

Artículo de revisión

Índice de cubillas como predictor de compromiso ganglionar en la linfadenectomía inguinal en pacientes con cáncer de pene.
Validation of the Cubillas Index for predicting lymph node involvement in inguinal lymphadenectomy for patients with penile cancer.

Ron Flores Paúl Fernando*, Soto Pinto Edwin Marcelo**.

*Investigador Independiente, <https://orcid.org/0009-0001-2928-4647>. Quito - Ecuador

**SOLCA – Quito, <https://orcid.org/0009-0007-6090-3008>. Quito - Ecuador

ferch2003@msn.com

Recibido: 17 de julio del 2024

Revisado: 21 de agosto del 2024

Aceptado: 16 de septiembre del 2024

Resumen.

Introducción: El Índice de Cubillas se creó para predecir metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de pene; tiene en cuenta factores como el grado histológico del tumor, el nivel de infiltración anatómica del tumor y, si existe infiltración perineural.

Objetivo: Establecer la confiabilidad del Índice de Cubillas como herramienta predictiva para identificar el compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de pene que serán sometidos a linfadenectomía inguinal.

Metodología: Se realizó una revisión teórica, a partir de una pregunta significativa que expone el motivo de la investigación y la respuesta mediante la búsqueda de información científica, a través de la estrategia PICOT; con términos DeCS/MeSH en bases de datos de salud como: Pubmed, European Association of Urology, American Asociación of Urology, y buscadores como TripDatabase; los artículos encontrados se evaluaron con estándares de calidad mediante criterios STROBE. Los documentos para incluirse abarcaron el periodo 2010 - 2024; con diseños observacionales. Se identificaron 282 artículos y solamente 3 fueron elegidos.

Resultados: el índice demostró ser adecuado en la predicción de afectación ganglionar en pacientes con cáncer de pene que reciben una linfadenectomía inguinal. Los factores como el mayor grado histológico ($p < 0,0001$), la profundidad de infiltración ($p = 0,0002$), invasión perineural ($p < 0,0001$) e invasión vascular se asociaron significativamente con la toma ganglionar. El área bajo la curva (ROC = 72%; IC95%: 63–81%).

Conclusiones: El índice de Cubillas es aplicable y útil para predecir la implicación de los ganglios linfáticos en el cáncer de pene, ayudando a guiar las decisiones clínicas sobre la necesidad de disección de ganglios inguinales.

Parece ser un predictor confiable de metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de pene sometidos a linfadenectomía inguinal; sin embargo, los estudios de validación son muy escasos.

Palabras clave: Neoplasias del pene, metástasis linfática; linfadenectomía, Predicciones [DeCS].

Abstract

Introduction: The Cubillas Index was developed to predict lymph node metastases in patients with penile cancer. It takes into account factors such as the histological grade of the tumor, the level of anatomical infiltration, and the presence of perineural infiltration.

Objective: This study aims to determine how reliable the Cubillas Index is as a tool for identifying lymph node involvement in penile cancer patients undergoing inguinal lymphadenectomy.

Methodology: A theoretical review was conducted, focusing on a specific research question and using the PICOT strategy along with DeCS/MeSH terms to search for scientific information in health databases such as PubMed, the European Association of Urology, and the American Association of Urology. Additionally, search

engines like TripDatabase were used. Articles identified were evaluated using quality standards and the STROBE criteria. The selected papers spanned from 2010 to 2024 and had observational designs. Out of 282 articles identified, only 3 were selected.

Results: The results showed that the Cubillas Index was effective in predicting nodal involvement in patients with penile cancer undergoing inguinal lymphadenectomy. Factors such as higher histological grade ($p<0.0001$), depth of infiltration ($p=0.0002$), perineural invasion ($p<0.0001$), and vascular invasion were all significantly associated with nodal uptake. The area under the curve was 72% with a 95% confidence interval of 63–81%.

Conclusions: the Cubillas Index seems to be a reliable predictor of nodal metastasis in penile cancer patients undergoing inguinal lymphadenectomy.

However, it is worth noting that validation studies are quite scarce.

Keywords: Penile neoplasms, Lymphatic metastasis; Lymphadenectomy, Predictions [DeCS].

Introducción

El cáncer de pene es una enfermedad poco común, pero grave, que afecta a los hombres, y el compromiso ganglionar es un factor pronóstico importante en su manejo (1). Según un estudio retrospectivo realizado por la Asociación Argentina de Médicos Residentes de Urología en el año 2000, se encontró que el 50% de los pacientes con cáncer de pene presentaban afección de las zonas linfáticas inguinales al momento del examen clínico, y cerca del 55% de esos pacientes tenían afección solo en un lado (2).

El cáncer de pene (CP) a menudo metastatiza primero a los ganglios linfáticos inguinales superficiales, luego se extiende a los nodos más profundos y, finalmente, a los ganglios linfáticos ilíacos. Los ganglios linfáticos agrandados de más de 1.5 cm de diámetro, la etapa patológica T2 y superior, la diferenciación de bajo a medio y la infiltración vascular linfática fueron factores predictivos independientes que empeoraron el pronóstico de los pacientes con CP. La linfadenectomía puede interrumpir este proceso y actúa como un tratamiento curativo para el CP, evitando procedimientos radicales que pueden afectar aún más la calidad de vida y la función sexual (3).

Se sabe que esta patología tiene una tasa de progresión rápida, y que actualmente no hay suficientes herramientas de imagen disponibles para determinar con precisión el nivel de compromiso causado por la enfermedad. Tal progresión rápida permite que la enfermedad alcance el sistema linfático al penetrar la fascia de Buck, así como al invadir el cuerpo cavernoso justo después de involucrar la túnica albugínea. Inicialmente invade los ganglios linfáticos superficiales en la ingle, seguido por los ganglios

linfáticos inguinales profundos y, posteriormente, los ganglios linfáticos de la pelvis, esto es característico de una enfermedad que ha alcanzado la etapa metastásica. Por lo tanto, la linfadenectomía inguinal es la mejor técnica para detectar la participación de los ganglios linfáticos, permitiendo la correcta estadificación de la enfermedad, lo que tiene un impacto positivo en la tasa de supervivencia de los pacientes en un período de 5 años (4).

Uno de los factores de pronóstico más importantes en el cáncer de pene tiene que ver con la participación de los ganglios linfáticos. La supervivencia a 5 años disminuye al 51% con la participación de los ganglios inguinales, y es sombría con la participación de los ganglios pélvicos. La incidencia de metástasis oculta en un nodo clínicamente negativo es de alrededor del 10-20%. Se vuelve imperativo identificar la metástasis nodal oculta ya que se ha demostrado que la linfadenectomía temprana mejora la supervivencia específica del cáncer y puede ser curativa para los pacientes con ganglios positivos histológicamente (5).

Las evaluaciones clínicas y radiológicas son insuficientes para detectar la metástasis temprana de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, la linfadenectomía profiláctica es un procedimiento viable para pacientes seleccionados con alto riesgo de metástasis, aunque, la linfadenectomía inguinal tiene una alta tasa de complicaciones a corto y largo plazo. En consecuencia, se han explorado varios factores histológicos con respecto a su potencial para predecir de manera confiable la aparición de metástasis en los ganglios linfáticos inguinales (3). La linfadenectomía inguinal es una intervención quirúrgica invasiva y no está exenta de riesgos y complicaciones; ocupa un lugar protagónico en la

estratificación y tratamiento del cáncer de pene, pero tiende a ser subutilizada debido a que la frecuencia es alta a partir de las complicaciones que históricamente se han descrito, particularmente con la linfadenectomía inguinal tradicional (6). La identificación precisa de los pacientes que tienen ganglios afectados es esencial para la toma de decisiones clínicas adecuadas y para diseñar un plan de tratamiento personalizado. El Índice Pronóstico descrito por Cubillas es uno de los parámetros histopatológicos más importantes para la identificación de candidatos a linfadenectomía (7). A pesar de los avances en la identificación de factores pronósticos, la literatura específica sobre la aplicabilidad del Índice de Cubillas como predictor de compromiso ganglionar en la linfadenectomía inguinal en pacientes con cáncer de pene es limitada (1, 2, 8).

Dada la importancia de la linfadenectomía inguinal en el manejo del cáncer de pene y los riesgos asociados con esta intervención, es crucial investigar la efectividad del Índice de Cubillas como herramienta para la identificación precisa de candidatos a linfadenectomía. Según un estudio realizado en España, la linfadenectomía inguinal es la única alternativa confiable en la etapificación del cáncer de pene y su rol terapéutico permanece invariable, tanto por su eficacia como por la ausencia de tratamientos alternativos (9).

El cáncer de pene es un tumor maligno poco común que tiene efectos significativos tanto físicos como psicológicos en los pacientes. Los ganglios linfáticos inguinales son el primer sitio de metástasis en el carcinoma de pene. La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos inguinales es uno de los factores pronósticos más importantes para los pacientes con cáncer de pene. Por lo tanto, el manejo óptimo de los ganglios linfáticos inguinales es crucial para la supervivencia después del tratamiento local del tumor primario (10).

El mejor manejo de los ganglios clínicamente negativos es controversial debido a la probabilidad de aproximadamente el 25% de enfermedad micrometastásica, y la detección completa de micro-metástasis mediante las técnicas de imagen actuales es difícil. La vigilancia cercana, la biopsia del ganglio centinela dinámico y la linfadenectomía modificada se recomendaron en el tratamiento de pacientes con estratificación cN0 en las últimas décadas, con el objetivo de disminuir las complicaciones causadas por la disección radical

de los ganglios linfáticos inguinales. Sin embargo, estos métodos aún presentan un riesgo notable de pasar por alto la enfermedad micrometastásica (8, 11).

Comparando los métodos, como la linfadenectomía profiláctica tiene el mejor beneficio de supervivencia general debido a la resección temprana de la metástasis oculta, en confrontación con la linfadenectomía tradicional y modificada. Sin embargo, las complicaciones concurrentes relacionadas con el drenaje linfático y la cicatrización de heridas son relativamente altas a pesar de las modificaciones quirúrgicas. La predicción precisa de la metástasis en los ganglios linfáticos inguinales podría identificar a los pacientes que son los mejores candidatos para la linfadenectomía inguinal, lo que no solo podría lograr la mejor tasa de supervivencia para los pacientes con metástasis oculta sino también evitar el tratamiento innecesario para los pacientes con un bajo riesgo de desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos inguinales (11).

El índice descrito por Cubillas, (también se encuentra en la literatura como índice de Chaux, o índice pronóstico (PIS) (7) es un instrumento pronóstico a partir de la histopatología, utilizado para predecir metástasis ganglionares en pacientes con cáncer de pene. Tiene en cuenta varios factores pronósticos para la asociación de cáncer de pene y metástasis ganglionares, que incluyen el grado histológico del tumor, el nivel de infiltración anatómica del tumor y, si existe infiltración perineural. De acuerdo a este índice, los pacientes se distribuyen en tres categorías: riesgo bajo, intermedio y elevado de metástasis ganglionar. Es un método práctico en la predicción de metástasis ganglionares y también se considera un valioso indicador de la evolución de la enfermedad; sin embargo, no abundan investigaciones en las que se haya realizado una validación de este instrumento, lo que fue el problema que motivó el desarrollo de esta revisión.

En consecuencia, el propósito de este estudio es evaluar la confiabilidad del Índice de Cubillas como herramienta predictiva para identificar el compromiso ganglionar en pacientes con cáncer de pene que serán sometidos a linfadenectomía inguinal, con el fin de mejorar la selección de candidatos para esta intervención y contribuir al desarrollo de estrategias de tratamiento más personalizadas y efectivas.

Materiales y métodos

Se elaboró un artículo de revisión teórica, a partir de una pregunta significativa que expone el motivo de la investigación y la respuesta mediante la búsqueda de información científica, a través de la estrategia PICOT; con términos DeCS/MeSH en bases de datos de salud como: Cochrane Library, Pubmed, European Association of Urology, American Asociación of Urology, y buscadores como TripDatabase; los artículos encontrados, se evaluaron con estándares de calidad mediante criterios STROBE. Los documentos para incluirse abordaran el periodo 2010 - 2024; con diseños observacionales.

Como estrategia de búsqueda, se utilizaron los siguientes términos DeCS/MeSH y operadores booleanos: (penile neoplasms [MeSH Terms]) AND (excision, lymph node [MeSH Terms]) // (Penile Neoplasms [MeSH Terms]) AND (Disease

Management [MeSH Terms]) // (Penile Neoplasms [MeSH Terms]) AND (Lymph Nodes [MeSH Terms])

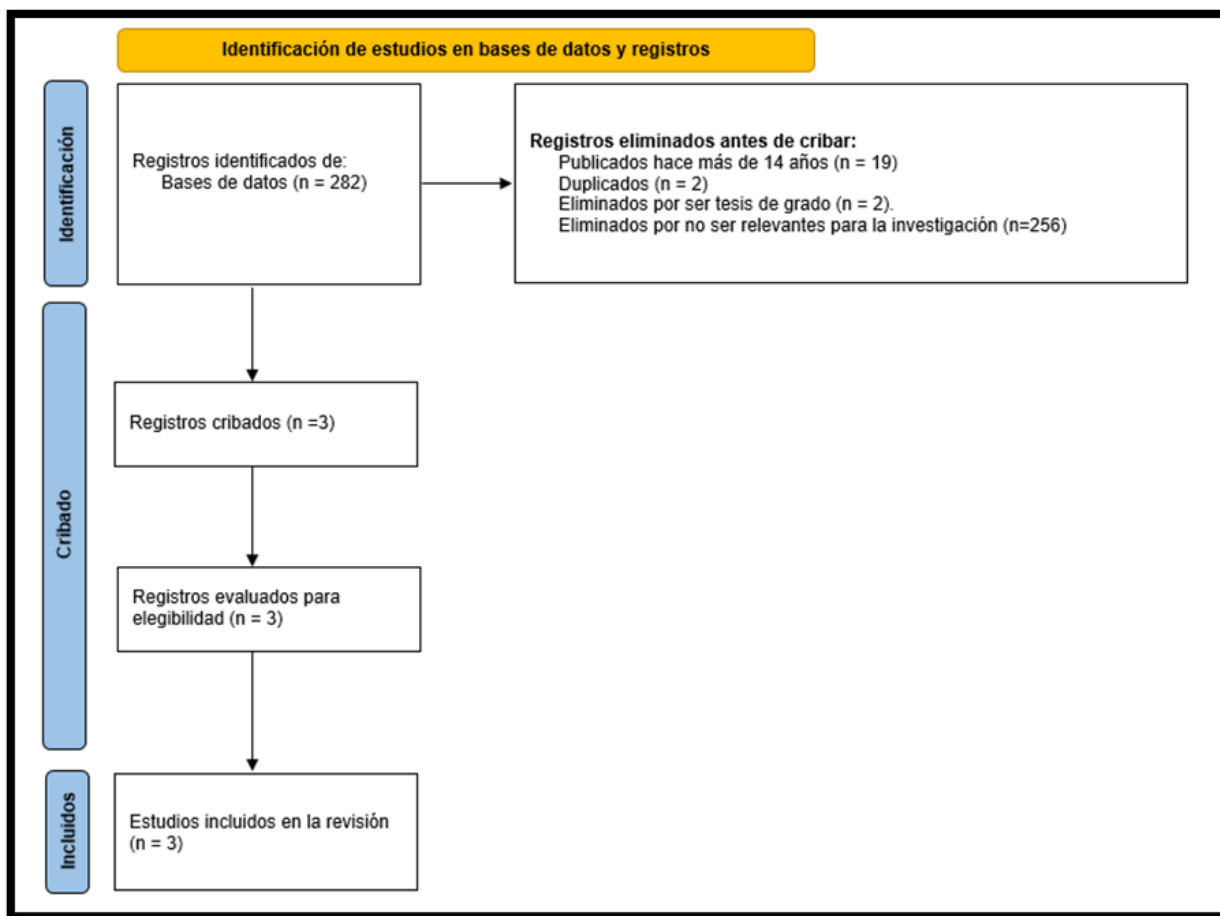
Criterios de inclusión

Se incluyeron artículos científicos completos, publicados desde 2010 hasta 2024 (14 años), sin restricción de idiomas, con diseño observacional analítico, sobre la confiabilidad del Índice de Cubillas como predictor de compromiso ganglionar en la linfadenectomía inguinal en pacientes con cáncer de pene.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos los artículos metodológicamente deficientes, que por su diseño sean de baja calidad: actas de conferencias, editoriales, tesis de grado; de más de 14 años. Se eliminaron artículos incompletos, con solo resumen disponible, revisiones narrativas, tesis de grado, actas de conferencia, editoriales y estudios de baja calidad.

ANEXO 1. DIAGRAMA PRISMA.



Fuente: Elaboración propia

Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad del Índice de Cubillas como predictor de compromiso ganglionar en la linfadenectomía inguinal en pacientes con cáncer de pene, y cómo podría impactar en la toma de decisiones clínicas y el diseño de planes de tratamiento personalizado?

Extracción de datos

A partir de la estrategia de búsqueda descrita, se seleccionaron los artículos (anexo 1) que, según su título y resumen, cumplían con los criterios de selección establecidos, se realizó una lectura crítica, con la que se extrajo la información útil para responder a la pregunta de investigación. La calidad de los artículos se evaluó utilizando la lista de chequeos de STROBE (12).

A la vez, se extrajo la información del artículo: autor, año, objetivo, resultados principales y conclusión del autor. Para esto, se utilizó una matriz en Excel. Una vez obtenida la información de utilidad, se procedió a la síntesis de esta y la redacción del artículo científico de alto nivel, siguiendo la metodología PRISMA (13).

Selección y cribado de los artículos

Se identificaron 282 artículos, de los cuales, se eliminaron 19 por su fecha de publicación, 2 duplicados, 2 por ser tesis de grado y 256 por no ser relevantes para este estudio, ya que analizaban en general factores predictores de metástasis ganglionar, sin mencionar el índice de Cubilla-Chaux. Al finalizar el proceso de cribado, quedaron solamente tres artículos, que fueron incluidos en esta revisión teórica, previo a análisis de calidad. El diagrama de selección y cribado se muestra en el anexo 1 de este documento.

Resultados

Se incluyeron 3 artículos en esta revisión previo análisis de calidad, uno de estos, fue publicado en Argentina (14), otro en Brasil (15), y el otro, en la India (16). Solamente en una se menciona el

instrumento como índice de Cubillas (14); en otro, se menciona como índice de Chaux (15) y, en el tercero, como Índice pronóstico (PIS) (16). En total, se analizaron 282 pacientes con cáncer de pene. En el Anexo 2 se muestran los detalles de las investigaciones seleccionadas.

En un artículo publicado en 2011, en Argentina, Álvarez et al., (14) determinaron que, según el uso de esta herramienta pronóstica, los factores que se asociaron con la presencia de metástasis ganglionar fueron el mayor grado histológico ($p < 0,0001$), la profundidad de infiltración ($p = 0,0002$), invasión perineural ($p < 0,0001$) e invasión vascular ($p = 0,0036$). Además, estos autores encontraron que todos los pacientes que tuvieron metástasis a distancia, alcanzaron una puntuación elevada según el índice pronóstico. Con esto, consideran que el índice es una herramienta útil en la predicción del riesgo de metástasis ganglionar; sin embargo, mencionan que ha sido poco utilizado y que es necesario profundizar en los estudios de validación.

Por otra parte, Da Silva et al., (15) en Brasil, encontraron que existe una estrecha asociación entre el estadio clínico de la lesión primaria del pene y el desarrollo de metástasis inguinales. La afectación del cuerpo cavernoso, el cuerpo esponjoso y/o la uretra se consideran factores de riesgo importantes, predisponiendo el desarrollo de metástasis inguinales en un 61% a un 75% de los casos. La invasión linfovascular y perineural también se relacionan con un mal pronóstico y mayor riesgo de metástasis ganglionar.

Por último, en la investigación de Sali et al., (16), realizada en la India, el índice pronóstico (PIS o índice de Chaux-Cubilla) mostró una sensibilidad predictiva $>98\%$ para detectar enfermedad con ganglios positivos, sin embargo, la sensibilidad predictiva para detectar enfermedad con ganglios negativos para PIS fue del 9%.

Anexo 2. Detalles de los artículos seleccionados.

Autor/año	Título	País	Diseño	Objetivo	N	Resultados	Conclusión	Recomendación
Da Silva et al. ¹⁵ (2022)	Epidemiological, pathological and statistical analysis of penis cancer in Espírito Santo - analysis of 79 cases	Brasil	Observacional Transversal	Determinar las características epidemiológicas y patológicas del cáncer de pene (CP) y verificar la independencia entre dos variables estadísticas de pacientes con CP atendidos en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Cassiano Antônio de Moraes (HUCAM), Vitória, ES, Brasil	79	Existe una estrecha asociación entre el estadio clínico de la lesión primaria del pene y el desarrollo de metástasis inguinales. La afectación del cuerpo cavernoso, el cuerpo esponjoso y/o la uretra se consideran factores de riesgo importantes, predisponiendo el desarrollo de metástasis inguinales en un 61% a un 75% de los casos. La embolización linfovascular y la invasión perineural también se relacionan con un mal pronóstico.	Después de realizar las pruebas de chi-cuadrado y calcular el valor de p, pudimos concluir con estadísticas Significatividad ($p < 0,05$) la relación entre grupo de edad e invasión vascular, lo que puede justificar un peor pronóstico cuanto mayor sea el grupo de edad.	Continuar el estudio
Álvarez et al., ¹⁴ (2011)	Factores pronósticos histopatológicos en el cáncer de pene	Argentina	Observacional Retrospectivo	Analizar retrospectivamente en nuestra población los parámetros histopatológicos de IP descritos por Cubilla e identificar	41	Existió significación estadística en la relación entre el grado histológico, el nivel anatómico de	El índice de cubilla es un buen predictor de metástasis ganglionar. El índice de Cubilla podría incorporars	Continuar el estudio

				potenciales candidatos a linfadenectomía, comparándolos con nuestros criterios para la realización de disección inguinal.		infiltración y la infiltración perineural y la probabilidad de que surja metástasis en los ganglios linfáticos	e en la evaluación histopatológica de estos tumores con el objetivo de guiar las intervenciones terapéuticas, particularmente en las etapas iniciales del tumor donde la linfadenectomía no se lleva a cabo de manera habitual a menos que se utilice el método del Ganglio Centinela. Este es un método sencillo que ofrece al urólogo una guía valiosa en la difícil elección de si realizar o no una linfadenectomía inguinal.	
Sali et al. ¹⁶ (2019)	Histopathological risk scoring system as a tool for predicting lymph nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma	India	Observacional Retrospectivo	Diseñar un sistema de estratificación de riesgo basado en histopatología para predecir el riesgo de metástasis ganglionar en pacientes con carcinoma de células escamosas de pene (CCE)	162	Sesenta y dos de 68 pacientes (91,17%) y 58 de 94 pacientes (61,7%) tuvieron metástasis ganglionares en cirugías iniciales y de seguimiento de la cuenca ganglionar,	Este score tenía una mejor sensibilidad predictiva para detectar casos verdaderos con ganglios negativos y una precisión ligeramente mejor en la detección	Continuar el estudio

					<p>respectivam ente. Las posibilidade s de metástasis ganglionar para cada grupo de riesgo fueron las siguientes: riesgo bajo (puntuación 3 y 4) 14,3%; riesgo intermedio (puntuación 5) 52,6%; y alto riesgo (puntuacion es 6-9) 83,7%. El seguimiento estuvo disponible en 145 pacientes (89,5%). La mediana de seguimiento fue de 21 meses (1 a 96 meses). El sistema de puntuación histopatológ ica (p=0,04) y los grupos de riesgo (p=0,005) tuvieron una correlación estadísticam ente significativa con la SSE pero no con sistema operativo. El modelo de regresión logística demostró que este sistema de estratificaci ón era un buen</p>	<p>de metástasis ganglionare s en comparació n con el PIS.</p>	
--	--	--	--	--	---	--	--

						predicador de metástasis ganglionar.		
--	--	--	--	--	--	--------------------------------------	--	--

Fuente: Elaboración propia

Discusión

El carcinoma de células escamosas del pene (PSCC) es un tumor genitourinario relativamente raro, con una incidencia general de menos de 1 en 100,000 hombres en los Estados Unidos y Europa. Sin embargo, este número es notablemente más alto y está aumentando en los países en desarrollo. La metástasis del cáncer de pene en los ganglios linfáticos inguinales, el sitio metastásico más común para este tipo de malignidad, siempre se asocia con un mal pronóstico. Mientras que la disección de los ganglios linfáticos inguinales puede ayudar en la clasificación del tumor y reducir el riesgo de mortalidad, esta técnica también está asociada con una incidencia de complicaciones (70%).

Por lo tanto, es importante identificar a los pacientes que se beneficiarán de este abordaje terapéutico y evitar cirugías innecesarias. Estudios previos demostraron que el desarrollo de metástasis en los ganglios linfáticos depende de varios factores clínicos y patológicos, como la etapa T del tumor, el grado nuclear, la invasión vascular linfática, entre otros. Los modelos que combinan estos factores podrían ayudar en la predicción precisa de la metástasis linfática (17).

Los factores que se sabe que empeoran el pronóstico de los pacientes con carcinoma de células escamosas del pene (CCE) se correlacionan fuertemente con ganglios linfáticos positivos en la linfadenectomía inguinal. Es decir, la invasión linfovascular se correlaciona con metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de pene. En su análisis de 1.636 pacientes, todos los cuales tenían una estadificación patológica de los ganglios linfáticos, Peak et al., (18) demostraron invasión linfovascular en el 20,6% de los pacientes. De manera similar, se demostró que un grado y estadio más altos, así como ganglios clínicamente positivos en el examen, eran predictores de afectación patológica positiva de los ganglios linfáticos. En

concreto, el 47,4% de los pacientes eran G2 y el 31,7% G3-4, con OR respectivas de 2,58 y 3,27.

Según los resultados de Zekan et al., (19) la invasión infiltrativa (presente en 70,2% con afectación de ganglios inguinales) y reticular (presente en 64% con afectación de ganglios inguinales) de la lesión primaria en el examen patológico también fueron predictores significativos de ganglios linfáticos positivos en el carcinoma epidermoide de pene, además, el aumento de la profundidad de la invasión, la invasión perineural y la disminución de la edad del paciente en el momento del diagnóstico tienen valor predictivo; El 90 % de los pacientes con una profundidad del tumor ≤ 5 mm tenían afectación de ganglios inguinales, mientras que el 48,8 % > 5 mm tenían metástasis. De manera similar, el 73,5% de los pacientes con invasión perineural tenían afectación de ganglios inguinales en comparación con el 24,4% sin invasión perineural.

Según las guías colaborativas de la Asociación Europea de Urología y Asociación Americana de Oncología Clínica (20), mediante una palpación cuidadosa de ambas regiones inguinales, los pacientes pueden dividirse en aquellos sin ganglios linfáticos sospechosos en el examen físico (clínicamente negativos, cN0) y aquellos con ganglios palpables (clínicamente positivos, cN+). La detección de la propagación linfática lo más temprano posible es crucial. Desafortunadamente, las opciones actuales de estadificación no invasiva, como la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET)/TC, no son lo suficientemente confiables para detectar la enfermedad micrometastásica, y no deberían realizarse de rutina en pacientes con estado cN0 (21).

Como resultado, la estadificación quirúrgica sigue siendo indispensable, pero está asociada con una morbilidad considerable y representa un sobretreatmento en la mayoría de los pacientes. Para seleccionar a los pacientes que están en riesgo

de metástasis nodales, se han establecido categorías de riesgo. En los pacientes con tumores de bajo riesgo (pTa, pTis y pT1a G1), ha sido también demasiado bajo el riesgo de metástasis lo cual no indica la necesidad de una estadificación quirúrgica. Los tumores pT1a G2 se hallan en el grupo de riesgo intermedio y se relacionan con una probabilidad del 6-8% de enfermedad micrometastásica de ganglios linfáticos, mientras que el riesgo para los tumores pT1b G2 es del 22-30%. Por lo tanto, se recomienda que para todos los tumores de alto riesgo (\geq pT1b) sí es necesaria la estadificación quirúrgica. Para los tumores de riesgo intermedio, el riesgo de metástasis de LN debe equilibrarse con la morbilidad de la estadificación quirúrgica caso por caso (20).

Desde la perspectiva de Shao et al., (17) la afectación linfática es el factor pronóstico más importante para el carcinoma de células escamosas del pene. Los pacientes sin evidencia de metástasis inguinal tienen una tasa de supervivencia promedio a 5 años del 87% al 100%. El pronóstico para los pacientes con metástasis linfática es significativamente peor, con una supervivencia promedio a 5 años de aproximadamente el 60%. Las tasas de supervivencia a 5 años fueron significativamente mejores en pacientes con no más de dos nodos metastásicos unilaterales en comparación con aquellos con más nodos positivos (73-88% vs 7-50%).

De forma que, la predicción de las metástasis a ganglios linfáticos inguinal antes de la cirugía sigue siendo un foco de investigación. La predicción precisa de LNM puede evitar el tratamiento excesivo y el diagnóstico erróneo. Debido a la falta de investigaciones clínicas aleatorias y de validación de datos de muestras grandes, el nivel de evidencia en la literatura incluida en este artículo es bajo (8).

Limitaciones

La principal limitación en el desarrollo de esta revisión fue que las investigaciones que validan este instrumento son muy escasas, y, al tratarse de estudios observacionales, la calidad de su evidencia es baja, por lo que es un tema que amerita el diseño de más investigaciones.

Conclusiones

El índice de Cubillas, también conocido como el Índice Pronóstico, ha demostrado ser una herramienta útil para predecir la implicación de los

ganglios linfáticos en el carcinoma de células escamosas del pene. Este índice combina tres factores patológicos: el grado histológico, la profundidad de la infiltración tumoral y la invasión perineural. En un estudio que analizó materiales patológicos de 193 pacientes, se encontró que los puntajes del Índice Pronóstico (rango de 2 a 7) eran los mejores predictores de metástasis en los ganglios inguinales y de la supervivencia de los pacientes.

Los resultados mostraron que los pacientes con puntajes bajos (2 y 3) no presentaron metástasis, mientras que aquellos con puntajes más altos (5 a 7) tuvieron tasas de metástasis significativamente mayores (50% a 79%). Por lo tanto, se sugiere que las disecciones de ganglios inguinales pueden no ser necesarias para pacientes con índices bajos, mientras que podrían estar formalmente indicadas para aquellos con índices altos. Los pacientes con un índice de 4 deben ser evaluados individualmente para la disección nodal.

El Índice de Cubillas, que considera factores como el grado histológico, la profundidad de infiltración anatómica y la invasión perineural y vascular, descrito en 2009, ha demostrado ser un predictor confiable de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos en pacientes con cáncer de pene sometidos a linfadenectomía inguinal; sin embargo, los estudios de validación son muy escasos. El diseño de investigaciones en las que se valide el rendimiento de este instrumento en la predicción de afectación ganglionar en estos pacientes es mandatorio, para aportar evidencia de calidad, que sustente o no, su uso en la práctica urológica.

Financiación

Esta revisión fue financiada por sus autores.

Declaración de no conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias

1. The European Association of Urology. EAU Guidelines on Penile Cancer - Epidemiology, Etiology and Pathology - Uroweb [Internet]. Uroweb - European Association of Urology. 2022 [citado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://uroweb.org/guidelines/penile-cancer/chapter/epidemiology-aetiology-and-pathology>

2. Greco I, Fernandez S, Sakalis V, Barreto L, Albersen M, Ayres B, et al. Systematic Review and Meta-analysis of Minimally Invasive Procedures for Surgical Inguinal Nodal Staging in Penile Carcinoma. *Eur Urol Focus* [Internet]. 2023 [citado 10 de junio de 2024];2(1):1-43. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405456923002699>
3. Campos M, Teixeira A, Calixto J, Larges J, Pinho J, Silva G. Predictive histopathological factors of nodal metastasis in penile cancer. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* [Internet]. 2023 [citado 10 de junio de 2024];49(5):628-36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10482464/>
4. Ramos G, Ramírez A, Varela R, Robledo D, Peralta S, Calderón A. Prognostic Factors for Inguinal Lymph Node Involvement and Tumor Recurrence in Squamous Cell Carcinoma of the Penis. *Rev Urol Colomb Colomb Urol J* [Internet]. 2020 [citado 10 de junio de 2024];29(02):084-90. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697997>
5. Malik K, Chandrasekaran D, Kathiresan N, Raja A. Factors Predicting Nodal Metastasis in Penile Cancer: Analysis from a Tertiary Center. *Urol Int* [Internet]. 2021 [citado 10 de junio de 2024];106(7):716-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000519918>
6. Astigueta J, Medina J, Flores G, Abad M. Linfadenectomía inguinal endoscópica en cáncer de pene: resultados oncológicos, funcionales y morbilidad a largo plazo. *Rev Mex Urol* [Internet]. 2022;82(2):1-12. Disponible en: <https://revistamexicanadeurologia.org.mx/index.php/rmu/article/view/966>
7. Chaux A, Caballero C, Soares F, Guimaraes G, Cunha I, Reuter V, et al. The Prognostic Index: A Useful Pathologic Guide for Prediction of Nodal Metastases and Survival in Penile Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2009 [citado 10 de junio de 2024];33(7):1049. Disponible en: https://journals.lww.com/ajsp/abstract/2009/07000/the_prognostic_index__a_useful_pathologic_guide.11.aspx
8. Li Z, Zhou F. Penile cancer: prognostic factors for lymph node involvement—a narrative review. *AME Med J* [Internet]. 2023 [citado 10 de junio de 2024];8(1):2-15. Disponible en: <https://amj.amegroups.org/article/view/7693>
9. Sakalis V, Campi R, Barreto L, Garcia HA, Greco I, Zapala Ł, et al. What Is the Most Effective Management of the Primary Tumor in Men with Invasive Penile Cancer: A Systematic Review of the Available Treatment Options and Their Outcomes. *Eur Urol Open Sci* [Internet]. 2022 [citado 10 de junio de 2024];40(2):58-94. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2666168322000775>
10. Wen S, Ren W, Xue B, Fan Y, Zeng C, Li Y, et al. Prognostic factors in patients with penile cancer after surgical management. *World J Urol* [Internet]. 2018 [citado 10 de junio de 2024];36(3):435-40. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00345-017-2167-5>
11. Hu J, Cui Y, Liu P, Zhou X, Ren W, Chen J, et al. Predictors of inguinal lymph node metastasis in penile cancer patients: a meta-analysis of retrospective studies. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2024];11(2):6425-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6628149/>
12. STROBE [Internet]. STROBE. 2024 [citado 10 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.strobe-statement.org/>
13. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021 [citado 16 de enero de 2024];74(9):790-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893221002748>
14. Álvarez P, Herrera M, Juárez M, García F. Factores pronósticos histopatológicos en el cáncer de pene. *Rev Arg Urol* [Internet]. 2011 [citado 10 de junio de 2024];76(3):108-17. Disponible en: <https://www.revistasau.org/index.php/revista/article/viewFile/103/65>
15. Da Silva J. Epidemiological, pathological and statistical analysis of penis cancer in Espírito Santo - analysis of 79 cases / Análise epidemiológica, patológica e estatística do cancro do pênis no Espírito Santo - análise de 79 casos. *Braz J Health Rev* [Internet]. 2022 [citado 10 de junio de 2024];5(2):7617-27. Disponible en:

<https://brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/47052>

16. Sali A, Menon S, Prakash G, Murthy V, Mahantshetty U, Joshi A, et al. Histopathological risk scoring system as a tool for predicting lymph nodal metastasis in penile squamous cell carcinoma. *Pathology (Phila)* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2024];51(7):696-704. Disponible en:

[https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(19\)30375-7/abstract](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(19)30375-7/abstract)

17. Shao Y, Tu X, Liu Y, Bao Y, Ren S, Yang Z, et al. <p>Predict Lymph Node Metastasis in Penile Cancer Using Clinicopathological Factors and Nomograms</p>. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2021 [citado 10 de junio de 2024];13(2):7429-37. Disponible en:

<https://www.dovepress.com/predict-lymph-node-metastasis-in-penile-cancer-using-clinicopathologic-peer-reviewed-fulltext-article-CMAR>

18. Peak T, Russell G, Dutta R, Rothberg M, Chapple A, Hemal A. A National Cancer Database-based nomogram to predict lymph node metastasis in penile cancer. *BJU Int* [Internet]. 2019 [citado 10 de junio de 2024];123(6):1005-10. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bju.14652>

19. Zekan D, Dahman A, Hajiran A, Luchey A, Chahoud J, Spiess P. Prognostic predictors of lymph node metastasis in penile cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol Off J Braz Soc Urol* [Internet]. 2021 [citado 10 de junio de 2024];47(5):943-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8321459/>

20. Brouwer O, Albersen M, Parnham A, Protzel C, Pettaway C, Ayres B, et al. European Association of Urology-American Society of Clinical Oncology Collaborative Guideline on Penile Cancer: 2023 Update. *Eur Urol* [Internet]. 2023 [citado 10 de junio de 2024];83(6):548-60. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0302283823026386>

21. Fankhauser C, de Vries H, Roussel E, Jakobsen J, Ayres BE, Brouwer O, et al. Lymphovascular and perineural invasion are risk

factors for inguinal lymph node metastases in men with T1G2 penile cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* [Internet]. 2022 [citado 10 de junio de 2024];148(9):2231-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04012-2..>