tamaño de la metástasis en los ganglios linfáticos.

El uso de 5-FU con cisplatino y docetaxel tiene una tasa de respuesta objetiva comparable con la alcanzada con plactaxel, ifosfamida y cisplatino en pacientes con cN3. Sin embargo, las tasas de toxicidad se han reportado entre 20% y 25%.^{60,61}

Con tales hallazgos, se aconseja el uso de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con ganglios fijos, no reseables,

con grado cero en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0), y que tengan una función renal preservada.^{62,63} No se recomienda el uso de quimiorradioterapia.⁶⁴

Quimioterapia paliativa en enfermedad avanzada o tras recaída

Los regímenes basados en platinos tienen mejores resultados.⁵⁴ Sin embargo, la introducción de los taxanos ha incrementado la eficacia y la actividad de los esquemas utilizados.^{36,49,50,52,65-69}

No existen datos que soporten el uso de quimioterapia en segunda línea. Un estudio⁶⁵ reportó una tasa de respuesta < 30% en pacientes con monoterapia con plactaxel en segunda línea. Se ha observado un beneficio con cisplatino en segunda línea adicionando gemcitabine (► **Tabla 4**).⁶⁶

Seguimiento

El seguimiento estricto de estos pacientes permite la detección precoz de recidiva con el fin de poder brindar un tratamiento con intención curativa.^{36,68} En enfermedad metastásica, el seguimiento es importante para poder detectar complicaciones relacionadas con el tratamiento. Las recidivas suelen presentarse a los dos años de tratamiento.²³

Cuándo y cómo hacer el seguimiento

Después del manejo primario en pacientes con ganglios negativos, se debe hacer el seguimiento con examen físico adecuado del pene y la región inguinal, y no se requieren de imágenes adicionales, pues no muestran ningún beneficio.

En pacientes tratados con terapia de ablación láser o terapia tópica, se debe tener un reporte histopatológico que confirme el estado libre de enfermedad.

Después de los cinco años, existe poca probabilidad de recidiva; por tal motivo, se puede suspender el seguimiento después de este tiempo.⁷⁰ Sin embargo, en pacientes que no puedan realizarse el autoexamen, será necesario un seguimiento más largo.

Table 4 Guías para quimioterapia

Recomendaciones	Grado de Fortaleza
Ofrecer quimioterapia adyuvante a pacientes con pN2-3 (3 o 4 ciclos de cisplatino, taxano y 5 fluorouracilo o ifosfamida)	Fuerte
Ofrecer a los pacientes con ganglios no resecables o enfermedad metastásica recurrente quimioterapia neoadyuvante (cuatro ciclos de cisplatino) seguida de cirugía radical	Débil
Ofrecer quimioterapia paliativa para pacientes con enfermedad sistémica	Débil

Recurrencia del tumor primario

Las tasas de recurrencia son más altas en pacientes sometidos a tratamientos locales, sin afectar en la supervivencia específica al cáncer.^{71,72} En un estudio,²⁰ se reportó una recidiva local en los dos primeros años de hasta un 27%. Después de una penectomía parcial, el riesgo de recidiva local es del 4% al 5%.^{20,36}

Recurrencia regional

La tasa de recurrencia regional en pacientes sometidos a vigilancia es casi del 9%, mientras que es más baja (2,3%) en pacientes sometidos a linfadenectomía inguinal modificada con ganglios negativos. El uso de ecografía y citología por

punción aspirativa con aguja fina (PAAF) en casos sospechosos ha mejorado las tasas de detección precoz de recurrencia regional.^{36,68,73} Los pacientes sometidos a linfadenectomía sin tratamiento adyuvante tienen un riesgo aumentado de recidiva regional del 19%.¹⁷

Guías para seguimiento de cáncer de pene (-Tabla 5)

Calidad de vida

Consecuencias después del tratamiento para cáncer de pene
 En pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para cáncer de pene, la disfunción sexual, la micción, y la apariencia cosmética pueden afectar su calidad de vida.⁷¹ En un estudio comparativo⁷⁸ de escisión local *versus* penectomía, hubo una reducción en el Índice Internacional de Función Eréctil (International Index of Erectile Function, IIEF, en inglés) postoperatorio en los pacientes sometidos a glandectomía. En otro estudio,⁷⁹ se observó una afectación de la calidad de vida con respecto a problemas de eyaculación, estética y alteración en la función miccional en los pacientes sometidos a penectomía parcial *versus* cirugía preservadora de pene (83% *versus* 43%; p < 0,0001), pero no hubo diferencias en la función eréctil y en la satisfacción sexual.

Actividad sexual y calidad de vida después de tratamiento con láser

En un estudio²³ con una muestra de 224 pacientes, no se reportaron problemas en la función eréctil o sexual después del tratamiento.

Table 5 Esquema de seguimiento

Intervalo del seguimiento Exámenes e investigaciones Duración mínima del seguimiento Grados de fortaleza	Primer y segundo años	Tercer y cuarto años			
Recomendaciones para seguimiento del tumor primario					
Tratamiento preservador de pene	Tres meses	Seis meses	Examen físico, repetir biopsia después de tratamiento tópico o tratamiento con láser para PIN	Cinco años	Fuerte
Amputación	Tres meses	Un año	Examen físico regular	Cinco años	Fuerte
Recomendaciones para seguimiento de patología ganglionar inguinal					
Vigilancia	Tres meses	Seis meses	Examen físico regular	Cinco años	Fuerte
Tratamiento inicial pN0	Tres meses	Un año	Examen físico regular, ecografía con biopsia con aguja fina opcional	Cinco años	Fuerte
Tratamiento inicial para pN +	Tres meses	Seis meses	Examen físico regular, ecografía con citología por aspirado con aguja fina opcional, tomografía axial computarizada, resonancia magnética opcional	Cinco años	Fuerte

Abbreviation: PIN, neoplasia intraepitelial del pene.

Actividad sexual después de desepitelización del glande

En un estudio⁷⁷ con 10 pacientes, 7 contestaron el cuestionario IIEF-5 a los 6 meses, y la puntuación mediana fue de 24. Todos los pacientes manifestaron que la sensación del glande no era diferente o mejor después de la cirugía, y cinco de ellos manifestaron mejoría en su vida sexual.

Actividad sexual después de glanssectomía

En un estudio⁷⁴ con una muestra de 68 pacientes,⁷⁸ 79% no reportaron cambios en la erección o capacidad para la penetración después de la cirugía, y 75% habían recuperado el orgasmo.

Función sexual después de penectomía parcial

En un estudio⁷⁵ con 18 pacientes con mediana de edad de 52 años, las puntuaciones en el IIEF fueron peores en todos los ítems de la función sexual después de la cirugía; el 55.6% de los pacientes tenían una función eréctil que les permitía tener relaciones sexuales. Un 50% de los pacientes no reanudó su actividad sexual por el tamaño de su pene. Un 66.7% de los pacientes reanudaron las relaciones sexuales, y manifestaron tener la misma frecuencia y nivel de actividad sexual, y el 72.2% preservaron la eyaculación y el orgasmo.

Calidad de vida y función sexual tras penectomía total

Tras amputación del pene en diez pacientes,⁷⁶ se reportaron efectos significativos en la vida sexual y en la calidad de vida; sin embargo, no hubo implicaciones negativas en términos de la relación en pareja, la autoconfianza y la evaluación de la masculinidad.

Conflicto de Intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses que declarar.

Referencias

- World health organization. International agency for research on cancer, Cancer Today - IARC, 150 Cours Albert Thomas, 69372 Lyon CEDEX 08, France; powered by GLOBOCAN. 2020<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis>
- Cataño JGC, Pérez Niño JF, Schlesinger AA. Manejo actual del cáncer de pene en el Hospital Universitario de San Ignacio. *Urología Colombiana* 2010;19(01):13-184
- Ramírez G, Bermúdez AJ. Carcinoma de Pene Hospital Universitario del Valle, Urolo.colom. 2004, 13
- Velazquez EF, Barreto JE, Rodriguez I, Piris A, Cubilla AL. Limitations in the interpretation of biopsies in patients with penile squamous cell carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2004;12(02):139-146<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15173919>
- Velazquez EF, Cubilla AL. Lichen sclerosus in 68 patients with squamous cell carcinoma of the penis: frequent atypias and correlation with special carcinoma variants suggests a precancerous role. *Am J Surg Pathol* 2003;27(11):1448-1453<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14576478>
- Teichman JM, Sea J, Thompson IM, Elston DM. Noninfectious penile lesions. *Am Fam Physician* 2010;81(02):167-174<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20082512>
- Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Verola O, et al. Analysis of alterations adjacent to invasive squamous cell carcinoma of the penis and their relationship with associated carcinoma. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(02):284-290<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20115951>
- Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24(03, Suppl 3S31-10)<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949995>
- Tsen HF, Morgenstern H, Mack T, Peters RK. Risk factors for penile cancer: results of a population-based case-control study in Los Angeles County (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12(03):267-277<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11405332>
- Tang V, Clarke L, Gall Z, et al. Should centralized histopathological review in penile cancer be the global standard? *BJU Int* 2014;114(03):340-343<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24053106>
- Afonso LA, Cordeiro TI, Carestiatto FN, Ornellas AA, Alves G, Cavalcanti SM. High Risk Human Papillomavirus Infection of the Foreskin in Asymptomatic Men and Patients with Phimosis. *J Urol* 2016;195(06):1784-1789<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26796413>
- Kayes O, Minhas S, Allen C, Hare C, Freeman A, Ralph D. The role of magnetic resonance imaging in the local staging of penile cancer. *Eur Urol* 2007;51(05):1313-1318, discussion 1318-1319<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17113213>
- Petralia G, Villa G, Scardino E, et al. Local staging of penile cancer using magnetic resonance imaging with pharmacologically induced penile erection. *Radiol Med (Torino)* 2008;113(04):517-528<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18478188>
- Hanchanale V, Yeo L, Subedi N, 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(03):439-443<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25600638>
- Bozzini G, Provenzano M, Romero Otero J, 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;90:131-135<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26776562>
- Mueller-Lisse UG, Scher B, Scherr MK, Seitz M. Functional imaging in penile cancer: PET/computed tomography, MRI, and sentinel lymph node biopsy. *Curr Opin Urol* 2008;18(01):105-110<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18090498>
- Leijte JA, Graafland NM, Valdés Olmos RA, van Boven HH, Hoefnagel CA, Horenblas S. Prospective evaluation of hybrid 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in staging clinically node-negative patients with penile carcinoma. *BJU Int* 2009;104(05):640-644<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19281465>
- >Schlenker B, Scher B, Tiling R, 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(01):55-59<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20022269>
- Jakobsen JK, Nielsen TF, Ipsen P, et al. DaPeCa-7: Comparative Assessment of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography (CT) and Conventional Diagnostic CT in Diagnosis of Lymph Node Metastases, Distant Metastases and Incidental Findings in Patients with Invasive Penile Cancer. *BJU Int* 2020. Doi: 10.1111/bju.15206
- Shabbir M, Muneer A, Kalsi J, et al. Glans resurfacing for the treatment of carcinoma in situ of the penis: surgical technique and outcomes. *Eur Urol* 2011;59(01):142-147<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050658>
- Manjunath A, Brenton T, Wylie S, Corbishley CM, Watkin NA. Topical Therapy for non-invasive penile cancer (Tis)-updated results and toxicity. *Transl Androl Urol* 2017;6(05):803-808<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184776>
- Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, Rees RW, Perry MJ, Watkin NA. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012;62(05):923-928<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421082>

- 23 Bandieramonte G, Colecchia M, Mariani L, 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(04):875–882 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18243513>
- 24 Colecchia M, Nicolai N, Secchi P, et al. pT1 penile squamous cell carcinoma: a clinicopathologic study of 56 cases treated by CO2 laser therapy. *Anal Quant Cytol Histol* 2009;31(03): 153–160 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19639702>
- 25 Piva L, Nicolai N, Di Palo A, 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(03): 157–161 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8767503>
- 26 Frimberger D, Hungerhuber E, Zaak D, Waidelich R, Hofstetter A, Schneede P. Penile carcinoma. Is Nd:YAG laser therapy radical enough? *J Urol* 2002;168(06):2418–2421, discussion 2421 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441930>
- 27 Meijer RP, Boon TA, van Venrooij GE, Wijburg CJ. Long-term follow-up after laser therapy for penile carcinoma. *Urology* 2007;69(04):759–762 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445665>
- 28 Rothenberger KH, Hofstetter A. [Laser therapy of penile carcinoma]. *Urologe A* 1994;33(04):291–294 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7941174>
- 29 Paoli J, Ternesten Bratel A, Löwhagen GB, Stenquist B, Forslund O, Wennberg AM. Penile intraepithelial neoplasia: results of photodynamic therapy. *Acta Derm Venereol* 2006;86(05): 418–421 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955186>
- 30 Djajadiningrat RS, van Werkhoven E, Meinhardt W, et al. Penile reconstructive surgery for penile cancer—does it affect survival? *J Urol* 2014;192(01):120–125 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373799>
- 31 Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012;188(03): 803–808 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22818137>
- 32 Ornellas AA, Kinchin EW, Nóbrega BL, Wisnesky A, Koifman N, Quirino R. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: Brazilian National Cancer Institute long-term experience. *J Surg Oncol* 2008;97(06): 487–495 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425779>
- 33 Smith Y, Hadway P, Biedrzycki O, Perry MJ, Corbishley C, Watkin NA. Reconstructive surgery for invasive squamous carcinoma of the glans penis. *Eur Urol* 2007;52(04):1179–1185 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17349734>
- 34 Gotsadze D, Matveev B, Zak B, Mamaladze V. Is conservative organ-sparing treatment of penile carcinoma justified? *Eur Urol* 2000;38(03):306–312 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940705>
- 35 Machan M, Brodland D, Zitelli J. Penile Squamous Cell Carcinoma: Penis-Preserving Treatment With Mohs Micrographic Surgery. *Dermatol Surg* 2016;42(08):936–944 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27467227>
- 36 Leijte JA, Kirrander P, Antonini N, Windahl T, Horenblas S. Recurrence patterns of squamous cell carcinoma of the penis: recommendations for follow-up based on a two-centre analysis of 700 patients. *Eur Urol* 2008;54(01):161–168 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440124>
- 37 van Bezooijen BP, Horenblas S, Meinhardt W, Newling DW. Laser therapy for carcinoma in situ of the penis. *J Urol* 2001;166(05): 1670–1671 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11586199>
- 38 Mohs FE, Snow SN, Larson PO. Mohs micrographic surgery for penile tumors. *Urol Clin North Am* 1992;19(02):291–304 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1574820>
- 39 Shindel AW, Mann MW, Lev RY, et al. Mohs micrographic surgery for penile cancer: management and long-term followup. *J Urol* 2007;178(05):1980–1985 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17869306>
- 40 Tietjen DN, Malek RS. Laser therapy of squamous cell dysplasia and carcinoma of the penis. *Urology* 1998;52(04): 559–565 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9763071>
- 41 Saisorn I, Lawrentschuk N, Leewangstong S, Bolton DM. Fine-needle aspiration cytology predicts inguinal lymph node metastasis without antibiotic pretreatment in penile carcinoma. *BJU Int* 2006;97(06):1225–1228 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16686716>
- 42 Stuiver MM, Djajadiningrat RS, Graafland NM, Vincent AD, Lucas C, Horenblas S. Early wound complications after inguinal lymphadenectomy in penile cancer: a historical cohort study and risk-factor analysis. *Eur Urol* 2013;64(03):486–492 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23490726>
- 43 Koifman L, Hampl D, Koifman N, Vides AJ, Ornellas AA. Radical open inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: surgical technique, early complications and late outcomes. *J Urol* 2013; 190(06):2086–2092 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23770135>
- 44 Yao K, Tu H, Li YH, et al. Modified technique of radical inguinal lymphadenectomy for penile carcinoma: morbidity and outcome. *J Urol* 2010;184(02):546–552 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20620415>
- 45 Hegarty PK, Dinney CP, Pettaway CA. Controversies in ilioinguinal lymphadenectomy. *Urol Clin North Am* 2010;37(03): 421–434 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674697>
- 46 La-Touche S, Ayres B, Lam W, Alnajjar HM, Perry M, Watkin N. 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(05): 344–346
- 47 Grabstald H. Controversies concerning lymph node dissection for cancer of the penis. *Urol Clin North Am* 1980;7(03): 793–799 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7456188>
- 48 Pizzocaro G, Piva L. Adjuvant and neoadjuvant vincristine, bleomycin, and methotrexate for inguinal metastases from squamous cell carcinoma of the penis. *Acta Oncol* 1988;27 (6b):823–824 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2466471>
- 49 Leijte JA, Kerst JM, Bais E, Antonini N, Horenblas S. Neoadjuvant chemotherapy in advanced penile carcinoma. *Eur Urol* 2007;52 (02):488–494 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17316964>
- 50 Bermejo C, Busby JE, Spiess PE, Heller L, Pagliaro LC, Pettaway CA. Neoadjuvant chemotherapy followed by aggressive surgical consolidation for metastatic penile squamous cell carcinoma. *J Urol* 2007;177(04):1335–1338 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382727>
- 51 Flaig T, Spiess P, Agarwal N, Rangs R, Boorjian S, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Penile Cancer. Version 2.2021
- 52 Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010;28(24): 3851–3857 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625118>
- 53 Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int* 2016;117(01):118–125 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25294319>
- 54 Lughezzani G, Catanzaro M, Torelli T, 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(04): 977–982 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24262497>
- 55 Tobias-Machado M, Tavares A, Ornellas AA, Molina WR Jr, Juliano RV, Wroclawski ER. 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(03):953–957, discussion 958 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296386>

- 56 Lont AP, Kroon BK, Gallee MP, van Tinteren H, Moonen LM, Horenblas S. Pelvic lymph node dissection for penile carcinoma: extent of inguinal lymph node involvement as an indicator for pelvic lymph node involvement and survival. *J Urol* 2007;177(03):947-952, discussion 952 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296384>
- 57 Graafland NM, van Boven HH, van Werkhoven E, Moonen LM, Horenblas S. Prognostic significance of extranodal extension in patients with pathological node positive penile carcinoma. *J Urol* 2010;184(04):1347-1353 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20723934>
- 58 Lucky MA, Rogers B, Parr NJ. Referrals into a dedicated British penile cancer centre and sources of possible delay. *Sex Transm Infect* 2009;85(07):527-530 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19584061>
- 59 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. *Journal of Clinical Oncology* 2014;32:4_suppl, 377-377. <https://meetinglibrary.asco.org/record/90280/abstract>
- 60 Nicolai N, Sangalli LM, Necchi A, 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(04):323-330
- 61 Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, Vegt E, Horenblas S. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy in patients with advanced penile cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(01):44-49
- 62 Bandini M, Pederzoli F, Necchi A. Neoadjuvant chemotherapy for lymph node-positive penile cancer: current evidence and knowledge. *Curr Opin Urol* 2020;30(02):218-222. Doi: 10.1097/MOU.0000000000000719
- 63 Pond GR, Di Lorenzo G, Necchi A, 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(04):501-508 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332646>
- 64 Eliason M, Bowen G, Bowen A, Hazard L, Samlowski W. Primary treatment of verrucous carcinoma of the penis with fluorouracil, cis-diamino-dichloro-platinum, and radiation therapy. *Arch Dermatol* 2009;145(08):950-952 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19687438>
- 65 Noronha V, Patil V, Ostwal V, Tongaonkar H, Bakshi G, Prabhash K. Role of paclitaxel and platinum-based adjuvant chemotherapy in high-risk penile cancer. *Urol Ann* 2012;4(03):150-153 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248520>
- 66 Di Lorenzo G, Buonerba C, Federico P, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil in inoperable, stage IV squamous cell carcinoma of the penis. *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E661-E666 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22958571>
- 67 Power DG, Galvin DJ, Cuffe S, et al. Cisplatin and gemcitabine in the management of metastatic penile cancer. *Urol Oncol* 2009;27(02):187-190 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18367122>
- 68 Horenblas S, Newling DW. Local recurrent tumour after penis-conserving therapy. A plea for long-term follow-up. *Br J Urol* 1993;72(06):976 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306171>
- 69 Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, Tanis PJ, Gallee MP, Nieweg OE. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005;173(03):816-819 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711276>
- 70 Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. *Eur Urol* 2011;60(06):1280-1284
- 71 Tang DH, Djajadiningrat R, Diorio G, 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 multi-institutional study. *Urol Oncol* 2017;35(10):605.e17-605.e23
- 72 Schover LR. Sexuality and fertility after cancer. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005;523:523-527 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16304430>
- 73 Djajadiningrat RS, Teertstra HJ, van Werkhoven E, van Boven HH, Horenblas S. Ultrasound examination and fine needle aspiration cytology-useful for followup of the regional nodes in penile cancer? *J Urol* 2014;191(03):652-655 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23994372>
- 74 Li J, Zhu Y, Zhang SL, et al. Organ-sparing surgery for penile cancer: complications and outcomes. *Urology* 2011;78(05):1121-1124 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22054385>
- 75 Romero FR, Romero KR, Mattos MA, Garcia CR, Fernandes RdeC, Perez MD. Sexual function after partial penectomy for penile cancer. *Urology* 2005;66(06):1292-1295 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16360459>
- 76 Sosnowski R, Kulpa M, Kosowicz M, et al. Quality of life in penile carcinoma patients - post-total penectomy. *Cent European J Urol* 2016;69(02):204-211 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27551559>
- 77 Hadway P, et al. Total glans resurfacing for premalignant lesions of the penis: initial outcome data. *BJU Int* 2006;98(03):532-536
- 78 Austoni E., et al. Reconstructive surgery for penile cancer with preservation of sexual function. *Eur Urol Suppl*, 2008. 7: 116 (Abstract #183). [https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056\(08\)60182-7/pdf](https://www.eusupplements.europanurology.com/article/S1569-9056(08)60182-7/pdf)