

Factores pronósticos de mortalidad en cáncer de pene

Prognostic factors of mortality in cancer of penile

Miguel Ángel Jiménez-Ríos,¹ Pablo Ariza-Villaro,² Mario Emmanuel Solares-Sánchez,³ Pedro Martínez-Cervera.⁴

▷ RESUMEN

Introducción: En Estados Unidos de América, el carcinoma de pene representa menos de 1%; en cambio, en Sudamérica alcanza 10%. En 2000, México registró 263 casos que se traducen en 0.17% de las muertes. La mortalidad de tres a cinco años sin tratamiento es de 93.7% y 97.4%.

Métodos: Estudio retrolectivo, abierto, observacional y de supervivencia. Pacientes tratados entre 1983 y 2002. Estadísticas descriptivas, análisis de supervivencia con pruebas de Log-rank, curvas de Kaplan-Meier y análisis multivariados de Cox.

Resultados: De 171 pacientes, 35 fueron excluidos, total 136. Edad promedio de 54 años, 80% de nivel socioeconómico medio bajo, 81% con nivel educativo menor a la primaria. Tres lesiones precancerosas. Pacientes con fimosis 20.5%; de los cuales, 66% en glande; 46.2% ulcerado; 18.3% metastásico; 33.8% T3 y 39.2% Jackson III; 41.4% penectomía parcial; 98.5% epidermoide; 64% bien diferenciado; 8% asociado a condilomas; 37 (27.21%) muertes. Factores de mortalidad asociados: menos de 54 años de edad ($p = 0.04$), lesión mayor a 4 cm ($p = 0.04$), etapa clínica patológica mayor y Jackson ($p = 0.00$), más de 4 nódulos positivos ($p = 0.00$), recurrencias

▷ ABSTRACT

Introduction: The incidence of penile carcinoma in USA is less than 1 in 100,000. In South America represents 10%. In 2000, Mexico reported 263 cases, representing 0.17% of deaths; without treatment, the mortality to 3 and 5 years is of 93.7% and 97.4%.

Methods: Study retrospective, open, observational and of survivor. Patients treated between 1983 and 2002. Descriptive statistics, survivor analysis with boards of Log-rank, Kaplan-Meier curves and Cox multivariable analysis.

Results: 171 patients, 35 were excluded, total 136. Age was 54 years, average, 80% patients had a socioeconomic middle to low status, 81% education less than one year of elementary school. There were 3 premalignant lesions. Up to 20.5% of patients had fimosis; 66% cancer located in glans penis; 46.2% ulcerated; 18.3% metastatic; 33.8% T3 and 39.2% Jackson III. 41.4% partial falectomy, 98.5% epidermoid, 64% well differentiated. 8% associate to condiloma, 37 (27.21%) died. Associated factors of mortality: age less than 54 years ($p = 0.04$), size of lesion greater 4 cm ($p = 0.04$), greater pathological clinical stage and Jackson ($p = 0.00$), more than 4 positive nodes ($p = 0.00$), recurrences ($p = 0.00$) and treated neoadjuvant chemotherapy 32 ($p = 0.00$).

Conclusions: Illness mainly of poor patients that do not respond to revision in early phases. The pathological clinical stage,

1Jefe del Departamento de Urología, INCan.

2Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

3Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

4Médico adscrito al Departamento de Urología, INCan.

Correspondencia: Miguel Ángel Jiménez Ríos. Av. San Fernando N° 22. Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080. México, D. F. Teléfono: 5628 0400, ext. 240. Fax: 5628 0400. Correo electrónico: drmajr@prodigy.net.mx o mjimenezr@incan.edu.mx

($p = 0.00$) y tratados con quimioterapia neoadyuvante 32 ($p = 0.00$).

Conclusiones: Enfermedad de pacientes de nivel socioeconómico bajo que no acuden a revisión en etapas tempranas. El estadio clínico patológico, Jackson, heridas grandes, metástasis en nódulos inguinales y pélvicos, además del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante se asocian a una mayor mortalidad.

Palabras clave: Cáncer epidermoide de pene, etapa avanzada, mortalidad, estadio clínico, metástasis, México.

Jackson, large wounds, metastases to inguinal and pelvic nodes and processing with neoadjuvant chemotherapy relates to greater mortality.

Keywords: *Epidermoid penile carcinoma, advanced stage, mortality, clinical stage, metastases, Mexico.*

▷ INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pene (CP), el cual se presenta en forma ocasional, es una entidad rara, que poco se conoce mundialmente. En Europa, su incidencia va de 0.1 a 0.9 por cada 100 000 habitantes; en USA es de 0.7 a 0.9 por 100 000; sin embargo, se ha descrito que en algunas regiones de Asia, África y Sur América llega a ser de 19 por 100 000, representando hasta 20% de cáncer en el hombre.^{1,2}

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del año 2000, reportó una frecuencia de 263 casos, representando 0.3% de todas las neoplasias; cuya mortalidad fue de 0.17% (84 casos).³

En series internacionales se ha descrito que esta enfermedad sin tratamiento tiene una mortalidad a tres y cinco años de 93.7% y 97.4% respectivamente.^{4,5} Las lesiones planas y ulceradas tienen una rápida diseminación linfática;⁶ sin embargo, el factor pronóstico relevante de mortalidad en pacientes tratados, es el número de ganglios inguinales metastásicos. La supervivencia libre de enfermedad a cinco años varía de 7% a 50%.⁷⁻⁹

En este trabajo se analizan factores pronósticos asociados a una mayor mortalidad por carcinoma de pene y así, establecer el pronóstico de pacientes en población mexicana.

▷ MÉTODOS

Es un estudio retrolectivo, abierto, observacional, en el cual se revisaron expedientes de pacientes con CP tratados y seguidos en el departamento de urología del Instituto Nacional de Cancerología en un periodo de 19 años, abarcando de enero de 1983 a diciembre de 2002. Se estudiaron variables demográficas como edad, estado socioeconómico, lugar de procedencia, escolaridad, tiempo de evolución desde la aparición de la lesión primaria hasta la consulta de primera vez, presencia de lesiones premalignas y fimosis, localización, tipo y tamaño de la lesión, presencia de ganglios, metástasis a distancia, estadio clínico según la clasificación de Jackson, etapa clínico patológico utilizando la clasificación TNM de 2002, tipo de cirugía, disección ganglionar, así como localización y números de ganglios, recurrencia, tratamiento. Las variables se registraron en una hoja de captura de datos.

Se incluyen aquellos pacientes diagnosticados con CP, que recibieron tratamiento con intento curativo y que tuvieron seguimiento mayor a tres meses. Se excluyeron todos aquellos pacientes que no aceptaron tratamiento quirúrgico del tumor primario, pacientes con seguimiento menor a tres meses y los pacientes con datos incompletos en el expediente clínico. Se eliminaron aquellos que

Figura 1.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier. Los perdidos los usamos como vivos al momento del estudio.

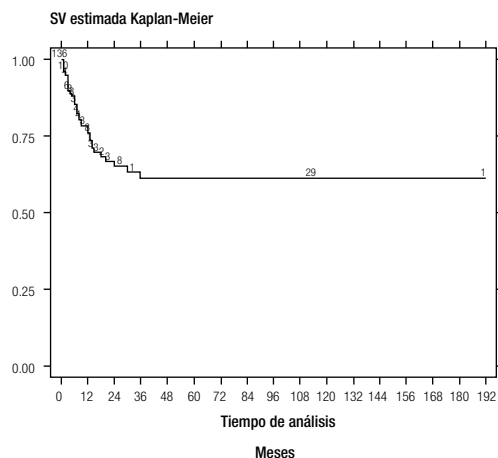
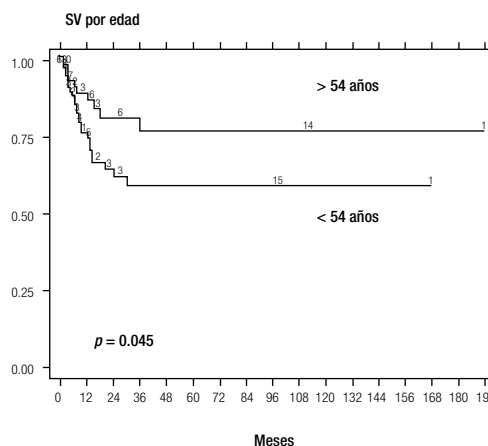


Figura 2.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por edad.



murieron por alguna enfermedad grave terminal diferente al cáncer.

Para el análisis de los resultados se utilizó estadística descriptiva y análisis de supervivencia por el método de Kaplan Meier, prueba de *Log-rank* y análisis multivariado de Cox. Se consideró como estadísticamente significativa una $p \leq 0.05$.

▷ RESULTADOS

De enero de 1983 a diciembre de 2002, se diagnosticaron 171 pacientes con CP, de los cuales se excluyeron 35 (20.46%). Un total de 136 pacientes fueron incluidos en el estudio. La edad promedio fue de 54 años (intervalo 23 a 88 años), de los cuales 80.1% pertenecía a estado socioeconómico bajo, 19.2% al medio y 0.7% alto. De los pacientes, 20% provenían del Estado de México, 18.6% del Distrito Federal, 10% de Guerrero, 8.5% de Veracruz, 7% Puebla; de ellos, 36.4% tenían grado de instrucción primaria y 35.6% eran analfabetas, siendo la ocupación en 53 (39.26%) de campesinos y sólo 6 (4.4%) profesionistas. Tres pacientes tenían lesiones premalignas (dos enfermedad de Bowen y uno balanitis xerótica obliterante), 28 (20.5%) con antecedente de fimosis. El tiempo promedio transcurrido desde que aparecieron los síntomas hasta que el paciente consultó fue de 10 meses

(uno a 48 meses). Ochenta y cuatro (65.6%) pacientes tenían lesiones sólo en glande, 18% involucraban glande y cuerpo, 8.5% sólo en cuerpo, 7.8% la presentaban en el prepucio y un paciente tenía involucro en cuerpo y escroto. El tamaño de la lesión comprendía entre 1 cm y 12 cm, siendo en 24 más frecuente de 2 cm (18.6%) y de 3 cm y 4 cm representando 16.2% cada uno.

El tipo de lesión macroscópico más frecuente fue ulcerado (46.2%), exofítico (38.6%), verrugoso (12.8%) y plano (2.2%). Once (8%) pacientes tuvieron lesiones asociadas a condilomas. El tipo histológico fue epidermoide en 100%, de los cuales 64.1% eran bien diferenciados, 31.3% moderadamente diferenciados y 4.4% pobremente diferenciados.

Al momento de la presentación, 25 pacientes presentaban metástasis (18%), 23 (92%) en ganglios inguino-pélvicos y de ellos, seis con enfermedad ganglionar en retroperitoneo, y con metástasis en hígado (un paciente), en columna (dos pacientes), en articulación coxo-femoral (un paciente) y en cráneo (un paciente).

Se clasificaron los pacientes por etapa clínica de Jackson, siendo más frecuentes en estadio III en 39.2%, Jackson I en 20.7% y en II y IV 20% cada uno. Se realizó falectomía parcial a 56 (41.4%) pacientes, falectomía total a 48 (35.5%), circuncisión a 16 (11.8%), biopsia a 12 (8.8%); dos fueron inoperables y a uno se le realizó

tumorectomía inguinal de limpieza. Se realizó LDNIP a 69 (50.7%), de los cuales 37 fueron positivos a metástasis, siendo bilaterales en 63.6%, 27.2% del lado izquierdo y 9% sólo derechos. Veintitrés pacientes (13.45%) tuvieron cinco o más ganglios positivos.

Después del tratamiento inicial, los pacientes fueron agrupados según el estadio clínico patológico del TNM del 2002, estando más frecuentes en el tres (33.8%), dos (27%), cuatro (22%), uno (15%) y cero (1.5%).

El tiempo promedio de seguimiento fue de 25.5 meses (tres a 192 meses) (DE = 37). Durante este periodo, 37 pacientes (27%) recurrieron en los primeros 24 meses 100%, y 86% en los primeros 12 meses, siendo el sitio más frecuente la región inguinal en 54%, en la cicatriz del pene en 16.2% y hueso 5.4%.

Al momento de realizar el estudio, hubo 37 fallecidos, 36 muertos con actividad tumoral y uno sin actividad tumoral (insuficiencia renal por microcisto posterior al tratamiento con RT); 91 pacientes vivos: 60 vivos sin actividad tumoral y ocho se perdieron después de tres meses de seguimiento.

Un total de 39 pacientes (28.6%) recibieron tratamiento adyuvante con RT y QT (32 pacientes). Treinta y seis recibieron RT a pelvis total (incluyendo pene) con dosis que variaban entre 300 CGy hasta 6000 CGy; dos requirieron RT a columna vertebral. El esquema de QT

más empleado fue Cisplatino + 5' Fluoracilo, recibiendo 22 pacientes sólo un ciclo.

En el análisis univariado con prueba de Log-rank y en las curvas de Kaplan Meier, los factores asociados a mortalidad de los pacientes fueron edad menor a 54 años ($p = 0.04$) (**Figura 1 y 2**), tamaño del tumor mayor de 4 cm ($p = 0.04$) (**Figura 3**), etapa clínica patológico avanzado (≥ 3) ($p = 0.00$) (**Figura 4**), clasificación de Jackson $\geq III$ ($p = 0.00$) (**Figura 5**), más de cuatro ganglios positivos en la LDNIP ($p = 0.00$) (**Figura 6**), la presencia de recurrencia ($p = 0.00$) (**Figura 7**) y los que requirieron tratamiento adyuvante ($p = 0.00$). Cuando se realizó el análisis multivariado de Cox, de las variables estadísticamente significativas, las únicas con significancia estadística fueron el estadio clínico patológico mayor de tres ($p = 0.04$) y el tener más de cuatro ganglios positivos en la LDNIP ($p = 0.01$).

▷ DISCUSIÓN

En México más de 80% de los pacientes con carcinoma de pene provienen de medio socioeconómico bajo, como en otros países de Latinoamérica donde predomina la pobreza.^{1,2,10} En el 2004, el Dr. Jiménez Ríos y colaboradores reportaron la prevalencia del CP en el INCan en un periodo de 24 años, corresponden a 4.1% de todos los tumores malignos urológicos.¹¹

Figura 3. Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por tamaño.

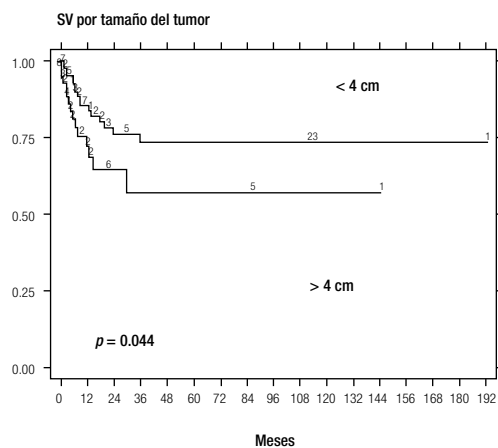


Figura 4. Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por etapa clínica.

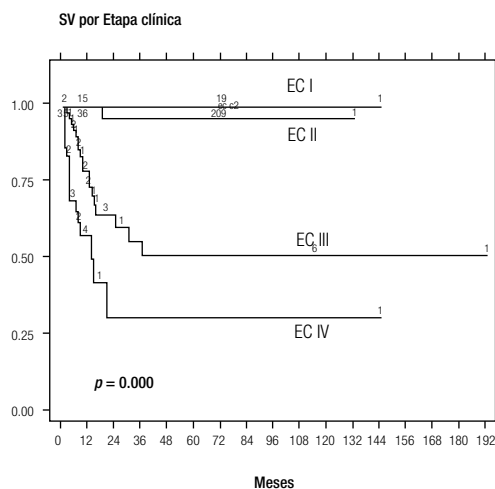
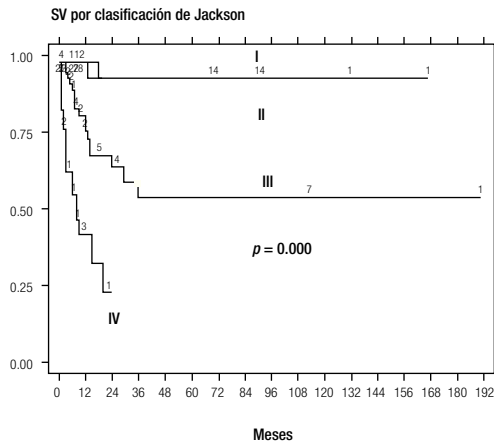


Figura 5.
Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por Clasificación de Jackson.



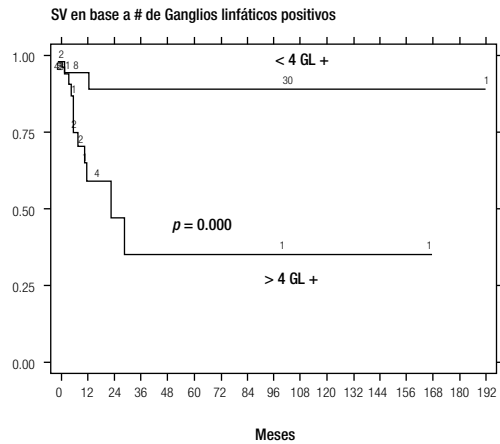
El INCan es un centro de referencia nacional para pacientes con cáncer, ello explica la procedencia de pacientes de diferentes estados de la República Mexicana. En esta serie, se identificaron tres pacientes con lesiones pre-malignas, representando 2.2%, mientras 20.5% tenían antecedentes de fimosis, llegando a reportarse ésta patología hasta en 50% de los pacientes con un riesgo relativo de 65 en la literatura.^{12,13}

La media de edad de este estudio fue de 54 años y se observó que los pacientes menores de ésta tenían significativamente mayor mortalidad en el análisis univariado ($p = 0.04$), sin demostrarse en el análisis multivariado ($p = 0.2$). Sin embargo, en esta serie, el número de pacientes no es lo suficientemente numerosa para poder establecer validez estadística.

Macroscópicamente el tipo de lesión frecuentemente observada fue ulceración en 46.2% de los casos, lo cual no representó un factor pronóstico de mortalidad en nuestros pacientes ($p = 0.07$), en contraste con lo publicado por Ornellas y colaboradores, quienes manifestaron que el patrón ulcerado es de peor pronóstico debido a temprana diseminación linfática y con pobre supervivencia a los cinco años.⁶

La diferenciación celular del tumor también se ha asociado a mayor mortalidad. Maiche y colaboradores¹⁴ informaron que la supervivencia a cinco años de los pacientes con tumores bien diferenciados fue de 80%, para

Figura 6.
Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por número de ganglios linfáticos positivos.



los moderadamente diferenciados de 50% y los pobremente diferenciados de 30%. En esta serie, 64.1% de los pacientes tenían tumores bien diferenciados y en contraste con lo señalado por Maiche, esto no representó un factor pronóstico de mayor mortalidad ($p = 0.1$).

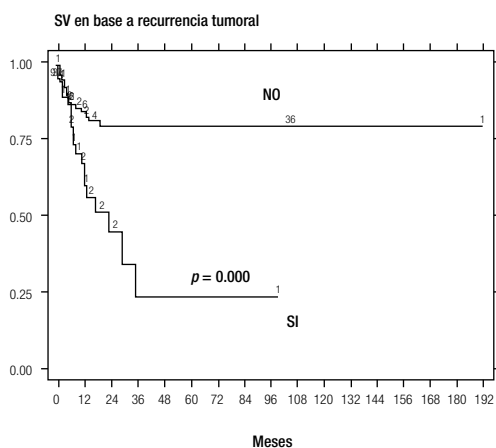
De los pacientes sometidos a LDNIP 53.6% tuvieron metástasis ganglionares y 62.1% tuvieron más de cinco ganglios positivos. Algunos autores⁷⁻⁹ señalan que pacientes con dos o más ganglios positivos tienen una mortalidad mayor, con supervivencia a cinco años entre 7% y 50%. En esta serie, el número de ganglios que dio valor estadísticamente significativo fue cuatro tanto en el análisis univariado y como en el multivariado ($p = 0.00$ y $p = 0.01$ respectivamente).

La etapa clínica más frecuente en estos pacientes, fue la avanzada, con posibilidad de ser operables; Jackson III en 39.2%, correlacionándose con la estadificación clínico-patológica tres por TNM en 33.8%, ambas relacionándose con mayor mortalidad ($p = 0.00$). Este hecho está íntimamente correlacionado con la presencia de metástasis ganglionares, y la necesidad de tratamiento neoadyuvante con RT, QT o ambas.

Emerson y colaboradores informaron que la profundidad de invasión y la invasión vascular son factores pronósticos de progresión.¹⁵ En el INCan, la invasión vascular no se señaló en el expediente clínico, por lo que esta variable no fue valorable.

Figura 7.

Estimado de supervivencia Kaplan-Meier, por recurrencia.



► CONCLUSIONES

El cáncer de pene es una enfermedad principalmente de pacientes de medio socioeconómico bajo que solicitan atención en etapas avanzadas del tumor con masas voluminosas y con ganglios inguinales palpables, en ocasiones inoperables.

Al realizar el análisis con las variables predictivas de mortalidad, las únicas positivas que reflejan la agresividad del tumor fueron el estadio clínico-patológico y el

presentar más de cuatro ganglios linfáticos con metástasis. En los más jóvenes, la recurrencia, el estadio clínico avanzado y la administración de quimioterapia neoadyuvante, son factores de mal pronóstico para la supervivencia. La RT o QT se consideran métodos paliativos que pueden mejorar la calidad de vida, pero no han mostrado aumento de la sobrevida en los pacientes.

REFERENCIAS

1. Gloeckler-Ries LA. Cancer Statistics Review. Bethesda: National Institute of Health, 1990.
2. Mobilio G, Ficarra V. Genital Treatment of Penile Carcinoma. *Curr Opin Urol* 2001;11:299-304.
3. Dirección General de Epidemiología; SSA. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. México; 2002.
4. Hardner G, Bhanalaph T, Murphy G, et al. Carcinoma of the penis: analysis of therapy in 100 consecutive cases. *J Urol* 1972;108:428-430.
5. Culkun D, Beer T. Advanced Penile Carcinoma. *J Urol* 2003;170:359-365.
6. Ornellas A, Seixas A, Marota A, et al. Surgical treatment of invasive squamous cell carcinoma of the penis: retrospective analysis of 350 cases. *J Urol* 1994;151:1244-1249.
7. Horenblas S, Van Tinteren H, Delemarre J, et al. Squamous cell carcinoma of the penis. III. Treatment of regional lymph nodes. *J Urol* 1993;149:492-497.
8. Fossa S, Hall K, Johannessen N, et al. Cancer of the penis. Experience at the Norwegian Radium Hospital 1974-1985. *Eur Urol* 1987;13:372-377.
9. Fraley E, Zhang G, Manivel C, Niehans G. The role of ilioinguinal lymphadenectomy and significance of histological differentiation in treatment of carcinoma of the penis. *J Urol* 1989;142:1478-1482.
10. Solsona E, Algaba F, Horenblas S, et al. EAU Guidelines on Penile Cancer 2004;46:1-8.
11. Jiménez M, Solares M, Martínez P, et al. Frecuencia de tumores malignos del aparato urogenital en el Instituto Nacional de Cancerología de la ciudad de México. Revisión de 24 años. *Rev Mex Urol* 2004;64(S1):25.
12. Jiménez M, Flores G. Programa de actualización continua en urología. Tumores de pene uretra y escroto. 1998;B2:5-41.
13. Nasca M, Innocenzi D, Micali G. Penile cancer among patients with genital lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:911-914.
14. Maiche A, Pyrhonen S, Karkinen M. Histological grading of squamous cell carcinoma of the penis: A new scoring system. *Br J Urol* 1991;67:522-526.
15. Emerson R, Ulbright T, Eble J, et al. Predicting cancer progression in patients with penile squamous cell carcinoma: the importance of depth of invasion and vascular invasion. *Mod Pathol* 2001;14: 963-968.