

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D

DR. EDUARDO LICEAGA

Factores asociados a enfermedad linfoganglionar en cáncer de pene

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN UROLOGIA

PRESENTA: **DRA. NORMA ALEJANDRA CABRERA MORA**

ASESOR DE TESIS:

DR. JESÚS EMMANUEL ROSAS NAVA

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Jorge Jaspersen Gastélum

PROFESOR TITULAR DE CURSO DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN UROLOGÍA

Dr. Jesús Emmanuel Rosas Nava

ASESOR DE TESIS

INDICE:

1.- RESUMEN/INTRODUCCION.....	4
2.- MARCO TEORICO.....	5
3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
4.- JUSTIFICACION.....	6
5.. HIPOTESIS.....	6
6. OBJETIVOS	
- OBJETIVO GENERAL.....	7
- OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	7
7- METODOLOGIA	
- DISEÑO DE ESTUDIO.....	7
- POBLACION.....	7
- TAMAÑO DE MUESTRA.....	7
- CRITERIOS DE INCLUSION.....	7
- CRITERIOS DE EXCLUSION.....	7
- CRITERIOS DE ELIMINACION.....	7
- DEFINICION DE VARIABLES.....	7
- PROCEDIMIENTO.....	15
- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	16
8.- ANALISIS ESTADISTICO.....	17
9.- ASPECTOS ETICOS Y BIOSEGURIDAD.....	17
10.- RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS.....	17
11.- RECURSOS DISPONIBLES.....	17
12.- RECURSOS NECESARIOS.....	18
13.- ANALISIS RESULTADOS.....	18
12.- DISCUSION.....	20
13.- CONCLUSIONES.....	21
14.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	22
15.- ANEXOS.....	24

Factores asociados a enfermedad linfoganglionar en cáncer de pene

RESUMEN ESTRUCTURADO

Antecedentes: El carcinoma epidermoide de pene es una enfermedad rara en países desarrollados, representando el 0.4-0.6% de las neoplasias malignas. . El carcinoma epidermoide y sus variantes (papilar, condilomatoso, basaloide, verrugoso y sarcomatoide) abarca el 95% de los casos de cáncer de pene. Se han identificado múltiples factores de riesgo, entre los cuáles destacan: fimosis, infección por virus del papiloma humano (VPH) y tabaquismo. ⁽⁵⁾La evaluación de la lesión inicial incluye la exploración física, identificación de características de la lesión y toma de biopsia, así como la detección de ganglios linfáticos regionales (su presencia ha sido identificada como factor pronóstico), los cuales pueden ser o no palpables, determinando el manejo inicial. Los escenarios clínicos del carcinoma epidermoide de pene varían de acuerdo con el estadio, grado de diferenciación celular y la presencia de invasión linfovascular del tumor primario.⁽¹⁾**Justificación:** Hay tres escenarios clínicos posibles cuando no se detectan ganglios palpables (n0) donde la posibilidad de micro metástasis es de 25 %: vigilancia, estadificación nodal invasiva (biopsia de ganglios centinela por centellografía o linfadenectomía inguinal modificada) y linfadenectomía radical, por lo que es importante identificar factores asociados a la probabilidad de presentar actividad tumoral linfática. **Material y método:** Objetivo principal: Identificar la proporción de pacientes con enfermedad linfoganglionar en pacientes con cáncer de pene. Objetivos secundarios: Identificar variables asociadas a actividad linfoganglionar. La población a estudiar será el universo de pacientes con diagnóstico de carcinoma de pene de Enero del 2015 a Enero del 2020.. Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Las variables asociadas a la presencia de enfermedad linfoganglionar serán comparadas con chi cuadrada, la medida de fuerza de asociación con Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística utilizada será STATASE 11.0

Palabras clave: carcinoma de pene, penectomía, enfermedad linfoganglionar.

Factores asociados a enfermedad linfoganglionar en cáncer de pene

2. MARCO TEORICO

El carcinoma epidermoide y sus variantes (papilar, condilomatoso, basaloide, verrugoso y sarcomatoide) abarca el 95% de los casos de cáncer de pene a nivel mundial, éste se define como una neoplasia maligna originada en la mayoría de los casos de las células escamosas del pene. El 5% restante se encuentra representado por melanomas, carcinomas basocelulares, sarcoma de Kaposi y tumores secundarios a leucemias y linfomas. Aun cuando el carcinoma epidermoide de pene se considera una enfermedad rara en países desarrollados, representando el 0.4-0.6% de las neoplasias malignas en los hombres ⁽²⁾, la enfermedad es más común en los países en vías de desarrollo como África, Asia y América del Sur, en donde representa del 10-20% de las neoplasias malignas ⁽³⁾. Las tasas de incidencia más altas son en países sudamericanos como Brasil (hasta 2.1) y Argentina (hasta 2.5), así como países africanos como Uganda (2.2) (cada uno por cada 100,000 habitantes). El cáncer de pene se presenta en edades avanzadas y la tasa de incidencia aumenta con la edad, siendo la edad media de diagnóstico de 60 años ⁽⁴⁾.

Dentro de los factores de riesgo asociados al cáncer epidermoide de pene, destacan la fimosis, la infección por VPH y el tabaquismo ⁽⁵⁾. En el caso de la fimosis, ésta puede, por un lado interferir con la capacidad de realizar una adecuada inspección en las áreas de mayor incidencia del carcinoma epidermoide, como el glande y surco balanoprepucial, por otro, puede conducir a episodios repetidos de inflamación de las glándulas o prepucio. Los pacientes con fimosis tienen un riesgo de 25-60% incrementado para presentar cáncer de pene invasivo ⁽⁶⁾. También el antecedente de más de un episodio de balanitis confiere un riesgo relativo de 9.4.

Por otro lado, entre del 45-80% de los pacientes con carcinoma epidermoide de pene tienen antecedente de infección por el virus del papiloma humano (VPH). La prevalencia de cáncer en hombres con antecedentes de verrugas genitales fue 5.9 veces mayor a la de los hombres sin dicho antecedente. Es relevante mencionar que el traumatismo del pene asociado a fimosis puede aumentar el acceso del VPH al epitelio basal del pene ⁽⁷⁾. Por último, el tabaquismo se ha asociado a un incremento en el riesgo de aparición de carcinoma epidermoide de entre tres a 4.5 veces. ⁽⁸⁾

El carcinoma se presenta como una lesión visible localizada frecuentemente en el glande, surco balanoprepucial o prepucio. La lesión puede ser nodular, ulcerativa o fungoide y puede estar oculta por la fimosis. Se puede asociar con dolor, sangrado o secreción, lo cual se ha visto que retrasa el que el paciente acuda a atención médica ⁽⁹⁾.

La evaluación inicial incluye la exploración física, que apoya en la identificación de las características de la lesión: diámetro y número de lesiones y la toma de biopsia de la misma. La presencia de ganglios linfáticos regionales palpables o no y presencia de metástasis a distancia apoyan en el establecimiento del manejo adecuado.

Hay tres escenarios clínicos posibles cuando clínicamente no hay ganglios palpables (n0) donde la posibilidad de micrometástasis es de 25 % ⁽¹⁰⁾: vigilancia, estadificación nodal invasiva (Biopsia de ganglios centinela por centellografía o linfadenectomía inguinal modificada) y linfadenectomía radical. En México no se cuenta en todos los centros con centellografía por lo que se ofrece realizar linfadenectomía o vigilancia.

Se ha publicado recientemente un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología que realiza una revisión retrospectiva de los pacientes con diagnóstico de cáncer de pene en los últimos 20 años, donde se incluyeron 375 pacientes, al diagnóstico 140 pacientes se presentaron como N0, 71 como N1, 162 como N2, 33 como N3, el tratamiento inicial consistió en Penectomía parcial en 123 pacientes y Penectomía total en 126 pacientes ⁽¹¹⁾, encontrando una supervivencia específica del 70% a 10 años.

El papel predictivo de la invasión perineural como predictor de actividad tumoral linfática (ATL) fue propuesto por primera vez en el 2008 por un estudio multicéntrico, retrospectivo con modelos de regresión logística multivariada. En contraste en el mismo año en Brasil por Ornellas ⁽¹²⁾ no encontraron que fuera un factor predictor independiente probablemente por el número de casos analizados además de la metodología patológica heterogénea por lo que en el 2018 se realizó un metaanálisis ⁽¹³⁾ donde se encontraron 35 estudios de los cuales 12 fueron incluidos en la revisión sistemática donde se encontró relación estadísticamente significativa, que podría explicarse en parte porque un 30% de los pacientes presentan IP (invasión perineural), además se observó que la asociación significativa de IP y ATL fue únicamente observada en estudios con una media de seguimiento no menor a 36 meses, que puede atribuirse a que el aumento en la ATL aparece en un seguimiento más largo.

La razón para realizar linfadenectomía en una ingule N0, es para proporcionar la etapa patológica precisa, y así guiar el tratamiento, así como para eliminar la enfermedad microscópica. Una serie retrospectiva realizada en la India ⁽¹⁴⁾, encontró que los pacientes con un cumplimiento deficiente del seguimiento han mejorado la supervivencia específica del cáncer si se someten a una disección de ganglios linfáticos inguinales de intervalo temprano (ILND) (en la misma admisión o dentro de los 2 meses posteriores), en comparación con pacientes sometidos a una disección de ganglios linfáticos retardada (91% frente a 13%; $p=0,07$). Los pacientes sometidos a un retraso de linfadenectomía inguinal también tenían una tasa significativamente mayor de extensión extracapsular. Es importante destacar que incluso en centros de gran volumen, la linfadenectomía inguinal radical conduce a tasas de complicación postoperatoria entre el 42% y el 57%.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El factor pronóstico de sobrevida en los pacientes con cáncer de pene es la presencia de enfermedad linfoganglionar, donde el principal tratamiento es linfadenectomía radical, la cual ocasiona considerable morbilidad (42-57%), por lo que es importante identificar factores asociados a enfermedad linfoganglionar. Los factores identificados son el tamaño del tumor, invasión linfovascular, invasión perineural y grado de diferenciación celular.

4. JUSTIFICACIÓN

Establecer los pacientes que se benefician de realizar una linfadenectomía inmediata, ya que la actividad tumoral linfática es el factor pronóstico más importante en la sobrevida de los pacientes con cáncer de pene, así que éste estudio está dirigido a afirmar lo que otros autores han encontrado: la invasión perineural, invasión linfovascular, grado de diferenciación celular y estadio T son factores asociados a enfermedad linfoganglionar.

Por lo que proveer información acerca de los factores asociados al cáncer de pene y la historia natural de la enfermedad además del tratamiento realizado en población mexicana del Hospital General de México es útil debido a la diversidad de población que tratamos. Servirá además de base para futuros estudios que evalúen de manera prospectiva el manejo terapéutico y su impacto en la sobrevida cáncer específica.

5. HIPÓTESIS

La presencia de invasión linfovascular, invasión perineural, G3 de diferenciación celular y un estadio T avanzado son factores asociados a enfermedad linfoganglionar

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general:

Determinar factores asociados a actividad tumoral linfática regional en pacientes con cáncer de pene.

6.2 Objetivos específicos:

Determinar las características clínicas, histopatológicas y manejo de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide de pene.

Determinar factores asociados a actividad tumoral linfática regional en pacientes con cáncer de pene.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio: retrospectivo, retrolectivo, observacional y descriptivo.

Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartiles (RIQ). Las variables categóricas fueron presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Las variables asociadas a la presencia de enfermedad linfoganglionar serán comparadas con chi cuadrada, la medida de fuerza de asociación con Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Las variables con posible capacidad predictiva para mortalidad serán incluidas en la construcción de modelos multivariados mediante la prueba de regresión de Cox y estimación de Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística a utilizar será STATASE 11.0.

7.2 Población: Hombres mayores de 18 años que ingresaron al Hospital General de México durante el periodo de Enero 2015 a Enero 2020 con diagnóstico de carcinoma de pene histopatológico.

7.3 Tamaño de la muestra: Estimamos un cálculo de tamaño de muestra de acuerdo a las diferencias medias entre 2 grupos. Por la ecuación de cálculo de tamaño de muestra para diferencias de medias independientes para un grupo de actividad ganglionar vs. no actividad ganglionar:

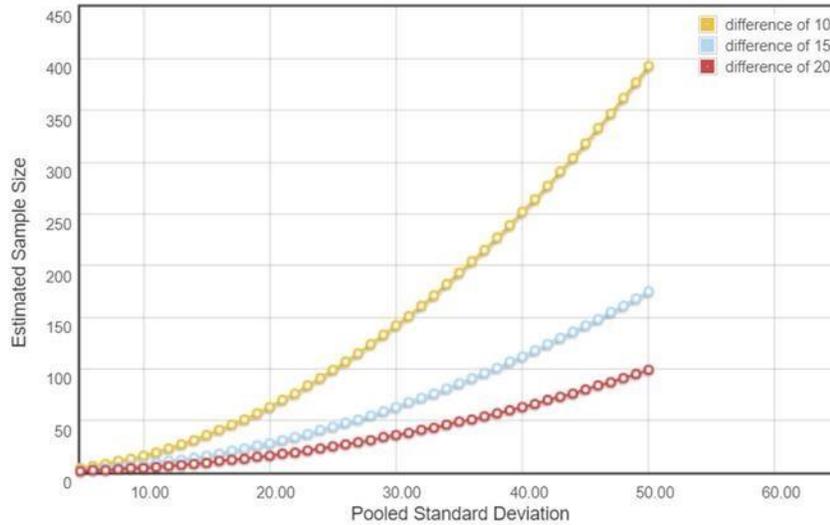
$$n = \frac{(Z\alpha - Z\beta)DE}{(\mu_1 - \mu_2)}^2$$

Tomamos una media hipotética en ambos grupos para cada grupo de 10 y 15 mm, respectivamente, una desviación estándar de 10 y un error alfa estimado de 0.05 se requiere de $n = 63$ en cada grupo para alcanzar un poder del 80%, y un tamaño del efecto estandarizado de -1. Sustituyendo con los parámetros descritos:

$$n = \frac{((1.96 - (-0.8))10)}{(10 - 15)}^2 = 63 \text{ Donde:}$$

$Z\alpha$ = valor crítico de Z de 1.96 relacionado con $\alpha = 0.05$

$Z\beta$ = error tipo 2 o valor de Z relacionado con $\beta = 0.20$ (poder de 80%) DE = desviación estándar +/-10 μ_1 = media del grupo 1 μ_2 = media del grupo 2



7.4 Criterios de inclusión:

Pacientes hombres mayores de 18 años.

Pacientes adscritos al servicio de urología y oncología con diagnóstico histopatológico de carcinoma de pene.

Pacientes que hayan tenido al menos una consulta y/o internamiento durante el periodo de estudio.

7.5 Criterios de exclusión:

Pacientes que no registren en el expediente clínico o electrónico las variables a evaluar.

Notas que sean deficientes en su llenado o bien estén incompletas.

7.6 Definición de las variables

Demográficas: Edad, escolaridad, comorbilidades, tabaquismo, fimosis, infección por virus del papiloma humano, índice de masa corporal

Independientes: estadio T, invasión perineural, invasión linfovascular, grado de diferenciación celular.

Dependientes: actividad tumoral linfática regional .

Tabla de operacionalización de las variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Edad	Tiempo de vida de un individuo transcurrido a partir de su nacimiento (años)	cuantitativa	Años cumplidos	Edad en años
IMC	Indicador que se obtiene mediante el peso y la talla registrada mediante la siguiente fórmula $\text{peso}/\text{talla}^2$	Cuantitativa	Cuantitativa continuas	Peso en kilogramos/talla en metros al cuadrado
Diagnóstico histopatológico	Resultado reportado por el servicio de	cualitativa	Cualitativa nominal	1.Carcinoma /epidermoide de pene in situ

	patología del Hospital General de México			<p>2. carcinoma epidermoide bien diferenciado</p> <p>3. Carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado</p> <p>4. Carcinoma epidermoide poco diferenciado</p> <p>5. Leioiosarcoma</p> <p>6. Verrugoso de pene</p> <p>7. otro</p>
T	Extensión local de tumor de pene de acuerdo a resultado histopatológico	Cualitativa ordinal	Ordinal	<p>1. Tx: Tumor que no puede ser clasificado</p> <p>2. Tis: carcinoma in situ</p> <p>3. Ta Carcinoma epidermoide no invasivo</p> <p>T1: Glande: tumor que invade la lámina propia</p> <p>Prepucio: tumor que invade la dermis, lámina propia y Dartos</p> <p>Base. Tumor invade tejido conectivo entre la</p>

				<p>epidermis y el cuerpo esponjoso 4.T1a: sin invasión linfovascular y/o invasión perineural y no es indiferenciado</p> <p>5.T1b: con invasión linfovascular y/o invasión perineural o indiferenciado</p> <p>5.T2: Tumor invade el cuerpo esponjoso con ó sin la uretra</p> <p>6.T3: Tumor invade el cuerpo cavernoso incluyendo la albugínea con o sin uretra</p> <p>7.T4: tumor que invade estructuras adyacentes como escroto, pubis o próstata</p>
N	Extensión de actividad tumoral regional clínica	Cualitativa ordinal	Cualitativa ordinal	<p>1.N0: sin evidencia de actividad tumoral linfática</p> <p>2.N1: Nódulo linfático palpable unilateral y móvil</p> <p>3.N2: 2 o más ganglios palpables unilaterales y</p>

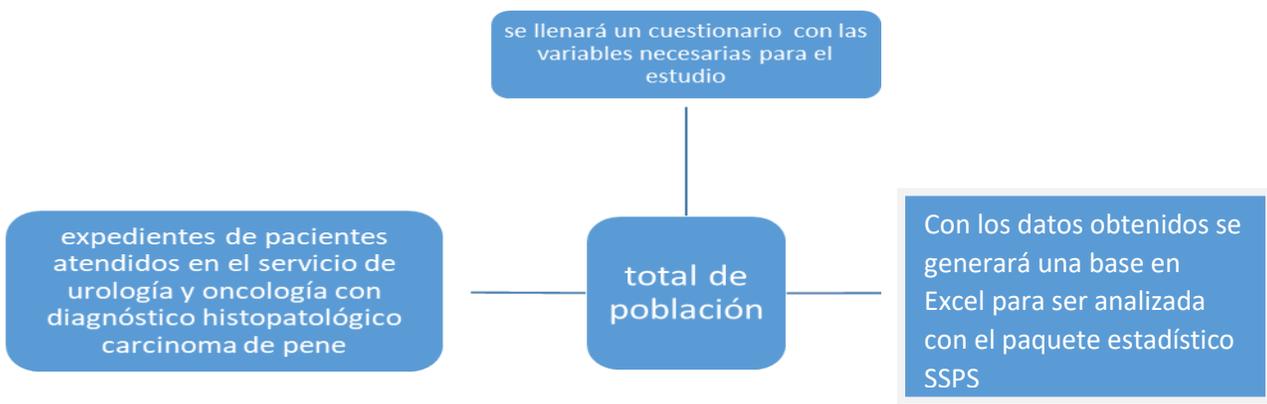
				móviles o ganglios inguinales bilaterales 4.N3: Ganglios linfáticos inguinales palpables y fijos o linfadenopatías pélvicas uni o bilaterales
M	Actividad tumoral a distancia	Cualitativa ordinal	Cualitativa ordinal	1.M0: sin evidencia de actividad tumoral metastásica 2.M1: con presencia de actividad tumoral a distancia
Comorbilidades	Enfermedades adicionales al diagnóstico en estudio	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal	0. Ninguna 1.Diabetes Mellitus tipo 2 2.Hipertensión arterial sistémica 3.Diabetes mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica 4.Otros
Escolaridad	Nivel de educación escolar	Cualitativa ordinal	Años cursados de educación	0. ninguna 1.Primaria 2.Secundaria 3.Bachillerato 4.carrera técnica 5. Licenciatura
Localización	Sitio anatómico hasta donde involucra la lesión	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal	1.Glande 2.Prepuccio 3.cuerpo 4. base

Presentación	Patrón de lesión inicial	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal	1.Papilar 2.Nodular 3.Ulcerosa 4.Plana
Grado de diferenciación	Grado de atipia celular definido por la ISUP (International Society of Urological Patology)	Cualitativa ordinal	Cualitativa ordinal	1.Bien diferenciado 2.Moderadamente diferenciado 3.Pobremente diferenciado
Tiempo de evolución	Tiempo desde que el paciente se percata de la lesión hasta el momento de la primera consulta	Cuantitativa discreta	Meses cumplidos	1 mes, 2 meses, 3 meses..
Fimosis	Incapacidad para la retracción del prepucio por detrás del surco balanoprepucial	Cualitativa nominal	si presenta o no fimosis o antecedente en la consulta de primera vez	1.Presenta fimosis 2.No presenta fimosis
Tabaquismo	Consumo de al menos un cigarrillo en los últimos 6 meses	Cualitativa nominal	si ha consumido cigarrillos o puros de tabaco en los últimos 6 meses	1.Si 2.No
Infección por	Presencia de	Cualitativa	Si se	1.Si

virus de papiloma humano	coilocitos en resultado histopatológico o diagnóstico por PCR	nominal	describen coilocitos en el resultado histopatológico o PCR	2.No
Tratamiento quirúrgico inicial	Tratamiento quirúrgico realizado para escisión de tumor inicial	Cualitativa nominal	-tratamiento quirúrgico realizado de manera inicial	0. ninguno 1.circuncisión ampliada con escisión local 2.Penectomía parcial 3.Penectomía total 5.Penectomía total con linfadenectomía inguinal superficial y profunda
Linfadenectomía realizada	Resección de ganglios linfáticos regionales	Cualitativa nominal	Resección de ganglios linfáticos regionales de manera inmediata o diferida (más de dos meses)	0. inmediata 1. diferida
Invasión perineural	Presencia de actividad tumoral perineural	Cualitativa nominal	Presencia de actividad tumoral perineural	1. Si 2. no
Invasión linfovascular	Presencia de actividad tumoral linfovascular	Cualitativa nominal	Presencia de actividad tumoral linfovascular	1.si 2. no
N patológico	Presencia de	Cualitativa	Actividad	0.no realizada

	actividad tumoral linfática evidenciada en pieza de patología	nominal	tumoral linfática	<ol style="list-style-type: none"> 1.pN0: sin evidencia de actividad tumoral linfática 2.pN1: menos de 2 ganglio inguinales unilaterales 3.pN2: > de 3 ganglio inguinales unilaterales o bilaterales 4. pN3: presencia de ganglios pélvicos
Tratamiento médico	Tratamiento médico realizado al paciente	Cualitativa nominal	Tratamiento médico realizado al paciente	<ol style="list-style-type: none"> 0. ninguno 1. Radioterapia 2. Quimioterapia 3. Radioterapia y quimioterapia

7.7.Procedimiento



7.8 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	ENE 2020	FEB 2020	FEB 2020	MAR 2020	ABR 2020	MAY 2020	JUN 2020	JUL 202	AGO 2020	SEP 2020	AGO 2020
Revisión bibliográfica											
Elaboración del protocolo											
Aprobación por comité											
Obtención de la información											
Procesamiento y análisis de los datos											
Elaboración del informe técnico final											
Envío de tesis a la UNAM											
Divulgación de resultados											

8. Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media o mediana y desviación estándar o rangos intercuartiles (RIQ). Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias absolutas y relativas. Las variables asociadas a la presencia de enfermedad linfoganglionar serán comparadas con chi cuadrada, la medida de fuerza de asociación con Odds ratios (OR) e intervalos de confianza del 95%. Las variables con posible capacidad predictiva para mortalidad serán incluidas en la construcción de modelos multivariados mediante la prueba de regresión de Cox y estimación de Hazard Ratios (HR) con intervalos de confianza del 95%. Todas las pruebas de hipótesis tendrán un error alfa ajustado para una $p < 0.05$. La paquetería estadística a utilizar será STATASE 11.0.

9. ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD

El estudio se llevará a cabo de acuerdo con lo establecido en la Normas de la Ley General de Salud y de buenas prácticas clínicas. Este protocolo será evaluado y aprobado por el Comité de Investigación del Hospital General de México para su realización en dicho hospital. Dicho Comité es independiente del equipo de investigación del presente estudio.

Con base en el artículo 17 de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, título V, artículo 96 y 10, capítulo primero, título segundo, artículo del 13 al 18, al capítulo II, artículo 28, 29 y 30 de esta misma Ley, todos los procedimientos y actividades realizadas en el presente trabajo se consideran como categoría I. “investigación sin riesgo” debido a que se emplearán técnicas y métodos de investigación documentales, y no se realiza ninguna intervención o modificación de variables en los individuos que participan en el estudio. Se trabajará con fuentes de datos secundarias (expediente clínico y electrónico). Los datos se expresarán como datos generales, preservando la confidencialidad de cada uno de los casos.

Para realizar la caracterización clínica y epidemiológica, dado que se trata de una investigación observacional, sin intervención sobre los sujetos de estudio y sin riesgos, se considerará la dispensa del Consentimiento informado. (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación por la salud, Artículo 23).

La base de datos y resultados de investigación serán resguardados en el equipo de cómputo personal del investigador principal, el cual cuenta con contraseña para evitar que personas externas tengan acceso a la información.

No existen conflictos de interés que involucrarán a la investigación principal o a los asesores del proyecto.

10. RELEVANCIA Y EXPECTATIVAS

La presente tesis se realiza para la obtención de título en la especialidad de Urología y para escribir un artículo científico para una revista indexada.

11. RECURSOS DISPONIBLES (HUMANOS, MATERIALES Y FINANCIEROS)

- Alumno de la especialidad de Urología: Dra. Norma Alejandra Cabrera Mora. Residente de urología
- Investigador principal: Dr. Jorge Jaspersen Gastelum, Jefe de servicio de Urología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”
- Investigador **RECURSOS MATERIALES**
- Equipo de cómputo

- paquetería estadística a utilizar será STATASE 11.0.
- Paquete informático: Microsoft Office (Word y Excel)
- Papelería en general

12. RECURSOS NECESARIOS

Disponibilidad de los expedientes clínicos
Propios del autor

13. RESULTADOS

Se incluyeron datos de 93 pacientes recolectados en el periodo de Enero del 2015 a Enero del 2020 atendidos en el servicio de urología y oncología con edad promedio de 57.87 años (23-86) e índice de masa corporal con media de 27.05 +/- 4.5 kg/m². Tabaquismo en el 55.9%. Comorbilidades en el 50%, las más frecuentes: Diabetes Mellitus tipo 2, Hipertensión o ambas en el 22.6, 11.8 y 7.5%, respectivamente. El grado de escolaridad primaria, secundaria, analfabeta, bachillerato y carrera técnica, en el 65.6%, 20.4, 7.5%, 5.4% y 1.1% respectivamente.

Se identificó fimosis en el 74.2% y una mediana de tiempo de evolución de 10 meses (RIQ 4 – 14 meses). Los sitios más frecuentes de localización del cáncer fueron Glande, glande-prepucio o cuerpo en el 40.9, 33.5 y 23.7%, respectivamente. La variedad de presentación fue ulceroso, nodular, papilar o plana en el 40.9, 34.4, 21.4, 3.2%, respectivamente. coilocitosis en el 17.2%. Identificamos invasión linfovascular en el 18.3%, perineural en el 19.4%. **Tabla 1.**

Tabla 1. Características del tumor		n	%
Variedad	Papilar	20	21.5
	Nodular	32	34.4
	Ulceroso	38	40.9
	Plana	3	3.2
Grado	G1	18	19.4
	G2	60	64.5
	G3	15	16.1
Tamaño	< 4 cm	51	54.8
	> 4 cm	42	45.2
	Invasión linfovascular	17	18.3
	Invasión perineural	18	19.4
	Coilocitosis	16	17.2
T patológico	Tis	3	3.2
	T1a	21	22.6
	T1b	6	6.5
	T2	15	16.1
	T3	35	37.6
	T4	2	2.2
	Tx	11	11.8
N clínico	NO	51	54.8

	N1	11	11.8
	N2	20	21.5
	N3	11	11.8
M inicial	M0	91	97.8
	M1	2	2.2
N patológico	Sin evidencia de metástasis	17	18.3
	< O = 2 Ganglios inguinales unilaterales	8	8.6
	3 inguinales unilaterales o ganglios bilaterales	12	12.9
	ganglios pélvicos	1	1.1
	Linfadenectomía realizada, sin evidencia de tejido linfoide en pieza	2	2.2
	Nx linfadenectomía no realizada	53	57.0

Las cirugías realizadas fueron penectomía total (43%) , penectomía parcial (15%), penectomía total con linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda inmediata (5.4%), penectomía parcial con linfadenectomía inguinal bilateral superficial y profunda inmediata (11.8%), penectomía total y disección de ganglio centinela (2.2%) , circuncisión ampliada (6.5%) glandectomía (1.1%) y toma de biopsia (15%), en éste último caso sólo se realizó biopsia ya que 2 de pacientes eran metastásicos por lo que solo se otorgó tratamiento paliativo y 12 no acudieron a citas de seguimiento. Del total de pacientes se realizó linfadenectomía en el 43% de los mismos, de los cuales fue inmediata en el 45%, es decir, en el mismo tiempo quirúrgico y diferida en el 55% en un segundo tiempo quirúrgico. En el 95 % de los casos se encontró tejido linfoide de los cuales el 55.3% tuvieron actividad tumoral linfática y el 44.7% sin actividad tumoral linfática, el 5% de las linfadenectomías no se detectó tejido linfoide en la muestra de patología, en éste último caso la linfadenectomía se realizó con videoendoscopia. De forma adicional, se detectó que el intervalo entre la aparición de la lesión y el diagnóstico patológico tiene una mediana de 362 días (RIQ 149 – 535), entre el diagnóstico y la cirugía tuvo una mediana de 35 días (RIQ 12 – 86), intervalo entre la cirugía inicial y la linfadenectomía diferida de 270 días (RIQ 86 – 352). En el 17.2% de los pacientes se indicó tratamiento adyuvante, de los cuales fueron quimioterapia, radioterapia o ambos en el 29.4, 29.4 y 41.2%.

Al comparar únicamente pacientes con actividad ganglionar y sin actividad ganglionar datos como: estadio clínico-patológico, invasión perineural e invasión linfovascular, no existe relación estadísticamente significativa para actividad ganglionar. **Tabla 2**

Tabla 2 Variables asociadas a actividad ganglionar*

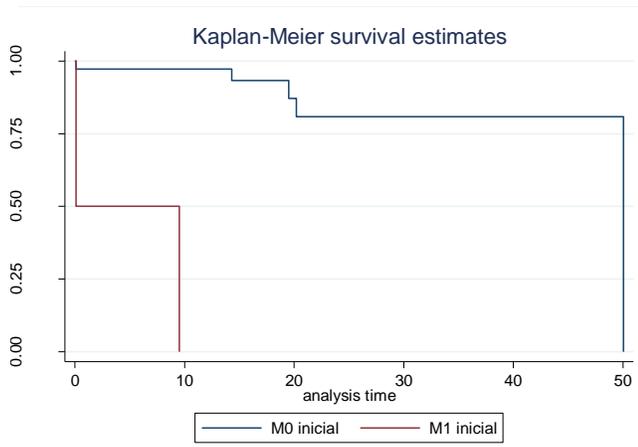
	Sin actividad ganglionar (n=21)	Actividad ganglionar (n=17)	OR (IC 95%)	p
> 4 cm	11 (52)	10 (58)	0.93 (0.24, 3.5)	0.69
Estadio T1a	4 (19.0)	1 (5.9)	-	0.53
Estadio T1b	2 (9.5)	3 (17.6)	0.28 (.022, 3.597)	.329
Estadio T2	5 (23.8)	6 (35.3)	1.65 (.103, 26.686)	.721
Estadio T3	10 (47.6)	7 (41.2)	1.19 (.213, 6.642)	.842

Estadios T3 o T4	10 (47.6)	7 (41.2)	1.06 (0.27 – 4.11)	0.12
------------------	-----------	----------	--------------------	------

Desenlaces clínicos y sobrevida

Un total de 72 pacientes fueron incluidos en el análisis de supervivencia. Durante el periodo del estudio con un tiempo total de seguimiento (TTS) acumulado de 1109 pacientes – mes. Excluimos pacientes (n=6) con pérdida del seguimiento ó seguimiento menor a 6 meses. (n=15). De forma adicional, el retraso en el diagnóstico con una mediana de 362 días (RIQ 149 – 535), el intervalo entre el diagnóstico y la cirugía con mediana de 35 días (RIQ 12 – 86), intervalo entre la cirugía inicial y la linfadenectomía diferida de 270 (RIQ 86 – 352). La única variable con capacidad predictiva para mortalidad fue estadio M1 en el inicio con un HR = 47.2 (IC95% 4.3 – 514.58, p=0.02). **Tabla 3**

Tabla 3. Factores de riesgo para mortalidad en el seguimiento



	HR	IC 95%		p
> 4 cm	1.167	(.182	, 7.48)	.871
Invasión linfovasular	4.382	(.323	, 59.36)	.267
Invasión perineural	0.000	(.000	, 6.0)	N/A
Tabaquismo	1.091	(.207	, 5.750)	.918
M1 inicial	47.283	(4.336	, 515.58)	.002
Retraso diagnostico (días)	.997	(.993	, 1.002)	.247

14. Discusión.

En cuanto a las características clínicas y patológicas son similares a lo reportado con la literatura mundial, se encontró ATL (actividad tumoral linfática) microscópica en el 20% de los pacientes quienes clínicamente presentaban N0.

En nuestro estudio no se encontró correlación entre la actividad ganglionar con el estadio, invasión linfovascular y perineural del tumor primario a diferencia de otras publicaciones^{13,14}. El papel predictivo de la invasión perineural como predictor de ATL fue propuesto por primera vez en el 2008 por un estudio multicéntrico, retrospectivo con modelos de regresión logística multivariada. En contraste en el mismo año en Brasil por Ornellas¹⁵ no encontraron que fuera un factor predictor independiente probablemente por el número de casos analizados además de la metodología patológica heterogénea por lo que en el 2018 se realizó un metaanálisis donde se encontraron 35 estudios de los cuales 12 fueron incluidos en la revisión sistemática donde se encontró relación estadísticamente significativa, que podría explicarse en parte porque un 30% de los pacientes presentan IP (invasión perineural), a diferencia de nuestra población (19.4%), además se observó que la asociación significativa de IP y ATL fue únicamente observada en estudios con una media de seguimiento no menor a 36 meses, que puede atribuirse a que el aumento en la ATL aparece en un seguimiento más largo. Otro hallazgo interesante con respecto al impacto de la edad como predictor de la asociación IP y ATL sugirió que cuando los pacientes son menores a 60 años con IP el riesgo de presentar ATL fue evidente y estadísticamente significativo en comparación con pacientes mayores a 60 años.¹⁶

Detectamos que aproximadamente los pacientes tardan un 1 año entre la aparición de la lesión y el diagnóstico patológico, probablemente asociado a falta de información acerca de esta patología y la falta de acceso a la salud de los pacientes, lo cual no difiere respecto a lo reportado en la literatura mundial. Por último, en el seguimiento a 6 meses el único factor asociado a mortalidad fue presentar metástasis a pulmón al momento del diagnóstico.

15. Conclusión.

El cáncer de pene es una patología infrecuente que requiere un manejo inicial multidisciplinario y eficaz, el urólogo es la piedra angular en la toma de decisiones. En nuestro hospital contamos con casos de cáncer de pene frecuentemente, está incluido en los 20 principales diagnósticos anuales, en su mayoría de tipo escamoso, moderadamente diferenciado, de presentación ulceroso, estadio T3, estadio clínico N0.

Es importante considerar realizar linfadenectomía inmediata en nuestra unidad debido a la falta de adecuado seguimiento por parte de nuestros pacientes, sobre todo en paciente menores de 60 años para poder ofrecerles un mejor pronóstico ó establecer estrategias de concientización para que los pacientes acudan a sus citas de seguimiento, tomando en cuenta los límites socioculturales y económicos de nuestra población, es necesario valorar realizar un modelo experimental prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia de ésta propuesta. Además de realizar estudios que evalúen el impacto: económico, en la calidad de vida y psicológico, que justifiquen la demora en la búsqueda de la atención méd

13. REFERENCIAS

1. Pettaway CA. Campbell Walsh Urology. 12.^a ed. Philadelphia : Alan J Wein; 2020.
2. Chauv A. The prognostic Index, A useful pathologic guide for prediction of nodal metastases and survival in penile squamous cell carcinoma. Am J Surg Pathol. . 2009;(33:7):10449–1056.
3. Ornellas AA. Management of Penile Cancer . J Surg Oncol. 2008;97 (3):199–200
4. Hernández BY. Borden of invasive Squamous Cell carcinoma of the Penis in the United States, 1998-2003. National Institutes of Health. 2008;(15;113):2883–2891
5. Bezerra C. Profile of Patients With Penile Cancer in the Region With the Highest Worldwide Incidence). Nature Scientific Reports. 2020;10 (1):1
6. Tseng HF. Results of a Population-Based Case-Control Study in Los Angeles County (United States). Cancer Causes Control. 2001;12 (3):267–277.
7. Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. N Engl J Med . 2002;346 (15):10–17.
8. Hellberg D, J V. Penile Cancer: Is There an Epidemiological Role for Smoking and Sexual Behaviour?. Br Med J (Clin Res Ed) . 1987;295 (6609):1306–1308.
9. O.W. Hakenberg, S. Minhas, A. Necchi, C. Protze, N. Watkin, Penile Cancer, EUA guidelines. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/penile-cancer/>
10. Agrawal A, Pai D. The Histological Extent of the Local Spread of Carcinoma of the Penis and Its Therapeutic Implications. BJU Int. 2000;85 (3):299–301.
11. Reynoso Noverón N, Scavuzzo A, Santana Ríos Z. Penile Cancer in Mexico: Twenty Years Experience at a Tertiary Academic Hospital. Arch Esp Urol. 2020;73 (1):11–18.
12. Solona E, Iborra I, Rubio J, Casanova JL, Ricós JV, Calabuig C. Prospective validation of the association of local tumor stage and grade as a predictive factor for occult lymph node micrometastasis in patients with penile carcinoma and clinically negative inguinal lymph nodes . J Urol, 2001;165(5): 1506-1509.
13. Zhou, Xiang, Qi Feng, Zhou Ruhua. The Role of perineural invasion in penile cancer: a metaanalysis and systematic review . Bioscience reports, 2018;38(5): 1-10
14. Niyogi, Devayani, Noronha Jarin, Bakshi Ganesh, Management of clinically nodenegative groin in patients with penile cancer.» Indian Journal of Urology:IJU , 2020: 36(1) 8-15.

15. Leone A, Diori G. Contemporary Management of patients with penile cancer and lymph node metastasis. *Nature*. 2017;1–13.

14. ANEXOS

Hoja de Recolección de datos

FOLIO: _____

FECHA: _____

La presente hoja de recolección de datos es de carácter de absoluta confidencialidad, los datos obtenidos de este cuestionario estrictamente se utilizarán solo para fines de investigación. Se obtendrán de la revisión exhaustiva de expedientes clínicos.

DATOS GENERALES:

Edad: _____ IMC: _____.

Diagnóstico histopatológico: _____ Tiempo de Evolución: - _____

Escolaridad: _____ Fimosis: _____ Tabaquismo: _____ IVPH: _____

Comorbilidades: _____

DATOS CLÍNICOS DE LA LESIÓN

Localización: _____ Presentación: _____

Grado de diferenciación: _____ T: _____ N: _____ M: _____

DATOS HISTOPATOLÓGICOS

Resultado histopatológico: _____ Invasión neurovascular: _____ Invasión perineural: _____ pN: _____

Tratamiento quirúrgico inicial realizado: _____

Linfadenectomía realizada: _____

Tratamiento médico realizado: _____